

GF



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-89826

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPUESTOS DE HETEROARIL - Y FENILSULFAMOILO
SUSTITUIDOS

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC

DIRECCIÓN: EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340 E.U.A

AGIK 31/18, 31/33; AGIP 7/00, 9/00.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 07 de septiembre de 2006

P2006/000162

5

**PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL

10/10/06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____ **Fax:** _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: ERNEST SEIICHI HAMANAKA, MARCUS EUGENE KEHRLI, Jr.

Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, E.U.A.; y 5050
Pond View Circle, Ames, Iowa 50014, E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/000526

Fecha Febrero 28, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/092845

Fecha Octubre 6, 2005

4

Título (54) COMPUESTOS DE HETEROARIL- Y FENILSULFAMOILO SUSTITUIDOS

Clasificación Internacional (51) C07D 311/21, 323/49, 311/44, C07D 213/75,

231/12, 271/06, 285/00, 263/54, 277/62, 235/18, 333/58, 307/79, 215/12

A61K 31/18, 31/33; A61P 27/00, 9/00.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Marzo 10, 2004

Diciembre 16, 2004

(31) Número de Solicitud

60/552.114

11/012.139

5

Comprobante de pago No. 06 - 68,377

Fecha Septiembre 6, 2006

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 06-051.744. Adjunto copia simple

☒

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 del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 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. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-089826-00000-0000
Fee: 2006-09-07 18:53:51 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE(I)
Eve: 379 FASENACIONAL(I)
Act 411 PRESENTACION Folios: 333

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 60,377
FECHA : SEPTIEMBRE 6 DE 2006

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEER	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52198870	04/09/2006	3,448,000.00

CONCEPTO

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

A

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por **PFIZER PRODUCTS, INC.**, a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por **Grover F. Fuller, Jr.** el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de **Grover F. Fuller, Jr.**, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por **Susan Z. Killian**, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

Suscrito y jurado ante mi el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian


SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 37.2
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCIÓN No. 0138 del 11 de febrero de 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

5

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z. Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York.

SERGIO ANDRES RIVERA IGLESIAS
C. C. 2 . 773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
REGISTRACION No. 0130 DE FEBRERO 11.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

6

1. País: Estados Unidos de América

2. Fue firmado por: Norman Goodman

3. Que actuó en su calidad de: **Escribano del Condado**

4. Lleva el sello del Condado de Nueva York

Se certificó:

5. En Nueva York, Nueva York

6. El 22 de noviembre de 2005

7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
Estado de Nueva York

8. Bajo el Número NYC-10404952A

9. Aparece Sello del Estado de Nueva York

10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado .

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO APDONES RUEDA IGLESIAS
 C. G. 83, 1 1
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
 C. G. 83, 1 1
 C. G. 83, 1 1

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York
6. the 22nd day of November 2005
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10404952A
9. Seal/Stamp
10. Signature



James Bizzarrì
Special Deputy Secretary of State

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayda Chahin
Zayra Ravid
Jacqueline Chaparro
Jose Luis Londoño
Candelo Alvarez
Felipe Manjares
Candelo Rodríguez
Santiago Pardo
Of Counsel
Guillermo Chahín
Graciela Melo

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

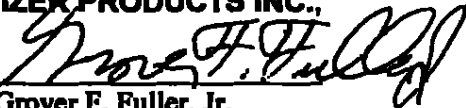
Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

PFIZER PRODUCTS INC.,
By: 
Grover F. Fuller, Jr.

Vice President, Attorney-In- Fact

Date/Fecha:

17 November 2005

City/Country/Ciudad, País: New York, NY USA

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

Grover F. Fuller, Jr.

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street
City New York
State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of PFIZER PRODUCTS INC.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

3. That PFIZER PRODUCTS INC, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

4. Que con sede principal ubicada en

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

NOTARY PUBLIC (Signature):

Sworn & Killian

State of New York
County of New York, } ss:

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal, DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

Sección 2 Killian

467518

Form 1

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

1982 PAID \$3.00

1982 NOV 2 2005

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. El presente documento público fue firmado por: **SHERRY L. JENKINS**
3. Que actuó en su calidad de Notario Público
4. En el Estado de Connecticut para el término del 1 de octubre de 2004 al 30 de septiembre de 2009.

SE CERTIFICÓ

5. En Hartford, Connecticut
6. El 26 de julio de 2006
7. Por **SUSAN BYSIEWICZ** parte del Secretario del Estado de Connecticut.
8. Bajo el Número **2006-9247**
9. Aparece el sello del Estado de Connecticut
10. Firmado por **SUSAN BYSIEWICZ**.
Secretario de Estado

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER PRODUCTS INC.**, sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América cuya dirección postal completa es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER PRODUCTS INC.**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **COMPUESTOS DE HETEROARIL- Y FENILSULFAMOILO SUSTITUIDOS** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER PRODUCTS INC.**, de conformidad con esta cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

(Fdo) Ernest Seiichi HAMANAKA - 28 de febrero de 2005 Groton, CT, USA.
Lugar, fecha y firma – Ernest Seiichi HAMANAKA

5050, Pont View Circle, Ames, Iowa, U.S.A., 22 de febrero de 2005(Fdo)
Marcus Eugene KEHRLI Jr.
Lugar, fecha y firma – Marcus Eugene KEHRLI Jr.

Cesionario: **PFIZER PRODUCTS INC.**

Groton, CT, USA, 17 de julio de 2006 (Fdo) FRANK MALDARI
Lugar, fecha y firma – FRANK MALDARI, VICEPRESIDENTE,
ASESOR DE LA COMPAÑÍA

Testigo 1

(Fdo) Laura Mazurek

Testigo 2

(Fdo) Nicole Stajduhar

Ante mi personalmente compareció y firmo el documento anterior el 17 de julio de 2006

(Fdo) SHERRY L. JENKINS

Notario Público del Estado de Connecticut

No. 123228

Mi comisión vence el 30 de septiembre de 2009

Suscrito y jurado ante mí, el 19 de julio de 2006.

(Fdo.) ALBERT L. THEMES,

Notario Público de Washington Distrito Capital,

cuyo cargo vence el 14 de junio de 2009,

según consta en su correspondiente sello notarial.

(Sello Oficial)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: The United States of America

THIS PUBLIC DOCUMENT

2. has been signed by **SHERRY L. JENKINS**

3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**

4. in the State of Connecticut for the term of **October 1, 2004 to September 30, 2009**

CERTIFIED

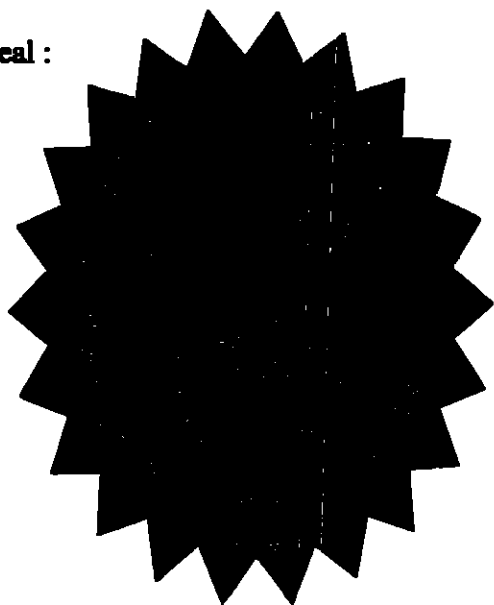
5. at Hartford, Connecticut

6. on **July 26, 2006**

7. by **SUSAN BYSIEWICZ** Secretary of the State of Connecticut

8. Number : **2006-9247**

9. Seal :



10. Signature

Handwritten signature of Susan Bysiewicz in cursive script, written over a horizontal line.

Secretary of the State

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER PRODUCTS INC. a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER PRODUCTS INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in SUBSTITUTED HETEROARYL- AND PHENYLSULFAMOYL COMPOUNDS so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER PRODUCTS INC. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Ernest Seiichi Hamanaka 2/28/05 GROTON CT USA
Place, date and signature - Ernest Seiichi HAMANAKA

5050 Pond View Circle, Montgomery, U.S.A. 27 FEB 05 Marcus Eugene Kehrl Jr.
Place, date and signature - Marcus Eugene KEHRLI Jr.

ASSIGNEE(S): PFIZER PRODUCTS INC.

Groton, CT. USA July 17, 2006

Place, date and signature - FRANK MALDARI, VICE PRESIDENT, CORPORATE COUNSEL

Laura Mazurek
Witness 1 Laura Mazurek

Nicole Stajduhar
Nicole Stajduhar Witness 2

Before me personally appeared and signed the above document this 17th day of July, 2006.

Murray L. Jenkins Notary Public

My commission expires:

MURRAY L. JENKINS
Notary Public
State of Connecticut
No. 12322
My Commission Expires Sept. 22, 2007

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
19 day of July, 2008 at a Notary Public
in and for the State of Texas
Albert L. Themes
Notary Public
My commission expires 6/14, 2009

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009

04/01/09 J. V. F. 10
Notary Public
Commission Expires
06/14/09
My Commission Expires 06/14/09

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 October 2005 (06.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/092845 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07C 311/21, 323/49, 311/44, C07D 213/75, 231/12, 271/06, 285/00, 263/54, 277/62, 235/18, 333/58, 307/79, 215/12

(21) International Application Number:
PCT/IB2005/000526

(22) International Filing Date: 28 February 2005 (28.02.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/552,114 10 March 2004 (10.03.2004) US
11/012,139 16 December 2004 (16.12.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): HAMANAKA, Ernest, Seichi [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). KEHRLI, Marcus, Eugene, Jr. [US/US]; 5050 Pond View Circle, Ames, IA 50014 (US).

(74) Agents: FULLER, Grover, R. Jr.; c/o LAWRENCE, Jackie, Pfizer Inc., MS8260-1615, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (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, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, 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, SI, 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, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published

- with international search report
- before the expiration of the time limits 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.



WO 2005/092845 A1

(54) Title: SUBSTITUTED HETEROARYL- AND PHENYLSULFAMOYL COMPOUNDS

(57) Abstract: The present invention is directed at substituted heteroaryl- and phenylsulfamoyl compounds, pharmaceutical compositions containing such compounds and the use of such compounds as peroxisome proliferator activator receptor (PPAR) agonists. PPAR alpha activators, pharmaceutical compositions containing such compounds and the use of such compounds to elevate certain plasma lipid levels, including high density lipoprotein-cholesterol and to lower certain other plasma lipid levels, such as LDL-cholesterol and triglycerides and accordingly to treat diseases which are exacerbated by low levels of HDL cholesterol and/or high levels of LDL-cholesterol and triglycerides, such as atherosclerosis and cardiovascular diseases, in mammals, including humans. The compounds are also useful for the treatment of negative energy balance (NEB) and associated diseases in ruminants.

SUBSTITUTED HETEROARYL- AND PHENYLSULFAMOYL COMPOUNDS

BACKGROUND OF INVENTION

The present invention relates to substituted heteroaryl- and phenylsulfamoyl- compounds, pharmaceutical compositions containing such compounds and the use of such compounds as peroxisome proliferator activator receptor (PPAR) agonists. The subject compounds are particularly useful as PPAR α agonists and to treat atherosclerosis, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, diabetes, obesity, osteoporosis and Syndrome X (also known as metabolic syndrome) in mammals, including humans. The compounds are also useful for the treatment of negative energy balance (NEB) and associated diseases in ruminants.

Atherosclerosis, a disease of the arteries, is recognized to be the leading cause of death in the United States and Western Europe. The pathological sequence leading to atherosclerosis and occlusive heart diseases is well known. The earliest stage in this sequence is the formation of "fatty streaks" in the carotid, coronary and cerebral arteries and in the aorta. These lesions are yellow in color due to the presence of lipid deposits found principally within smooth-muscle cells and in macrophages of the intima layer of the arteries and aorta. Further, it is postulated that most of the cholesterol found within the fatty streaks, in turn, gives rise to development of the "fibrous plaque," which consists of accumulated intimal smooth muscle cells laden with lipid and surrounded by extra-cellular lipid, collagen, elastin and proteoglycans. These cells plus matrix form a fibrous cap that covers a deeper deposit of cell debris and more extracellular lipid. The lipid is primarily free and esterified cholesterol. The fibrous plaque forms slowly, and is likely in time to become calcified and necrotic, advancing to the "complicated lesion," which accounts for the arterial occlusion and tendency toward mural thrombosis and arterial muscle spasm that characterize advanced atherosclerosis.

Epidemiological evidence has firmly established hyperlipidemia as a primary risk factor in causing cardiovascular disease (CVD) due to atherosclerosis. In recent years, leaders of the medical profession have placed renewed emphasis on lowering plasma cholesterol levels, and low density lipoprotein cholesterol in particular, as an essential step in prevention of CVD. The upper limits of "normal" are now known to be significantly lower than heretofore appreciated. As a result, large segments of Western populations are now realized to be at particularly high risk. Additional independent risk factors include glucose intolerance, left ventricular hypertrophy, hypertension, and being of the male sex. Cardiovascular disease is especially prevalent among diabetic subjects, at least in part because of the existence of multiple independent risk factors in this population. Successful treatment of hyperlipidemia in the general population, and in diabetic subjects in particular, is therefore of exceptional medical importance.

In spite of the early discovery of insulin and its subsequent widespread use in the treatment of diabetes, and the later discovery of and use of sulfonylureas, biguanides and thiazolidenediones, such as troglitazone, rosiglitazone or pioglitazone, as oral hypoglycemic

agents, the treatment of diabetes could be improved. The use of insulin typically requires multiple daily doses. Determination of the proper dosage of insulin requires frequent estimations of the sugar in urine or blood. The administration of an excess dose of insulin causes hypoglycemia, with effects ranging from mild abnormalities in blood glucose to coma, or even death. Treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus (Type II diabetes, NIDDM) usually consists of a combination of diet, exercise, oral hypoglycemic agents, e.g., thiazolidenediones, and in more severe cases, insulin. However, the clinically available hypoglycemic agents can have side effects that limit their use. In the case of insulin dependent diabetes mellitus (Type I), insulin is usually the primary course of therapy.

Thus, although there are a variety of anti-atherosclerosis and diabetes therapies, there is a continuing need and a continuing search in this field of art for alternative therapies.

Moreover, negative energy balance (NEB) is a problem frequently encountered in ruminants particularly dairy cows. NEB may be experienced at any time during the cows life but it is particularly prevalent during the transition period. The ruminant transition period is defined as the period spanning late gestation to early lactation. This is sometimes defined as from 3 weeks before to three weeks after parturition, but has been expanded to 30 days prepartum to 70 days postpartum (J N Spain and W A Scheer, Tri-State Dairy Nutrition Conference, 2001, 13).

Energy balance is defined as energy intake minus energy output and an animal is described as being in negative energy balance if energy intake is insufficient to meet the demands on maintenance and production (eg milk). A cow in NEB has to find the energy to meet the deficit from its body reserves. Thus cows in NEB tend to lose body condition and liveweight, with cows that are more energy deficient tending to lose condition and weight at a faster rate.

It is important that the mineral and energy balance and overall health of the cow is managed well in the transition period, since this interval is critically important to the subsequent health, production, and profitability in dairy cows.

Long chain fatty acids (or non esterified fatty acids, NEFAs) are also mobilised from body fat. NEFAs, already elevated from around 7 days prepartum, are a significant source of energy to the cow during the early postpartum period, and the greater the energy deficit the higher the concentration of NEFA in the blood. Some workers suggest that in early lactation (Bell and references therein-see above) mammary uptake of NEFAs accounts for some milk fat synthesis. The circulating NEFAs are taken up by the liver and are oxidised to carbon dioxide or ketone bodies, including 3-hydroxybutyrate, by mitochondria, or reconverted via esterification into triglycerides and stored. In non-ruminant mammals it is thought that entry of NEFAs into the mitochondria is controlled by the enzyme carnitine palmitoyltransferase (CPT-1) however, some studies have shown that in ruminants there is little change in activity of

CPT-1 during the transition period (G. N. Douglas, J. K. Drackley, T. R. Overton, H. G. Bateman, J. Dairy Science, 1998, Supp 1, 81, 285). Furthermore, the capacity of the ruminant liver for synthesizing very low density lipoproteins to export triglycerides from the liver is limited.

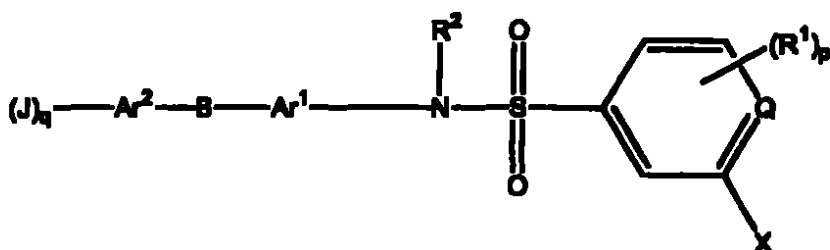
5 Significantly, if NEFA uptake by the bovine liver becomes excessive, accumulation of ketone bodies can lead to ketosis, and excessive storage of triglycerides may lead to fatty liver. Fatty liver can lead to prolonged recovery for other disorders, increased incidence of health problems, and development of "downer cows" that die.

10 Thus, fatty liver is a metabolic disease of ruminants, particularly high producing dairy cows, in the transition period that negatively impacts disease resistance (abomasal displacement, lameness), immune function (mastitis, metritis), reproductive performance (oestrus, calving interval, foetal viability, ovarian cysts, metritis, retained placenta), and milk production (peak milk yield, 305 day milk yield). Fatty liver has largely developed by the day after parturition and precedes an induced (secondary) ketosis. It usually results from
15 increased esterification of NEFA absorbed from blood coupled with the low ability of ruminant liver to secrete triglycerides as very low-density lipoproteins.

 By improving energy balance, or by treating the negative energy balance, the negative extent of the sequelae will be reduced. This is addressed by the compounds of the present invention.

20 SUMMARY OF THE INVENTION

 The present invention is directed to compounds of Formula I



25 Formula I

 or a prodrug of said compound or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug, wherein

 Q is carbon;

30 each R¹ is independently hydrogen, halo, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one or more halo or with (C₁-C₂)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted with one to eleven halo, (C₁-C₆)alkylthio optionally substituted with one or more halo, or R¹ in conjunction with the two adjacent carbon atoms forms a C₇-C₈ fused fully saturated, partially unsaturated or

fully unsaturated five or six membered carbocyclic ring wherein each carbon in the carbon chain may optionally be replaced with one heteroatom selected from oxygen and sulfur;

R^2 is hydrogen or (C_1-C_6) alkyl optionally substituted with C_1-C_3 alkoxy;

5 X is $-COOR^4$, $-O-(CR^3)_2-COOR^4$, $-S-(CR^3)_2-COOR^4$, $-CH_2-(CR^3)_w-COOR^4$, 1H-tetrazol-5-yl-E- or thiazolidinedione-5-yl-G; wherein w is 0, 1 or 2; E is $(CH_2)_r$ and r is 0, 1, 2 or 3, and G is $(CH_2)_s$ or methyldene and s is 0 or 1;

each R^3 is independently hydrogen, (C_1-C_4) alkyl optionally substituted with one to nine halo or with (C_1-C_2) alkoxy optionally substituted with one or more halo, or R^3 and the carbon to which it is attached form a 3, 4, 5, or 6 membered carbocyclic ring;

10 R^4 is H, (C_1-C_4) alkyl; benzyl or p-nitrobenzyl;

each R^5 is independently hydrogen, (C_1-C_4) alkyl optionally substituted with one to nine halo or with (C_1-C_2) alkoxy, (C_1-C_4) alkoxy optionally substituted with one to nine halo, (C_1-C_4) alkylthio optionally substituted with one to nine halo or with (C_1-C_2) alkoxy, or R^5 and the carbon to which it is attached form a 3, 4, 5, or 6 membered carbocyclic ring wherein any

15 carbon of a 5- or 6-membered ring may be replaced by an oxygen atom;

Ar^1 is phenyl or phenyl fused to a member selected from thiazolyl, furanyl, oxazolyl, pyridine, pyrimidine, phenyl, or thienyl, wherein Ar^1 is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with: halo, (C_1-C_2) alkyl optionally substituted with one to nine halo or (C_1-C_2) alkoxy optionally substituted with one to nine halo or (C_1-C_2) alkylthio optionally substituted

20 with one to nine halo;

B is a bond, CO, $(CY_2)_n$, $CYOH$, $CY=CY$, $-L-(CY_2)_n-$, $-(CY_2)_n-L-$, $-L-(CY_2)_n-L-$, $NY-OC-$, $-CONY-$, $-SO_2NY-$, $NY-SO_2-$ wherein each L is independently O, S, SO, or SO_2 , each Y is independently hydrogen or (C_1-C_2) alkyl, and n is 0, 1, 2 or 3;

Ar^2 is a bond, phenyl, phenoxybenzyl, phenoxyphenyl, benzyloxyphenyl, benzoyloxybenzyl, pyrimidinyl, pyridinyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl or phenyl fused to a ring selected from the group consisting of: phenyl, pyrimidinyl, thienyl, furanyl, pyrrolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, and imidazolyl;

each J is independently hydrogen, hydroxy, halo, (C_1-C_6) alkyl optionally substituted with one to eleven halo, (C_1-C_6) alkoxy optionally substituted with one to eleven halo, (C_1-C_6) alkylthio optionally substituted with one to eleven halo, (C_3-C_7) cycloalkyl, (C_3-C_7) cycloalkoxy, (C_3-C_7) cycloalkylthio, or phenyl optionally substituted with one to four substituents from the group consisting of: halo, (C_1-C_2) alkyl optionally substituted with one to five halo, (C_1-C_2) alkoxy optionally substituted with one to five halo, (C_1-C_2) alkylthio optionally substituted with one to five halo;

35 p and q are each independently 0, 1, 2 or 3; and
with the provisos:

- a) If Ar¹ is phenyl, B is a bond, Ar² is a bond or phenyl, and X is —COOH then q is other than 0 and J is other than hydrogen, halo, (C₁–C₈)alkyl or unsubstituted phenyl;
- b) If Ar¹ is phenyl, B is not a bond, Ar² is phenyl and X is —COOR⁴ then B is attached to Ar¹ para to NR²; and
- c) If B is O, S, SO, NH, CO, CH₂ or SO₂ then R¹ is not H.

5

10

15

The present application also is directed to methods for treating dyslipidemia, obesity, overweight condition, hypertriglyceridemia, hyperlipidemia, hyposephalipoproteinemia, metabolic syndrome, diabetes mellitus (Type I and/or Type II), hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, insulin resistance, diabetic complications, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, hypercholesterolemia, inflammation, osteoporosis, thrombosis, peripheral vascular disease, cognitive dysfunction, or congestive heart failure in a mammal by administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of any of claims 1-18, or a prodrug of said compound or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug.

20

The present application also is directed to pharmaceutical compositions which comprises a therapeutically effective amount of a compound of formula I, or a prodrug of said compound or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

25

30

In addition, the present application is directed to pharmaceutical combination compositions comprising: a therapeutically effective amount of a composition comprising

a first compound, said first compound being a compound of formula I, or a prodrug of said compound or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug;

a second compound, said second compound being a lipase inhibitor, an HMG-CoA reductase inhibitor, an HMG-CoA synthase inhibitor, an HMG-CoA reductase gene expression inhibitor, an HMG-CoA synthase gene expression inhibitor, an MTP/Apo B secretion inhibitor, a CETP inhibitor, a bile acid absorption inhibitor, a cholesterol absorption inhibitor, a cholesterol synthesis inhibitor, a squalene synthetase inhibitor, a squalene epoxidase inhibitor, a squalene cyclase inhibitor, a combined squalene epoxidase/squalene cyclase inhibitor, a fibrate, niacin, a combination of niacin and lovastatin, an ion-exchange resin, an antioxidant, an ACAT inhibitor, a bile acid sequestrant, or a prodrug of said compound or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug; and

a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

35

Moreover, the present invention is directed to methods for treating atherosclerosis in a mammal comprising administering to a mammal in need of treatment thereof;

a first compound, said first compound being a compound of formula I, or a prodrug of said compound or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug; and

a second compound, said second compound being a lipase inhibitor, an HMG-CoA reductase inhibitor, an HMG-CoA synthase inhibitor, an HMG-CoA reductase gene expression inhibitor, an HMG-CoA synthase gene expression inhibitor, an MTP/Apo B secretion inhibitor, a CETP inhibitor, a bile acid absorption inhibitor, a cholesterol absorption inhibitor, a cholesterol synthesis inhibitor, a squalene synthetase inhibitor, a squalene epoxidase inhibitor, a squalene cyclase inhibitor, a combined squalene epoxidase/squalene cyclase inhibitor, a fibrate, niacin, a combination of niacin and lovastatin, an ion-exchange resin, an antioxidant, an ACAT inhibitor or a bile acid sequestrant

wherein the amounts of first and second compounds result in a therapeutic effect.

Furthermore, the present application also is directed to kits for achieving a therapeutic effect in a mammal comprising packaged in association a first therapeutic agent comprising a therapeutically effective amount of a compound of the formula I, or a prodrug of said compound or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug and a pharmaceutically acceptable carrier, a second therapeutic agent comprising a therapeutically effective amount of an HMG CoA reductase inhibitor, a CETP inhibitor, a cholesterol absorption inhibitor, a cholesterol synthesis inhibitor, a fibrate, niacin, slow-release niacin, a combination of niacin and lovastatin, an ion-exchange resin, an antioxidant, an ACAT inhibitor or a bile acid sequestrant and a pharmaceutically acceptable carrier and directions for administration of said first and second agents to achieve the therapeutic effect.

Another aspect of the present invention is the use of a compound of formula I, in the manufacture of a medicament for the palliative, prophylactic or curative treatment of negative energy balance in ruminants.

Another aspect of the invention is the use of a compound of formula I, in the manufacture of a medicament for the palliative, prophylactic or curative treatment of negative energy balance or a ruminant disease associated with negative energy balance in ruminants, wherein the excessive accumulation of triglycerides in liver tissue is prevented or alleviated, and/or the excessive elevation of non-esterified fatty acid levels in serum is prevented or alleviated.

Another aspect of the invention is where the ruminant disease associated with negative energy balance in ruminants, as mentioned in the aspects of the invention herein, includes one or more diseases selected independently from fatty liver syndrome, dystocia, immune dysfunction, impaired immune function, toxification, primary and secondary ketosis, downer cow syndrome, indigestion, inappetence, retained placenta, displaced abomasum, mastitis, (endo-)metritis, infertility, low fertility and lameness, preferably fatty liver syndrome, primary ketosis, downer cow syndrome, (endo-)metritis and low fertility.

Another aspect of the invention is the use of a compound of formula I, in the improvement of fertility, including decreased return to service rates, normal oestrus cycling, improved conception rates, and improved foetal viability.

5 Another aspect of the invention is the use of a compound of formula I, in the manufacture of a medicament for the management of effective homeorhesis to accommodate parturition and lactogenesis.

Another aspect of the invention is the use of a compound of formula I, in the manufacture of a medicament for improving or maintaining the functioning of the ruminant liver and homeostatic signals during the transition period .

10 In one aspect of the invention, the compound of formula I is administered during the period from 30 days prepartum to 70 days postpartum.

In another aspect of the invention, the compound of formula I is administered prepartum and, optionally, also at parturition.

15 In yet another aspect of the invention, the compound of formula I is administered postpartum.

In yet another aspect of the invention, the compound of formula I is administered at parturition.

More preferably, the compound of formula I is administered during the period from 3 weeks prepartum to 3 weeks postpartum.

20 In another aspect of the invention, the compound of formula I is administered up to three times during the first seven days postpartum.

Preferably, the compound of formula I is administered once during the first 24 hours postpartum.

25 In another aspect of the invention, the compound of formula I is administered prepartum and up to four times postpartum.

In another aspect of the invention, the compound of formula I is administered at parturition and then up to four times postpartum.

30 Another aspect of the invention is the use of the compound of formula I in the manufacture of a medicament for the palliative, prophylactic or curative treatment of negative energy balance in ruminants and to increase ruminant milk quality and/or milk yield. In a preferred aspect of the invention, the milk quality increase is seen in a reduction in the levels of ketone bodies in ruminant milk.

In another aspect of the invention, peak milk yield is increased.

Preferably, the ruminant is a cow or sheep.

35 In another aspect of the invention, an overall increase in ruminant milk yield is obtained during the 305 days of the bovine lactation period.

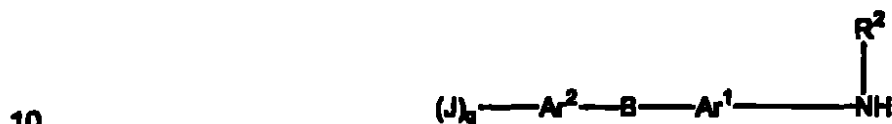
In another aspect of the invention, an overall increase in ruminant milk yield is obtained during the first 60 days of the bovine lactation period.

Preferably, the overall increase in ruminant milk yield, or the increase in peak milk yield, or the increase in milk quality, is obtained from a dairy cow.

5 In another aspect of the invention, the increase in ruminant milk quality and/or milk yield is obtained after administration of a compound of formula I to a healthy ruminant.

In another aspect of the invention, there is provided a compound of formula I, for use in veterinary medicine.

The present application also is directed to compounds having a Formula II



Formula II

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R^2 is hydrogen or (C_1-C_4) alkyl;

15 Ar^1 is phenyl optionally mono-, di- or tri-substituted independently with: halo, (C_1-C_2) alkyl optionally substituted with one to five halo or (C_1-C_2) alkoxy optionally substituted with one to five halo or (C_1-C_2) alkylthio optionally substituted with one to five halo;

B is $(CY_2)_n$, O, S, $-CH_2S-$ or $-CH_2O-$ and n is 1 or 2;

20 Ar^2 is phenyl or phenyl fused to a ring selected from the group consisting of: phenyl, pyrimidinyl, thienyl, furanyl, pyrrolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, and imidazolyl;

25 each J is independently hydrogen, hydroxy; halo;; (C_1-C_6) alkyl optionally substituted with one to eleven halo; (C_1-C_6) alkoxy optionally substituted with one to eleven halo; (C_1-C_6) alkylthio optionally substituted with one to eleven halo; (C_2-C_7) cycloalkyl; (C_2-C_7) cycloalkoxy; (C_2-C_7) cycloalkylthio; or phenyl optionally substituted with one or more: halo or (C_1-C_2) alkyl optionally substituted with one to five halo or (C_1-C_2) alkoxy optionally substituted with one to five halo or (C_1-C_2) alkylthio optionally substituted with one to five halo; and

q is 0, 1, 2 or 3.

30 It is to be understood that both the foregoing general description and the following detailed description are exemplary and explanatory only and are not restrictive of the invention, as claimed.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURE

35 Figure 1 shows the serum NEFA levels for transition cows administered with compound Z, 2-Methyl-5-(4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylsulfamoyl)-benzoic acid (EXAMPLE 193), compared to controls.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention may be understood more readily by reference to the following detailed description of exemplary embodiments of the invention and the examples included therein.

5 Before the present compounds, compositions and methods are disclosed and described, it is to be understood that this invention is not limited to specific synthetic methods of making that may of course vary. It is also to be understood that the terminology used herein is for the purpose of describing particular embodiments only and is not intended to be limiting.

10 The present invention also relates to the pharmaceutically acceptable acid addition salts of compounds of the present invention. The acids which are used to prepare the pharmaceutically acceptable acid addition salts of the aforementioned base compounds of this invention are those which form non-toxic acid addition salts, i.e., salts containing pharmacologically acceptable anions, such as the hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 15 nitrate, sulfate, bisulfate, phosphate, acid phosphate, acetate, lactate, citrate, acid citrate, tartrate, bitartrate, succinate, maleate, fumarate, gluconate, saccharate, benzoate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and pamoate (i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)) salts.

The invention also relates to base addition salts of the compounds of the present 20 invention. The chemical bases that may be used as reagents to prepare pharmaceutically acceptable base salts of those compounds of the present invention that are acidic in nature are those that form non-toxic base salts with such compounds. Such non-toxic base salts include, but are not limited to those derived from such pharmacologically acceptable cations such as alkali metal cations (e.g., potassium and sodium) and alkaline earth metal cations 25 (e.g., calcium and magnesium), ammonium or water-soluble amine addition salts such as N-methylglucamine-(meglumine), and the lower alkanolammonium and other base salts of pharmaceutically acceptable organic amines.

The chemist of ordinary skill will recognize that certain compounds of this invention will contain one or more atoms that may be in a particular stereochemical or geometric 30 configuration, giving rise to stereoisomers and configurational isomers. All such isomers and mixtures thereof are included in this invention. Hydrates and solvates of the compounds of this invention are also included.

Where the compounds of the present invention possess two or more stereogenic centers and the absolute or relative stereochemistry is given in the name, the designations R 35 and S refer respectively to each stereogenic center in ascending numerical order (1, 2, 3, etc.) according to the conventional IUPAC number schemes for each molecule. Where the compounds of the present invention possess one or more stereogenic centers and no

stereochemistry is given in the name or structure, it is understood that the name or structure is intended to encompass all forms of the compound, including the racemic form.

The compounds of this invention may contain olefin-like double bonds. When such bonds are present, the compounds of the invention exist as cis and trans configurations and as mixtures thereof. The term "cis" refers to the orientation of two substituents with reference to each other and the plane of the ring (either both "up" or both "down"). Analogously, the term "trans" refers to the orientation of two substituents with reference to each other and the plane of the ring (the substituents being on opposite sides of the ring).

Alpha and Beta refer to the orientation of a substituent with reference to the plane of the ring. Beta is above the plane of the ring and Alpha is below the plane of the ring.

This invention also includes isotopically-labeled compounds, which are identical to those described by Formulas I and II, except for the fact that one or more atoms are replaced by one or more atoms having specific atomic mass or mass numbers. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, sulfur, fluorine, and chlorine such as ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{19}F , and ^{37}Cl respectively. Compounds of the present invention, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts of the compounds or of the prodrugs which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically-labeled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^3H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated (i.e., ^3H), and carbon-14 (i.e., ^{14}C), isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium (i.e., ^2H), can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labeled compounds of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the schemes and/or in the Examples below, by substituting a readily available isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

In this specification and in the claims that follow, reference will be made to a number of terms that shall be defined to have the following meanings:

The term "treating", "treat" or "treatment" as used herein includes preventative (e.g., prophylactic) and palliative treatment.

As used herein, "therapeutically effective amount of a compound" means an amount that is effective to exhibit therapeutic or biological activity at the site(s) of activity in a mammalian subject, without undue adverse side effects (such as undue toxicity, irritation or

allergic response), commensurate with a reasonable benefit/risk ratio when used in the manner of the present invention.

5 The term "cerebrovascular disease", as used herein, is selected, but not limited to, the group consisting of ischemic attacks (e.g., transient), ischemic stroke (transient), acute stroke, cerebral apoplexy, hemorrhagic stroke, neurologic deficits post-stroke, first stroke, recurrent stroke, shortened recovery time after stroke and provision of thrombolytic therapy for stroke. Preferable patient populations include patients with or without pre-existing stroke or coronary heart disease.

10 The term "coronary artery disease", as used herein, is selected, but not limited to, the group consisting of atherosclerotic plaque (e.g., prevention, regression, stabilization), vulnerable plaque (e.g., prevention, regression, stabilization), vulnerable plaque area (reduction), arterial calcification (e.g., calcific aortic stenosis), increased coronary artery calcium score, dysfunctional vascular reactivity, vasodilation disorders, coronary artery spasm, first myocardial infarction, myocardia re-infarction, ischemic cardiomyopathy, stent restenosis, 15 PTCA restenosis, arterial restenosis, coronary bypass graft restenosis, vascular bypass restenosis, decreased exercise treadmill time, angina pectoris/chest pain, unstable angina pectoris, exertional dyspnea, decreased exercise capacity, ischemia (reduce time to), silent ischemia (reduce time to), increased severity and frequency of ischemic symptoms, reperfusion after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction.

20 The term "hypertension", as used herein, is selected, but not limited to, the group consisting of lipid disorders with hypertension, systolic hypertension and diastolic hypertension.

25 The term "ventricular dysfunction", as used herein, is selected, but not limited to, the group consisting of systolic dysfunction, diastolic dysfunction, heart failure, congestive heart failure, dilated cardiomyopathy, idiopathic dilated cardiomyopathy, and non-dilated cardiomyopathy.

30 The term "cardiac arrhythmia", as used herein, is selected, but not limited to, the group consisting of atrial arrhythmias, supraventricular arrhythmias, ventricular arrhythmias and sudden death syndrome.

The term "pulmonary vascular disease", as used herein, is selected, but not limited to, the group consisting of pulmonary hypertension, peripheral artery block, and pulmonary embolism.

35 The term "peripheral vascular disease", as used herein, is selected, but not limited to, the group consisting of peripheral vascular disease and claudication.

The term "vascular hemostatic disease", as used herein, is selected, but not limited to, the group consisting of deep venous thrombosis, vaso-occlusive complications of sickle cell anemia, varicose veins, pulmonary embolism, transient ischemic attacks, embolic events,

including stroke, in patients with mechanical heart valves, embolic events, including stroke, in patients with right or left ventricular assist devices, embolic events, including stroke, in patients with intra-aortic balloon pump support, embolic events, including stroke, in patients with artificial hearts, embolic events, including stroke, in patients with cardiomyopathy, embolic events, including stroke, in patients with atrial fibrillation or atrial flutter.

The term "diabetes", as used herein, refers to any of a number of diabetogenic states including type I diabetes, type II diabetes, Syndrome X, Metabolic syndrome, lipid disorders associated with insulin resistance, impaired glucose tolerance, non-insulin dependent diabetes, microvascular diabetic complications, reduced nerve conduction velocity, reduced or loss of vision, diabetic retinopathy, increased risk of amputation, decreased kidney function, kidney failure, insulin resistance syndrome, pluri-metabolic syndrome, central adiposity (visceral)(upper body), diabetic dyslipidemia, decreased insulin sensitization, diabetic retinopathy/neuropathy, diabetic nephropathy/micro and macro angiopathy and micro/macro albuminuria, diabetic cardiomyopathy, diabetic gastroparesis, obesity, increased hemoglobin glycosylation (including HbA1C), improved glucose control, impaired renal function (dialysis, endstage) and hepatic function (mild, moderate, severe).

The terms "inflammatory disease, autoimmune disorders and other systemic diseases", as used herein, are selected, but not limited to, the group consisting of multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, irritable bowel syndrome, irritable bowel disease, Crohn's disease, colitis, vasculitis, lupus erythematosus, sarcoidosis, amyloidosis, apoptosis, and disorders of the complement systems.

The term "cognitive dysfunction", as used herein, is selected, but not limited to, the group consisting of dementia secondary to atherosclerosis, transient cerebral ischemic attacks, neurodegeneration (including Parkinson's, Huntington's disease, amyloid deposition and amyotrophic lateral sclerosis), neuronal deficient, and delayed onset or progression of Alzheimer's disease.

The "transition period" means from 30 days prepartum to 70 days postpartum

The term "treating", "treat", "treats" or "treatment" as used herein includes prophylactic, palliative and curative treatment.

"Negative energy balance" as used herein means that energy via food does not meet the requirements of maintenance and production (milk).

The term "cow" as used herein includes heifer, primiparous and multiparous cow.

"Healthy ruminant" means where the ruminant does not show signs of the following indications: fatty liver syndrome, dystocia, immune dysfunction, impaired immune function, toxification, primary and secondary ketosis, downer cow syndrome, indigestion, inappetence, retained placenta, displaced abomasum, mastitis, (endo-)metritis, infertility, low fertility and/or lameness.

Milk "quality" as used herein refers to the levels in milk of protein, fat, lactose, somatic cells, and ketone bodies. An increase in milk quality is obtained on an increase in fat, protein or lactose content, or a decrease in somatic cell levels or ketone bodies levels.

5 An increase in milk yield can mean an increase in milk solids or milk fat or milk protein content, as well as, or instead of, an increase in the volume of milk produced.

"Excessive accumulation of triglycerides" as used herein means greater than the physiological triglyceride content of 10%w/w in liver tissue.

"Excessive elevation of non-esterified fatty acid levels in serum" as used herein means non-esterified fatty acid levels of greater than 800µmol/L in serum.

10 Unless otherwise specified, "prepartum" means 3 weeks before calving until the day of calving.

Unless otherwise specified, "postpartum" means from when the newborn is "expelled" from the uterus to 6 weeks after the newborn was expelled from the uterus.

"At parturition" means the 24 hours after the newborn was expelled from the uterus.

15 "Periparturient" means the period from the beginning of the prepartum period, to the end of the postpartum period.

"Metabolic syndrome," also known as "Syndrome X," refers to a common clinical disorder that is defined as the presence of increased insulin concentrations in association with other disorders including visceral obesity, hyperlipidemia, dyslipidemia, hyperglycemia, hypertension, and potentially hyperuricemia and renal dysfunction.

20 By "pharmaceutically acceptable" is meant the carrier, diluent, excipients, and/or salt must be compatible with the other ingredients of the formulation, and not deleterious to the recipient thereof.

25 "Compounds" when used herein includes any pharmaceutically acceptable derivative or variation, including conformational isomers (e.g., cis and trans isomers) and all optical isomers (e.g., enantiomers and diastereomers), racemic, diastereomeric and other mixtures of such isomers, as well as solvates, hydrates, isomorphs, polymorphs, tautomers, esters, salt forms, and prodrugs. By "tautomers" is meant chemical compounds that may exist in two or more forms of different structure (isomers) in equilibrium, the forms differing, usually, in the position of a hydrogen atom. Various types of tautomerism can occur, including keto-enol, ring-chain and ring-ring tautomerism. The expression "prodrug" refers to compounds that are drug precursors which following administration, release the drug *in vivo* via some chemical or physiological process (e.g., a prodrug on being brought to the physiological pH or through enzyme action is converted to the desired drug form). Exemplary prodrugs upon cleavage
30 release the corresponding free acid, and such hydrolyzable ester-forming residues of the compounds of the present invention include but are not limited to those having a carboxyl moiety wherein the free hydrogen is replaced by (C₁-C₄)alkyl, (C₂-C₇)alkanoyloxymethyl, 1-
35

(alkanoyloxy)ethyl having from 4 to 9 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl having from 5 to 10 carbon atoms, alkoxycarbonyloxymethyl having from 3 to 6 carbon atoms, 1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 5 to 8 carbon atoms, N-(alkoxycarbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms, 1-(N-(alkoxycarbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C₁-C₂)alkylamino(C₂-C₂)alkyl (such as β-dimethylaminoethyl), carbamoyl(C₁-C₂)alkyl, N,N-di(C₁-C₂)alkylcarbamoyl-(C₁-C₂)alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or morpholino(C₂-C₂)alkyl.

The following paragraphs describe exemplary ring(s) for the generic ring descriptions contained herein.

Exemplary five to six membered aromatic rings optionally having one or two heteroatoms selected independently from oxygen, nitrogen and sulfur include phenyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyridinyl, pyridiazinyl, pyrimidinyl and pyrazinyl.

Exemplary partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five to eight membered carbocyclic rings optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen include cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl and phenyl.

Further exemplary five membered carbocyclic rings include 2H-pyrrolyl, 3H-pyrrolyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, pyrrolidinyl, 1,3-dioxolanyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, 2H-imidazolyl, 2-imidazolynyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, 2-pyrazolynyl, pyrazolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, 1,2-dithiolyl, 1,3-dithiolyl, 3H-1,2-oxathiolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3,4-oxatriazolyl, 1,2,3,5-oxatriazolyl, 3H-1,2,3-dioxazolyl, 1,2,4-dioxazolyl, 1,3,2-dioxazolyl, 1,3,4-dioxazolyl, 5H-1,2,5-oxathiazolyl and 1,3-oxathiolyl.

Further exemplary six membered carbocyclic rings include 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, pyridinyl, piperidinyl, 1,2-dioxanyl, 1,3-dioxanyl, 1,4-dioxanyl, morpholinyl, 1,4-dithianyl, thiomorpholinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,3,5-trithianyl, 4H-1,2-oxazinyl, 2H-1,3-oxazinyl, 6H-1,3-oxazinyl, 6H-1,2-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, 2H-1,2-oxazinyl, 4H-1,4-oxazinyl, 1,2,5-oxathiazinyl, 1,4-oxazinyl, o-isoxazinyl, p-isoxazinyl, 1,2,5-oxathiazinyl, 1,2,6-oxathiazinyl, 1,4,2-oxadiazinyl and 1,3,5,2-oxadiazinyl.

Further exemplary seven membered rings include azepinyl, oxepinyl, and thiepinyl.

Further exemplary eight membered carbocyclic rings include cyclooctyl, cyclooctenyl and cyclooctadienyl.

Exemplary bicyclic rings consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five or six membered rings, taken independently, optionally having one to

four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen include indoliziny, indolyl, isoindolyl, 3H-indolyl, 1H-isoindolyl, indoliny, cyclopenta(b)pyridinyl, pyrano(3,4-b)pyrrolyl, benzofuryl, isobenzofuryl, benzo(b)thienyl, benzo(c)thienyl, 1H-indazolyl, indoxaziny, benzoxazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, purinyl, 4H-quinoliziny, quinoliny, isoquinoliny, cinnoiny, phthalaziny, quinoxaliny, quinoxaliny, 1,8-naphthyridiny, pteridinyl, indenyl, isoindenyl, naphthyl, tetraliny, decaliny, 2H-1-benzopyrany, pyrido(3,4-b)-pyridiny, pyrido(3,2-b)-pyridiny, pyrido(4,3-b)-pyridiny, 2H-1,3-benzoxaziny, 2H-1,4-benzoxaziny, 1H-2,3-benzoxaziny, 4H-3,1-benzoxaziny, 2H-1,2-benzoxaziny and 4H-1,4-benzoxaziny.

The carbon atom content of various hydrocarbon-containing moieties is indicated by a prefix designating the minimum and maximum number of carbon atoms in the moiety, i.e., the prefix C_i-C_j indicates a moiety of the integer "i" to the integer "j" carbon atoms, inclusive. Thus, for example, C₁-C₃ alkyl refers to alkyl of one to three carbon atoms, inclusive, or methyl, ethyl, propyl and isopropyl, and all isomeric forms and straight and branched forms thereof.

By "aryl" is meant an optionally substituted six-membered aromatic ring, including polyaromatic rings. Examples of aryl include phenyl, naphthyl and biphenyl.

"Heteroaryl" as used herein means an optionally substituted five- or six-membered aromatic ring, including polyaromatic rings where appropriate carbon atoms are substituted by nitrogen, sulfur or oxygen. Examples of heteroaryl include pyridine, pyrimidine, thiazole, oxazole, quinoline, quinoxaline, benzothiazole and benzoxazole.

By "halo" or "halogen" is meant chloro, bromo, iodo, or fluoro.

By "alkyl" is meant straight chain saturated hydrocarbon or branched chain saturated hydrocarbon. Exemplary of such alkyl groups (assuming the designated length encompasses the particular example) are methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, tertiary butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, tertiary pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, hexyl, isohexyl, heptyl and octyl. This term also includes a saturated hydrocarbon (straight chain or branched) wherein a hydrogen atom is removed from each of the terminal carbons.

"Alkenyl" referred to herein may be linear or branched, and they may also be cyclic (e.g. cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl) or bicyclic or contain cyclic groups. They contain 1-3 carbon-carbon double bonds, which can be cis or trans.

By "alkoxy" is meant straight chain saturated alkyl or branched chain saturated alkyl bonded through an oxy. Exemplary of such alkoxy groups (assuming the designated length encompasses the particular example) are methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tertiary butoxy, pentoxy, isopentoxy, neopentoxy, tertiary pentoxy, hexoxy, isohexoxy, heptoxy and octoxy.

It is to be understood that if a carbocyclic or heterocyclic moiety may be bonded or otherwise attached to a designated substrate through differing ring atoms without denoting a

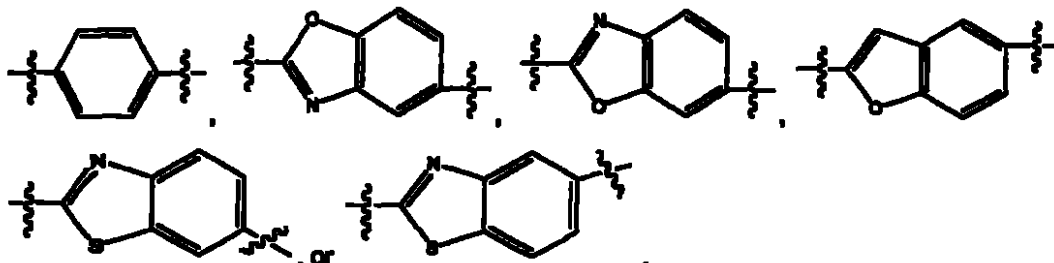
specific point of attachment, then all possible points are intended, whether through a carbon atom or, for example, a trivalent nitrogen atom. For example, the term "pyridyl" means 2-, 3- or 4-pyridyl, the term "thienyl" means 2- or 3-thienyl, and so forth.

The term "HMG CoA reductase inhibitor" is selected, but not limited to, the group consisting of lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, velostatin, dihydrocompactin, compactin, fluvastatin, atorvastatin, gemvastatin, delvastatin, carvastatin, crivastatin, berveastatin, cerivastatin, rosuvastatin, pitavastatin, mevastatin, or rivastatin, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

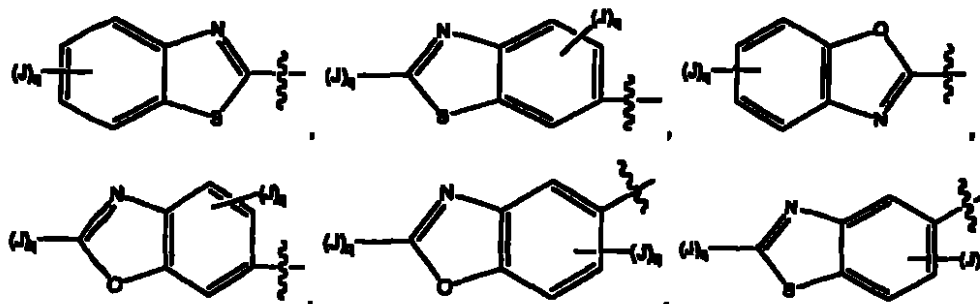
The term "antihypertensive agent" is selected, but not limited to, a calcium channel blocker (including, but not limited to, verapamil, diltiazem, nifedipine, lercanidipine, lacidipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, amlodipine, amlodipine besylate, manidipine, cilnidipine, lercanidipine and felodipine), an ACE inhibitor (including, but not limited to, benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinopril,trandolapril, ramipril, zestril, zofenopril, cilasapril, temocapril, spirapril, moexipril, delapril, imidapril, ramipril, terazosin, urapidin, indoramin, amolsulolol, and alfuzosin), an A-II antagonist (including, but not limited to, losartan, irbesartan, telmisartan and valsartan), a diuretic (including, but not limited to, amiloride, and bendroflumethiazide), a beta-adrenergic receptor blocker (such as carvedilol) or an alpha-adrenergic receptor blocker (including, but not limited to, doxazosin, prazosin, and trimazosin), or a pharmaceutically acceptable salt of such compounds.

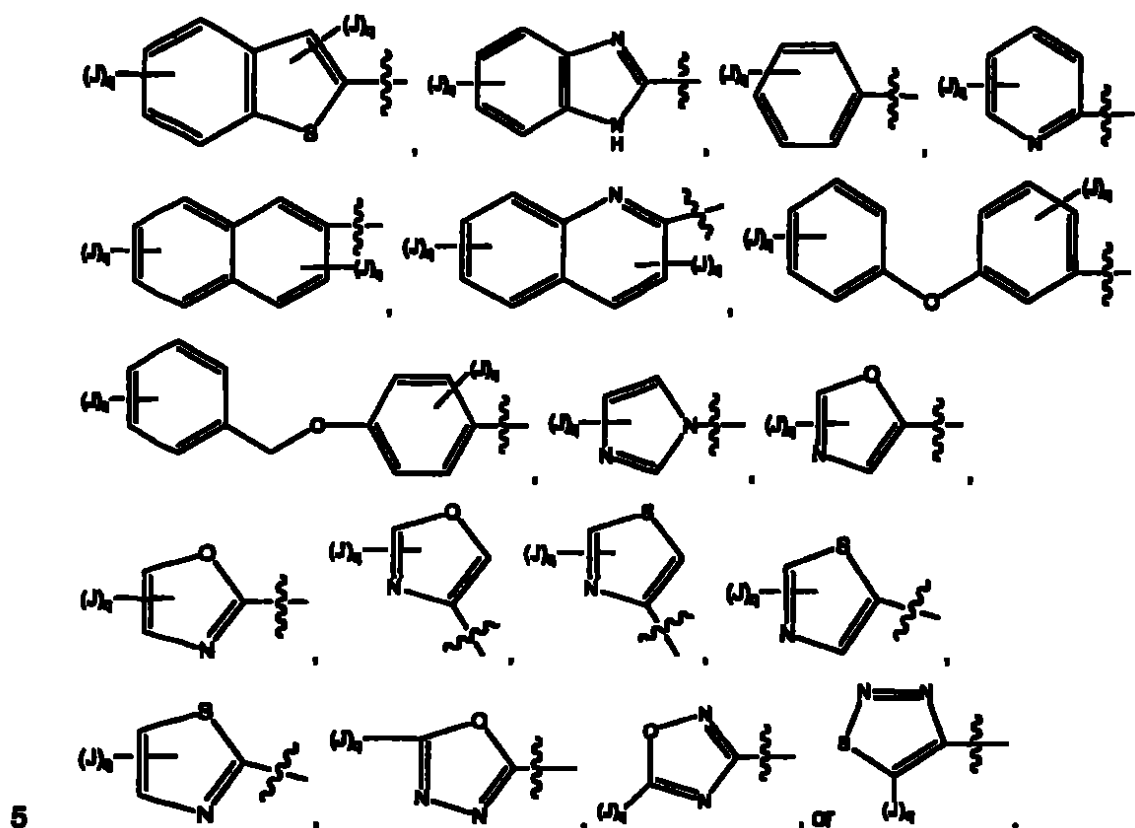
In one embodiment of the present invention, p is 1 or 2 and R¹ is bonded to Q.

In another embodiment of the present invention, Ar¹ is:



In another embodiment of the present invention, Ar² is





In another embodiment of the present invention,

Ar¹ is phenyl or phenyl fused to oxazolyl or thiazolyl; and

Ar² is phenyl or phenyl fused to a ring selected from the group consisting of: phenyl, pyridinyl, thienyl, thiazolyl, oxazolyl, and imidazolyl.

In another embodiment of the present invention, halo is fluoro.

In another embodiment of the present invention, B is a bond or $-L-(CY_2)_n-$ or $-(CY_2)_n-L-$, and L is O or S, and n is 0, 1 or 2.

In another embodiment of the present invention,

$$X \text{ is } -\text{COOR}^4;$$

B is a bond;

Ar¹ is phenyl or phenyl fused to oxazoly or thiazoly; and

Ar² is phenyl or phenyl fused to a ring selected from the group consisting of: phenyl, pyridinyl, thienyl, thiazolyl, oxazolyl, and imidazolyl.

In another embodiment of the present invention,

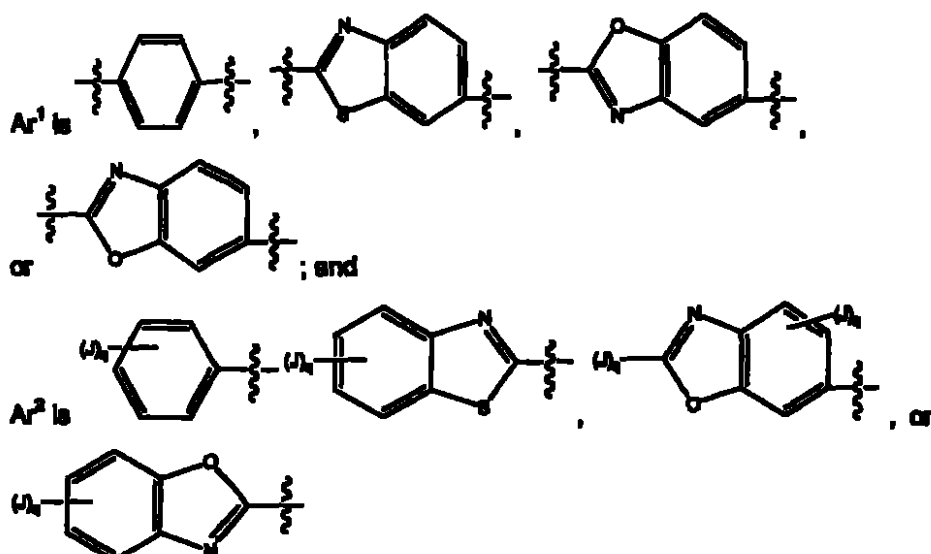
$$X \text{ is } -\text{COOR}^4;$$

B is $-L-(CY_2)_n-$ or $-(CY_2)_n-L-$, and L is O or S, and n is 0, 1 or 2;

Ar¹ is phenyl or phenyl fused to oxazolyl or thiazolyl; and

Ar² is phenyl or phenyl fused to a ring selected from the group consisting of: phenyl, pyridinyl, thienyl, thiazolyl, oxazolyl, and imidazolyl.

In another embodiment of the present invention,



5

In another embodiment of the present invention, q is 1 or 2 and each J is independently halo, (C₁-C₃)alkyl optionally substituted with one to three halo, or (C₁-C₃)alkoxy optionally substituted with one to three halo.

In another embodiment of the present invention, p is 1 and R⁴ is H or (C₁-C₃)alkyl.

10

In another embodiment of the present invention, L is 8 and n is 1.

In another embodiment of the present invention, the compound of formula I is selected from the group consisting of:

- 2-Methyl-5-[4-(5-methyl-benzoxazol-2-yl)-phenylsulfamoyl] benzoic acid;
 5-[4-(5-Chloro-benzoxazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid;
 15 2-Methyl-5-[4-(4-trifluoromethyl-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid;
 5-[4-(4-tert-Butyl-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid;
 2-Ethyl-5-[4-(5-methyl-benzoxazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid;
 5-[4-(4-Ethyl-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid;
 5-[4-(3,4-Difluoro-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid;
 20 5-[4-(3,4-Dimethyl-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid;
 5-[4-(5,7-Difluoro-benzothiazol-2-ylmethylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid;
 2,3-Dimethyl-5-[4-(4-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylsulfamoyl)-benzoic acid;
 2-Ethyl-5-[4-(4-trifluoromethoxy-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid;
 2-Ethyl-5-[4-(4-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylsulfamoyl)-benzoic acid;
 25 2-Isopropyl-5-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-benzoxazol-5-ylsulfamoyl]-benzoic acid; and
 2-Methyl-5-[4-(4-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylsulfamoyl)-benzoic acid;
 or a prodrug of said compound or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or
 prodrug

In another embodiment of the present invention, the compound of formula I is selected from the group consisting of:

- 2-Ethyl-5-[4-(6-methyl-benzothiazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid;
- 2-Methyl-5-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfamoyl)-benzoic acid;
- 5 2-Isopropyl-5-[propyl-(4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yl)-sulfamoyl]-benzoic acid;
- 2-Methyl-5-[(4'-propoxy-biphenyl-4-yl)-propyl-sulfamoyl]-benzoic acid;
- 2-Methyl-5-(4'-propoxy-biphenyl-4-ylsulfamoyl)-benzoic acid;
- 2-Ethyl-5-[4-(4-trifluoromethoxy-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid;
- 5-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-ylsulfamoyl)-2-methyl-benzoic acid;
- 10 5-[4-(4-Chloro-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid;
- 2-Methyl-5-[4-(3-trifluoromethoxy-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid;
- 2-Methyl-5-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-benzoxazol-5-ylsulfamoyl]-benzoic acid;
- 2-Methyl-5-[4-(5-phenyl-benzoxazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid; and
- 2-Isopropyl-5-[4-(5-methyl-benzoxazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid;
- 15 or a prodrug of said compound or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug.

In one embodiment of the methods of the present invention, atherosclerosis is treated.

In one embodiment of the methods of the present invention, peripheral vascular disease is treated.

20 In one embodiment of the methods of the present invention, dyslipidemia is treated.

In one embodiment of the methods of the present invention, diabetes is treated.

In one embodiment of the methods of the present invention, hypotalphaipoproteinemia is treated.

25 In one embodiment of the methods of the present invention, hypercholesterolemia is treated.

In one embodiment of the methods of the present invention, hypertriglyceridemia is treated.

In one embodiment of the methods of the present invention, obesity is treated.

In one embodiment of the methods of the present invention, osteoporosis is treated.

30 In one embodiment of the methods of the present invention, metabolic syndrome is treated.

In another embodiment of the present invention, the pharmaceutical composition is for the treatment of atherosclerosis in a mammal which comprises an atherosclerosis treating amount of a compound of formula I, or a prodrug of said compound or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

35

25

In one embodiment of the pharmaceutical combination compositions, methods and kits of the present invention, the second compound is an HMG-CoA reductase inhibitor or a CETP inhibitor.

5 In one embodiment of the pharmaceutical combination compositions, methods and kits of the present invention, the second compound is rosuvastatin, rivastatin, pitavastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin or cerivastatin or a prodrug of said compound or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug.

10 In one embodiment of the pharmaceutical combination compositions, methods and kits of the present invention, the second compound is [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester.

In one embodiment of the pharmaceutical combination compositions, methods and kits of the present invention, the composition further comprises a cholesterol absorption inhibitor.

15 In one embodiment of the pharmaceutical combination compositions, methods and kits of the present invention, the cholesterol absorption inhibitor is ezetimibe.

In one embodiment of the pharmaceutical combination compositions, methods and kits of the present invention, the composition further comprises an antihypertensive agent.

20 In one embodiment of the pharmaceutical combination compositions, methods and kits of the present invention, said antihypertensive agent is a calcium channel blocker, an ACE inhibitor, an A-II antagonist, a diuretic, a beta-adrenergic receptor blocker or an alpha-adrenergic receptor blocker.

25 In one embodiment of the pharmaceutical combination compositions, methods and kits of the present invention, the antihypertensive agent is a calcium channel blocker, said calcium channel blocker being verapamil, diltiazem, mibefradil, lacidipine, lacidipine, nifedipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, amlodipine, amlodipine besylate, manidipine, cilnidipine, lercanidipine or felodipine or a prodrug of said compound or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug.

In another embodiment of the present invention, the compound of formula II is:

- 30 4-(5-Chloro-benzoxazol-2-yl)-phenylamine;
4-(4-Trifluoromethyl-benzylsulfanyl)-phenylamine;
4-(4-tert-Butyl-benzylsulfanyl)-phenylamine;
4-(4-Ethyl-benzylsulfanyl)-phenylamine;
4-(3,4-Difluoro-benzylsulfanyl)-phenylamine;
35 4-(3,4-Dimethyl-benzylsulfanyl)-phenylamine;
4-(5,7-Difluoro-benzothiazol-2-ylmethylsulfanyl)-phenylamine;
4'-Trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylamine;

4-(4-Trifluoromethoxy-benzylsulfanyl)-phenylamine; or
4-Trifluoromethoxy-phenyl)-benzoxazol-5-ylamine;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 In general, the compounds of this invention can be made by processes that include processes analogous to those known in the chemical arts, particularly in light of the description contained herein. Certain processes for the manufacture of the compounds of this invention are provided as further features of the invention and are illustrated by the following reaction schemes. Other processes may be described in the experimental section.

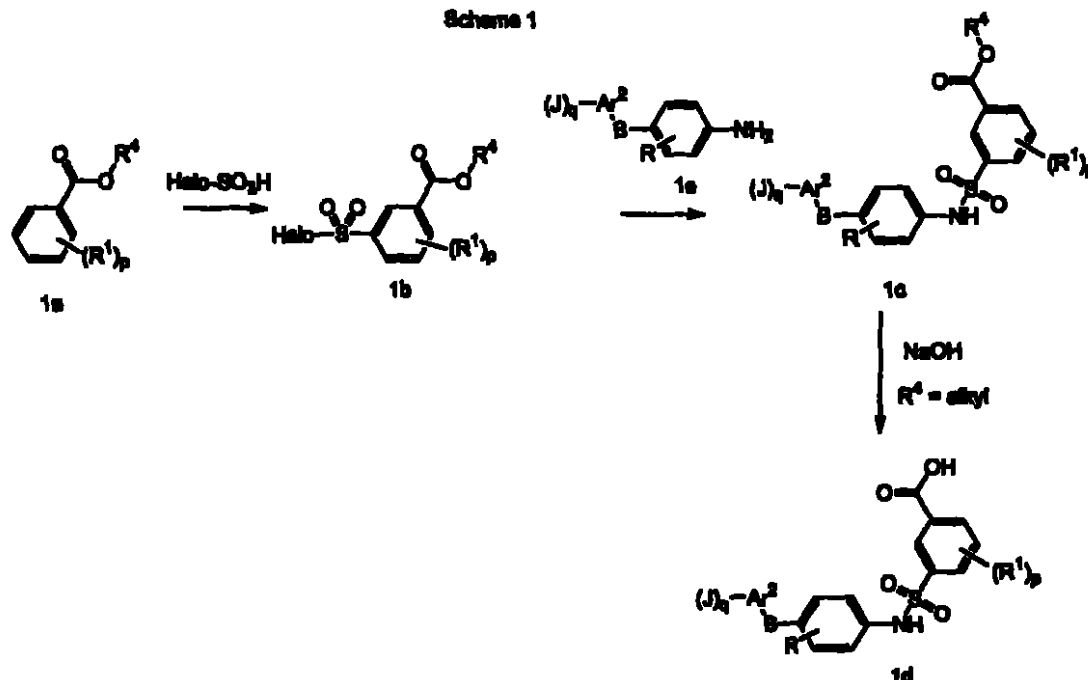
10 The Reaction Schemes herein described are intended to provide a general description of the methodology employed in the preparation of many of the Examples given. However, it will be evident from the detailed descriptions given in the Experimental section that the modes of preparation employed extend further than the general procedures described herein. In particular, it is noted that the compounds prepared according to these
15 Schemes may be modified further to provide new Examples within the scope of this invention. For example, an ester functionality may be reacted further using procedures well known to those skilled in the art to give another ester, an amide, an acid, a carbinol or a ketone.

As an initial note, in the preparation of compounds of the present invention, it is noted that some of the preparation methods useful for the preparation of the compounds described
20 herein may require protection of remote functionality (e.g., primary amine, secondary amine, carboxyl in intermediates). The need for such protection will vary depending on the nature of the remote functionality and the conditions of the preparative methods and can be readily determined by one of ordinary skill in the art. The use of such protection/deprotection methods is also within the ordinary skill in the art. For a general description of protecting groups and their use, see T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New
25 York, 1991.

For example, in the reaction schemes below, certain compounds contain primary amines or carboxylic acid functionalities, which may interfere with reactions at other sites of the molecule if left unprotected. Accordingly, such functionalities may be protected by an
30 appropriate protecting group, which may be removed in a subsequent step. Suitable protecting groups for amine and carboxylic acid protection include those protecting groups commonly used in peptide syntheses (such as N-t-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, and 9-fluorenylmethyloxycarbonyl for amines and lower alkyl or benzyl esters for carboxylic acids) which are generally not chemically reactive under the reaction conditions described and can
35 typically be removed without chemically altering other functionality in the compound.

26

Scheme 1

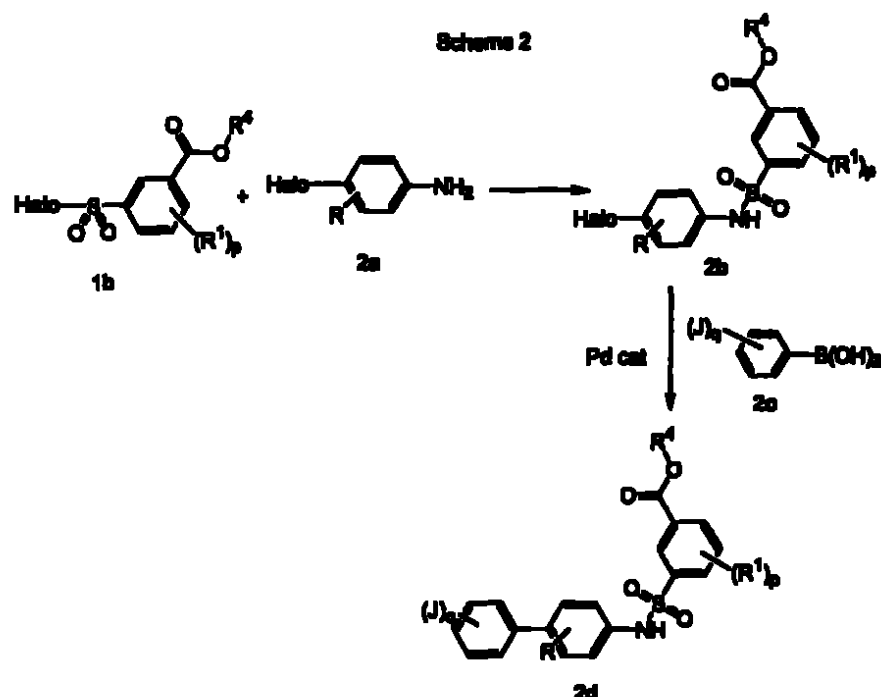


According to reaction Scheme 1, the compounds of formula 1d, which are compounds of formula I wherein X is $-\text{COOR}^4$, R^2 is H, R (optionally present) is halo, alkyl, alkoxy or alkylthio and R^1 , B, Ar^2 , J, p and q are as described above are prepared by procedures well known in the art. For example, treatment of the benzoic acid or ester 1a (which are commercially available or are known in the literature or may be prepared according to methods familiar to those skilled in the art) with chlorosulfonic acid (halo is chloro) at temperatures between about 80 and 110°C, preferably 100°C, for a period of about 15 min to 3 hr, preferably 2.5 hr for the acid and 15 min for the ester, leads to the halogenated sulfonyl 1b.

The reaction of sulfonyl chloride 1b with appropriately substituted anilines 1e (preparation of anilines 1e described in Schemes 4, 5, 6, 7 and 8) to form the sulfanilides 1c may be performed under reaction conditions well known to those skilled in the art. For example, the reaction of sulfonyl chloride 1b and an aniline 1e may be performed in an inert solvent such as tetrahydrofuran, dimethylformamide or a mixture of acetone and water, in the presence of a base such as pyridine, potassium carbonate or sodium carbonate, at temperatures between 20°C and 65°C, preferably at room temperature for a period of about 10 to 36 hr, preferably about 20 hr. If 1b is a chlorosulfonyl benzoic ester ($\text{R}^4 = \text{CH}_3$), it may be preferable to perform the reaction in an organic solvent such as tetrahydrofuran in the presence of an amine base such as pyridine and triethylamine.

The ester product 1c may be converted to the benzoic acid 1d by hydrolysis with an alkali metal hydroxide, preferably sodium hydroxide, in a mixture of an alcohol, preferably

methanol, and water at a temperature of about 50 to 100° C preferably at reflux temperature, for a period of about 2 to 30 hr.

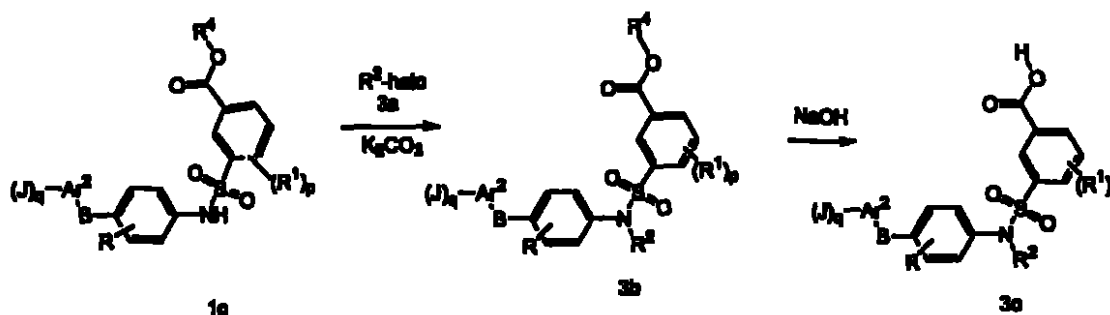


- According to reaction Scheme 2, the desired Formula I compounds wherein X is –
- 5 COOR⁴, R² is H, B is a bond, Ar² is phenyl, R (optionally present) is halo, alkyl, alkoxy or alkylthio, and R¹, J, p and q are as described above, are prepared by reacting a halogenated sulfonyl (wherein halo is chloro) 1b and 4-haloaniline 2a (wherein halo is bromo or iodo) in an inert solvent such as tetrahydrofuran or a solvent mixture such as acetone and water, in the presence of an amine base such as pyridine/triethylamine or an inorganic base such as
- 10 potassium carbonate or sodium carbonate, at a temperature of about 20°C to 50° C, preferably room temperature, for a period of about 20 hr to form the halogenated sulfanilide 2b.

- Reaction of the halogenated sulfanilide 2b in a solvent such as tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or dioxane/water with an appropriately substituted benzene boronic acid derivative 2c under palladium catalysis in the presence of a base such as potassium carbonate, cesium carbonate or sodium carbonate, at temperatures between 80° C and 110°
- 15 C, preferably at reflux, for 6-30 hr, preferably 20 hr, using procedures known to those skilled in the art, leads to the biphenylsulfanilide 2d. Further palladium catalysts, phosphine ligands, solvents, bases and reaction temperatures that can be used are exemplified in Chemical Reviews 102, 1359 (2002). For example, reaction of bromosulfanilide as the halogenated sulfanilide 2b with an arylboronic acid 2c in the presence of a catalytic amount of dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloromethane adduct and 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene, with potassium carbonate as base and aqueous dioxane as
- 20

solvent, yields biphenylanilide 2d. As shown in Scheme 1, the ester group of compound 2d (X, -COOR⁴) may be converted to an acid group by basic hydrolysis.

Scheme 3

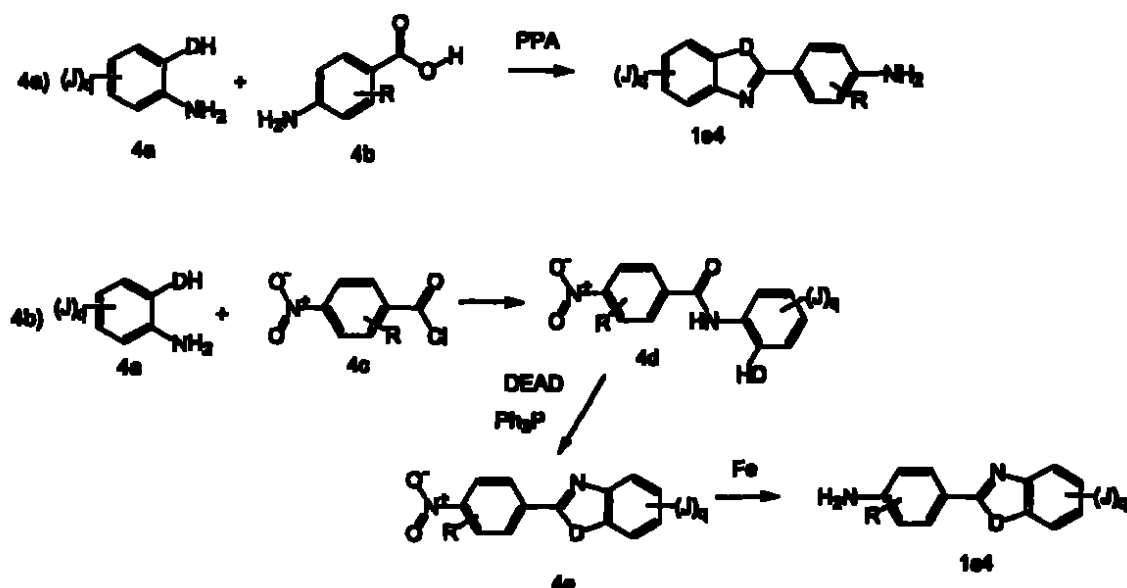


- 5 According to reaction Scheme 3, the desired Formula I compounds wherein X is -COOR⁴, R² is alkyl, R (optionally present) is halo, alkyl, alkoxy or alkylthio, and R¹, R², B, Ar², J, p and q are as described above, are prepared by treating a sulfanilide 1c with an appropriate halogenated alkyl (wherein halo is bromo or iodo) 3a or with an alkyl sulfonate in the presence of an alkali metal carbonate such as potassium, sodium or cesium carbonate in an inert solvent such as acetone or dimethylformamide at temperatures between 60°C and 80° C, preferably acetone at reflux temperature to yield the n-alkyl sulfanilide ester 3b.

The n-alkyl sulfanilide ester 3b may be converted to acid 3c by basic hydrolysis such as the reaction conditions previously exemplified in Scheme 1.

- 15 Schemes 4, 5, 6, 7 and 8 describe the preparation of anilines 1e, used in the synthesis shown in Scheme 1. Alternatively, the anilines 1e in Scheme 1 are commercially available or are known in the literature or may be prepared according to procedures well known in the art.

Scheme 4



The desired Formula 1e compounds wherein R^2 is hydrogen, R (optionally present) is halo, alkyl, alkoxy or alkylthio, B is a bond, Ar^2 is a phenyl ring fused to an imidazole, oxazole, or thiazole ring (D is N, O or S) and J and q are as described above, may be prepared by 4a and 4b (Scheme 4) or by similar synthetic routes familiar to those skilled in the art.

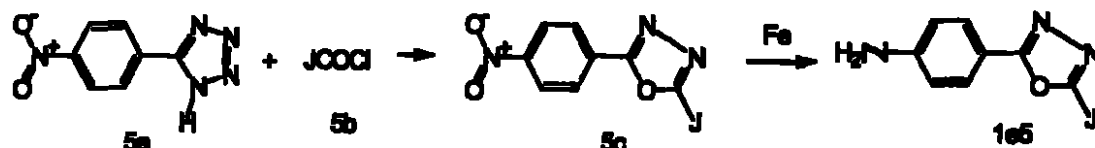
In Scheme 4a, a 2-aminophenol, 2-aminothiophenol or 2-aminoaniline derivative 4a is heated with an appropriately substituted 4-aminobenzoic acid 4b in polyphosphoric acid at about 170°C to 200°C for 4-10 hr, preferably 190°C for 6 hr, to yield the corresponding 4-benzoxazol-2-yl-phenylamine, 4-benzothiazol-2-yl-phenylamine, or 4-benzimidazol-2-yl-phenylamine derivatives 1e4.

Alternatively, as outlined in Scheme 4b, acylation of a 2-aminophenol, 2-aminothiophenol or 2-aminoaniline derivative 4a with 4-nitrobenzoyl chloride or 4-nitrobenzoyl bromide 4c, in an inert solvent such as methylene chloride, in the presence of an amine base such as 4-dimethylaminopyridine, at a temperature of 20°C to 50°C for 10-30 hr, preferably at room temperature for 20 hr, yields the corresponding benzamide 4d.

Under the acylation reaction conditions, the thiophenol derivative 4d (D = S) spontaneously cyclizes to the benzothiazole derivative 4e (D = S). The phenol derivative 4d (D = O) may be cyclized to the benzoxazole derivative 4e (D = O) by treatment with diethyl azodicarboxylate (DEAD) and triphenylphosphine (Ph_3P), in a solvent such as tetrahydrofuran, dimethylformamide, methylene chloride or dioxane, preferably tetrahydrofuran at 15°C to 35°C for 10-30 hr, preferably at room temperature overnight.

- The nitro group in 4a may be reduced to form the aniline 1e4 by procedures familiar to those skilled in the art. For example, heating the nitro compound 4a with iron powder and calcium chloride in aqueous alcohol such as ethanol at about 60° C to 100° C for 4 to 10 hr, preferably at reflux for 5 hr yields the aniline 1e4. Other reducing reagents such as iron and acetic acid, zinc and aqueous hydrochloric acid and catalytic hydrogenation are exemplified in Richard Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, New York, 1989 412.

Scheme 5



10

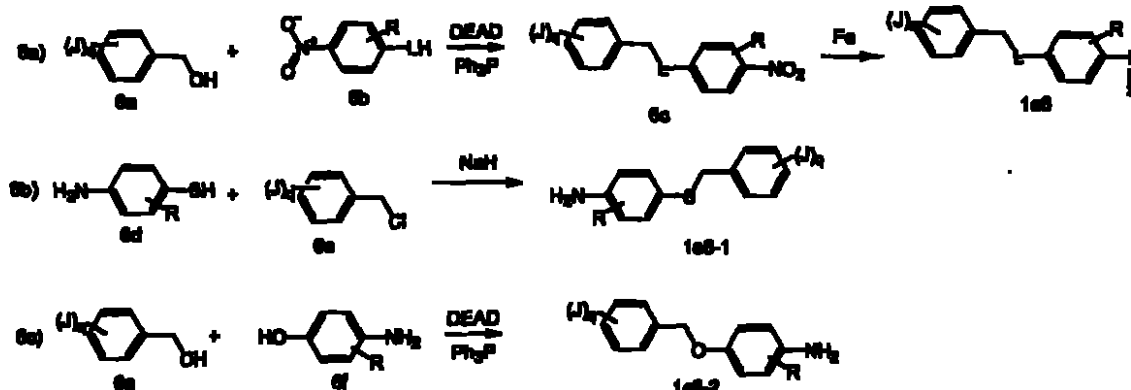
The desired Formula 1e5 compounds wherein R^2 is hydrogen, B is a bond, Ar^2 is an oxadiazole ring and J is as described above, may be prepared by Scheme 5 or by similar synthetic routes familiar to those skilled in the art.

- Acylation of commercially available 5-(4-nitrophenyl)-1H-tetrazole 5a with an acyl chloride 5b in pyridine at room temperature, followed by heating at 60° C for 1 hr and at 100° C for 2 hr, yields 2-(4-nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazole 5c.

Reduction of the nitro group to amine by methods known to those skilled in the art yields the aniline 1e5. For example, the reduction may be performed, as previously shown in Scheme 4b, with iron powder and calcium chloride in aqueous ethanol.

20

Scheme 6



The desired Formula 1e6 compounds wherein R^2 is hydrogen, R (optionally present) is halo, alkyl, alkoxy or alkylthio, B is $-\text{L}-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}_2-\text{L}-$, Ar^2 is phenyl and J and q are as described above, may be prepared by the synthesis depicted in 6a, 6b and 6c of Scheme 6 or by similar synthetic routes familiar to those skilled in the art.

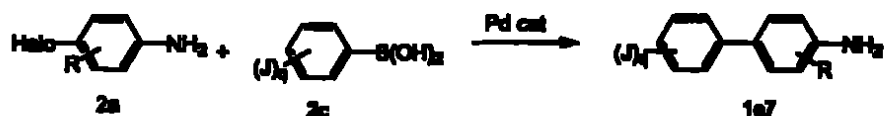
25

Benzoyloxynitrobenzene or benzylsulfanylnitrobenzene derivatives (8c) may be prepared by the Mitsunobu reaction, for example, by the reaction of 4-nitrophenol or 4-nitrothiophenol 6b with an appropriate benzyl alcohol 6a, in the presence of diethyl azodicarboxylate (DEAD) and triphenylphosphine (Ph_3P), in a solvent such as tetrahydrofuran, dimethylformamide, methylene chloride or dioxane, at about 15°C to 35°C for about 10 to 30 hr, preferably in tetrahydrofuran at room temperature overnight (Scheme 6a). The reaction conditions, solvents, temperature and reaction time for the Mitsunobu reaction are reviewed in *Organic Reactions*, Vol 42, 1982, 335, John Wiley, 2002. Reduction of the nitro group of 8c by methods known to those skilled in the art, including those exemplified in Scheme 4b, yields the corresponding aniline 1e6.

For example, in Scheme 6b, benzylsulfanylaniline 1e6-1 may be synthesized by treating 4-aminothiophenol 6d with an appropriately substituted benzyl chloride 6a in the presence of a base such as sodium hydride, cesium carbonate or sodium tert-butoxide, in a solvent such as tetrahydrofuran, dimethylformamide or dimethoxyethane, preferably tetrahydrofuran, at a temperature of about 20°C to 70°C for about 8 to 30 hr, preferably at room temperature overnight.

4-Benzoyloxylaniline 1e6-2 may be prepared by the Mitsunobu reaction (Scheme 6c), wherein the reaction of 4-aminophenol 6f with an appropriate benzyl alcohol 6a, in a solvent such as tetrahydrofuran, is mediated by diethyl azodicarboxylate (DEAD) and triphenylphosphine (Ph_3P), at room temperature overnight as exemplified for 8c.

Scheme 7

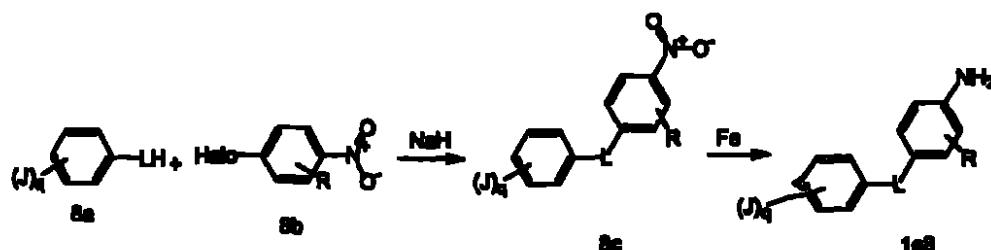


The desired Formula 1e compounds wherein R^1 is hydrogen, R (optionally present) is halo, alkyl, alkoxy or alkylthio, B is a bond, Ar^2 is phenyl and J and q are as described above, may be prepared by the synthesis depicted in Scheme 7 or by similar synthetic routes familiar to those skilled in the art.

Biarylamine derivatives 1e7 may be synthesized by a Suzuki coupling of 4-haloaniline 2a wherein halo is bromo or iodo and an appropriately substituted benzene boronic acid derivative 2c, using procedures known to those skilled in the art as exemplified in Scheme 2c. Benzene boronic acid derivatives 2c are commercially available or may be readily prepared by literature methods known to those skilled in the art as exemplified in Scheme 2c. For example, reaction of 4-bromoaniline with an arylboronic acid 2c in the presence of a catalytic amount of dichloro(1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene)palladium(II) dichloromethane adduct and 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene, with potassium carbonate

as base and aqueous dioxane as solvent, at reflux temperature overnight yields biphenylamine derivative 1e7.

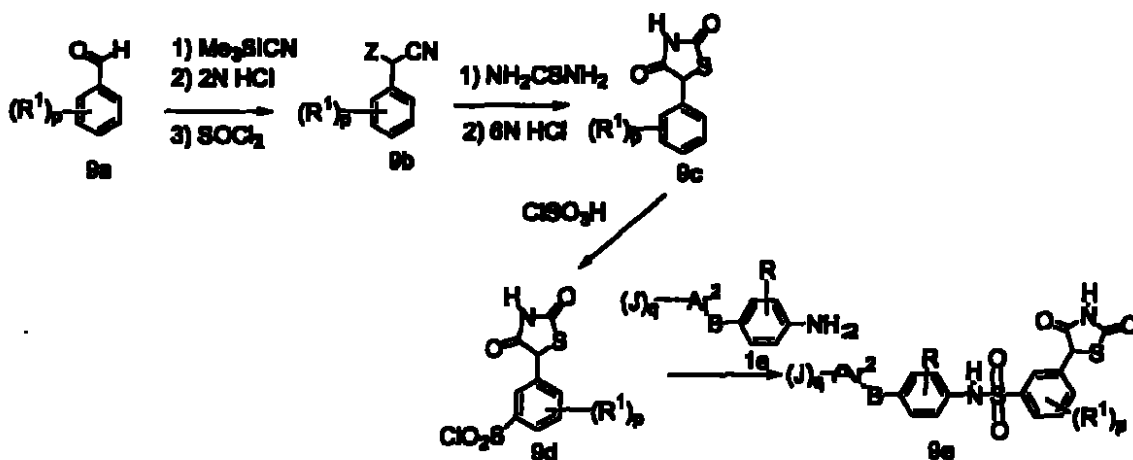
Scheme 8



The desired Formula 1e compounds wherein R^2 is hydrogen, R (optionally present) is halo, alkyl, alkoxy or alkylthio, B is L, Ar^2 is phenyl and J and q are as described above, may be prepared by the synthesis depicted in Scheme 8 or by similar synthetic routes familiar to those skilled in the art.

Phenoxyaniline and phenylsulfanylaniline derivatives 1e8 (Scheme 8) may be prepared by reaction of 4-haloronitrobenzene 8b, wherein halo is chloro, bromo or iodo, with an appropriate phenol or thiophenol 8a in the presence of a base such as sodium hydride, sodium tert-butoxide or cesium carbonate in an inert solvent such as dimethylformamide, tetrahydrofuran or dimethoxyethane, at about 60°C to 90°C for about 10 to 30 hr, preferably at 80°C overnight yields the nitro derivative 8c. Aniline 1e8 may be produced by reducing the nitro derivative 8c, using procedures known to those skilled in the art, such as those previously exemplified in Scheme 4b.

Scheme 9



Compounds of Formula I wherein X is thiazolidinedione-5-yl-G-, G is $(CH_2)_a$, a is 0, R^2 is H, R (optionally present) is halo, alkyl, alkoxy or alkylthio and R^1 , B, Ar^2 , J, p and q are as described above, may be prepared by the synthetic sequence outlined in Scheme 9, as taught by J. Med. Chem., 29, 773 (1986) and Chem. Pharm. Bull., 30, 3801 (1982). An appropriately

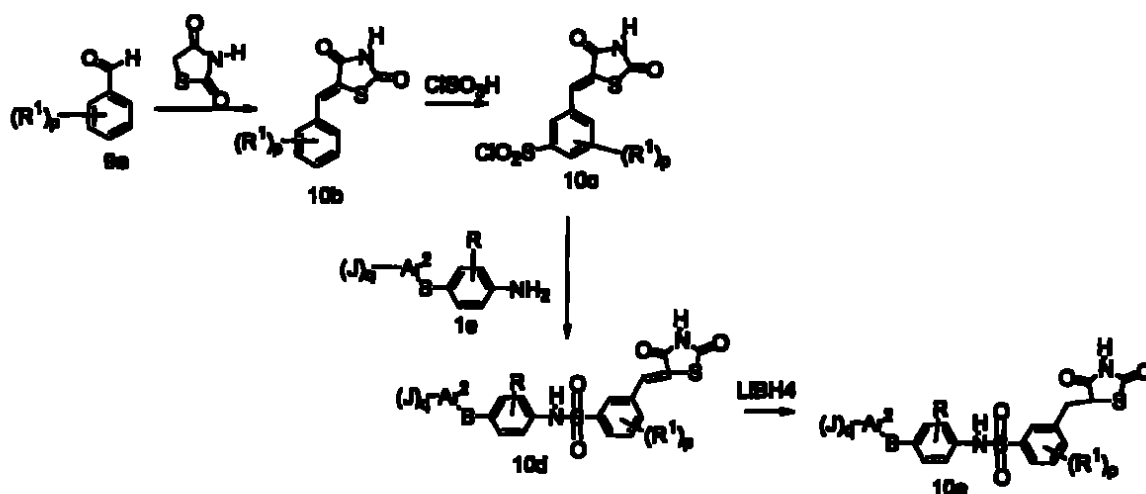
substituted benzaldehyde 9a is treated with trimethylsilyl cyanide and a catalytic amount of zinc iodide in anhydrous methylene chloride or chloroform at about 20° C to 30° C for about 15 to 30 hr, preferably in methylene chloride at room temperature overnight to yield the cyanohydrin 9b (Z=OH).

- 5 The cyanohydrin 9b (Z=OH) is converted to the chlorocyanide 9b (Z = Cl) with thionyl chloride in chloroform or methylene chloride at about 30° C to 65° C for about 30 to 60 min, preferably in chloroform at reflux temperature for 45 min. Reaction of chlorocyanide 9b (Z = Cl) with thiourea in an alcoholic solvent such as ethanol at about 60° C to 80° C for about 4 to 10 hr, preferably in ethanol at reflux temperature for 5 hr followed, by hydrolysis of the
- 10 intermediate iminothiazolidinone with aqueous acid at about 95° C to 120° C for about 4 to 10 hr, preferably 6N aqueous hydrochloric acid at reflux temperature for 5 hr leads to the thiazolidinedione 9c.

- Alternatively, appropriate benzaldehyde 9a is treated with sodium cyanide in a mixture of water, acetic acid and ethylene glycol monomethyl ether at room temperature for 1.5 hr
- 15 followed by the addition of thiourea and concentrated hydrochloric acid and heating at about 100° C for 18 hr to yield thiazolidinedione 9c (Chem. Pharm. Bull., 45, 1984 (1997)).

- Heating thiazolidinedione 9c in neat chlorosulfonic acid at about 90° C to 110° C for about 15 to 30 min, preferably at 100° C for 15 min yields sulfonyl chloride 9d. Reaction of
- 20 sulfonyl chloride 9d with appropriately substituted anilines 1e using procedures known to those skilled in the art, such as the reaction described in Scheme 1, leads to the desired thiazolidinedione derivatives 9e.

Scheme 10



- 25 Compounds of Formula I wherein X is thiazolidinedione-5-yl-G-, G is methylidene or $(CH_2)_n$ and n is 1, R^2 is H, R (optionally present) is halo, alkyl, alkoxy or alkylthio and R^1 , E, Ar^2 , J, p and q are as described above, may be synthesized by the reaction sequence outlined

30

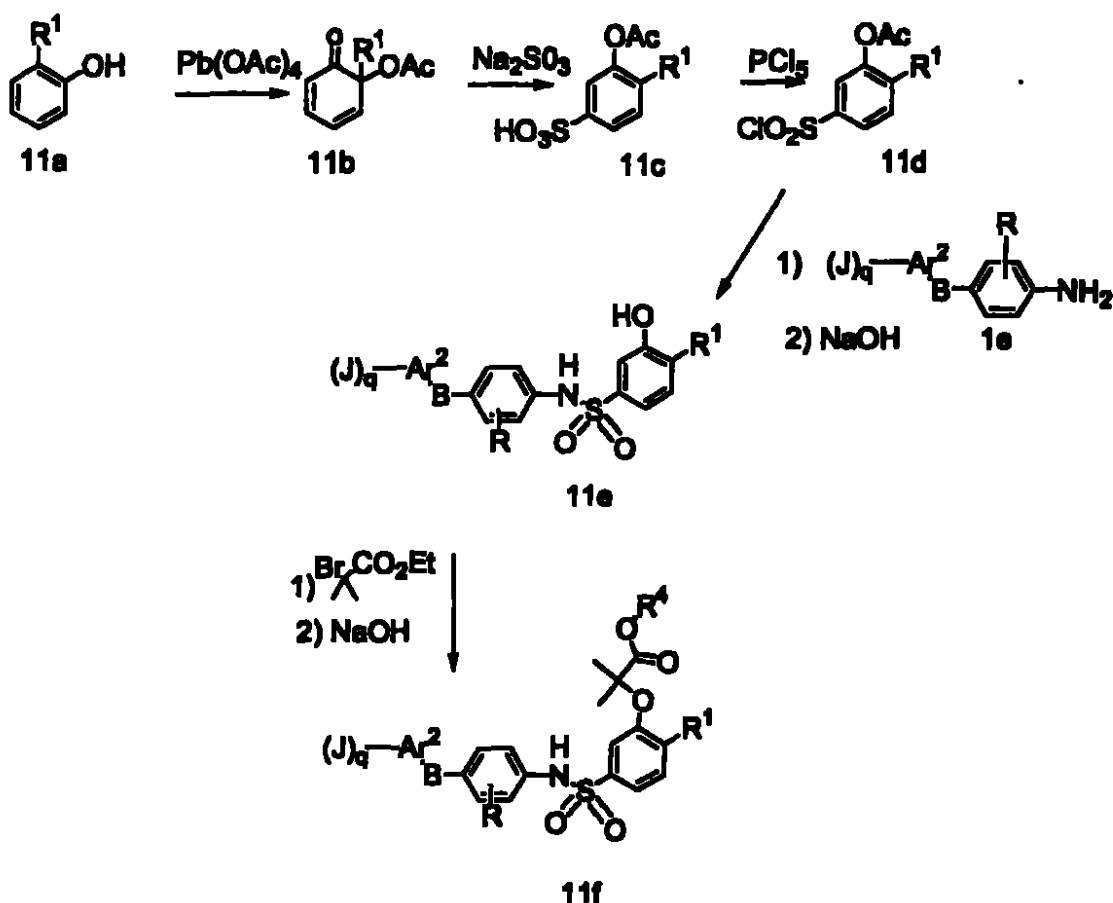
In Scheme 10, as taught by Chem. Pharm. Bull., 45, 1984 (1997). Condensation of an appropriately substituted benzaldehyde 9a and thiazolidinedione mediated by piperidine in acetic acid or ethanol or ammonium acetate in acetic acid at about 110° C to 120° C for about 8 to 30 hr, preferably piperidine in acetic acid at reflux for about 20 hr, or by piperidine and benzoic acid in toluene at reflux for about 3 to 10 hr leads to benzylidene thiazolidinedione 10b.

Heating thiazolidinedione 10b in neat chlorosulfonic acid at about 90° C to 110° C for about 15 to 25 min, preferably about 100° C for 15 min yields sulfonyl chloride 10c.

Reaction of sulfonyl chloride 10c with appropriately substituted anilines 1e using procedures known to those skilled in the art, such as the process described in Scheme 1, leads to benzylidene thiazolidinedione derivatives 10d.

Reduction of the olefinic bond of 10d using methods familiar to those skilled in the art, such as lithium borohydride in pyridine/tetrahydrofuran at about 65° C to 90° C for about 2 to 6 hr or sodium borohydride/lithium chloride in pyridine/tetrahydrofuran at about 65° C to 90° C for about 3 to 6 hr, or catalytic hydrogenation with 10% Pd-C in 1,4-dioxane or methanol at about 50 to 60 psi for about 36 to 60 hr, preferably lithium borohydride in pyridine/tetrahydrofuran at reflux for 3 hr, yields the desired thiazolidinedione derivative 10e.

Scheme 11



Compounds of Formula I, wherein X is $-\text{O}-(\text{CR}^2)_2-\text{COOR}^4$, R^2 is CH_3 , R^1 is alkyl, R^3 is H, R (optionally present) is halo, alkyl, alkoxy or alkylthio and, B, Ar^2 , J and q are as described above, may be prepared by the synthetic route outlined in Scheme 11 as taught by Monst. Chem. 88, 2048 (1988). The reaction of substituted phenol 11a with lead tetraacetate in acetic acid at about 20°C to 30°C for about 3 to 6 hr, preferably at room temperature for 3 hr yields quinol acetate 11b.

Upon treatment with sodium sulfite in water at about 20°C to 30°C for about 3 to 6 hr, preferably room temperature for 3 hr, quinol acetate 11b is converted to sulfonic acid 11c.

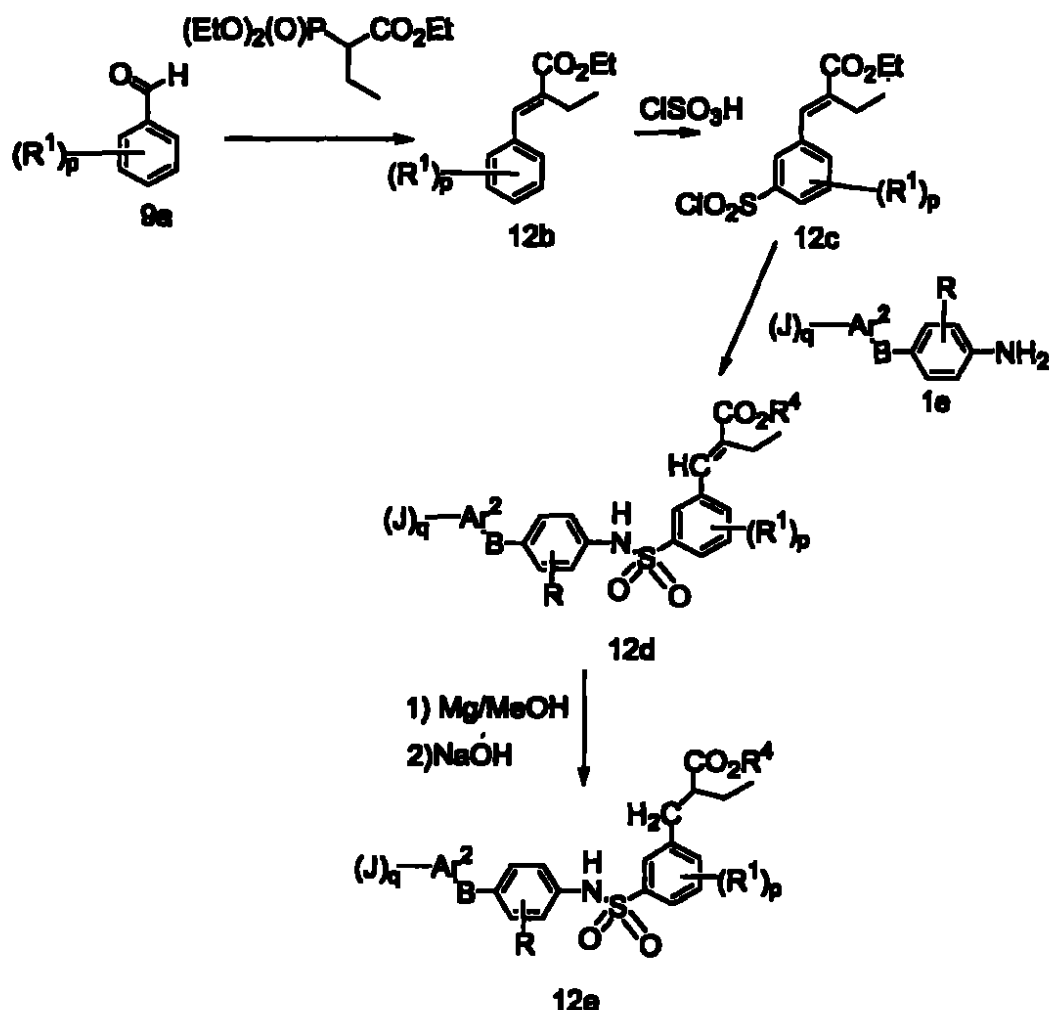
Sulfonyl chloride 11d is prepared by heating sulfonic acid 11c with phosphorus pentachloride at about 110°C to 130°C for about 25 to 55 min, preferably about 120°C for about 30 min.

Reaction of sulfonyl chloride 11d with appropriately substituted anilines 1e using procedures known to those skilled in the art, such as the process described in Scheme 1, followed by alkaline hydrolysis of the acetate yields sulfonamide 11e.

Alkylation of sulfonamide 11e with ethyl 2-bromoisobutyrate and potassium carbonate in dimethylformamide or ethanol at about 80° C to 100° C for about 12 to 24 hr, preferably dimethylformamide at about 95° C for about 18 hr, followed by basic hydrolysis of the product, leads to the desired acid 11f.

6

Scheme 12



Compounds of Formula I wherein X is $-\text{CH}_2(\text{CR}^w)_w-\text{COOR}^4$ and R^4 is CH_2CH_3 , w is 1, R^2 is H, R (optionally present) is halo, alkyl, alkoxy or alkylthio and R^1 , B, Ar^2 , J, p and q are as described above, may be synthesized by the reaction sequence outlined in Scheme 12.

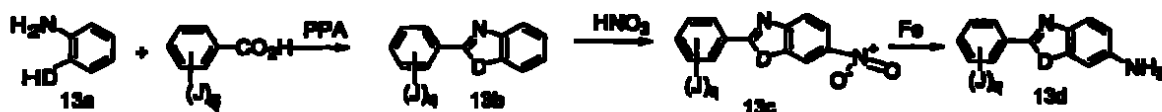
- 10 Reaction of an appropriately substituted benzaldehyde 9a with the carbanion formed from triethyl-2-phosphonobutyrate and potassium t-butoxide or sodium hydride in tetrahydrofuran or dimethoxyethane at about 20° C to 30° C for about 2 to 5 hr, preferably at room temperature for 3 hr, yields olefinic ester 12b.

Ester 12b is converted to sulfonyl chloride 12c by heating in chlorosulfonic acid at about 55° C to 70° C for about 15-25 min, preferably at about 60° C for about 15 min.

Reaction of sulfonyl chloride 12c with appropriately substituted anilines 1e using methods known to those skilled in the art, such as the process described in Scheme 1, yields sulfonamide 12d.

Reduction of the olefinic bond of 12c using procedures known to those skilled in the art, such as magnesium in methanol or ethanol at about 60° C to 85° C until the magnesium is consumed, or catalytic hydrogenation with 10% Pd-C in 1,4-dioxane or methanol at about 50 to 60 psi for about 36 to 60 hr, preferably magnesium in methanol at about 65° C, followed by alkaline hydrolysis of the product, yields the desired acid 12a.

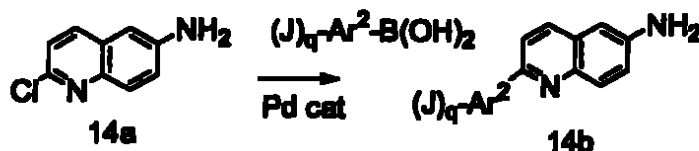
Scheme 13



The compounds of Formula 1 wherein Ar¹ is other than phenyl may be prepared by the reaction sequence outlined in Scheme 1 by replacing aniline 1e with anilines fused to a member selected from thiazolyl, furanyl, oxazolyl, pyridine, pyrimidine, phenyl or thienyl which are prepared from intermediates that are commercially available or known in the literature by methods known to those skilled in the art.

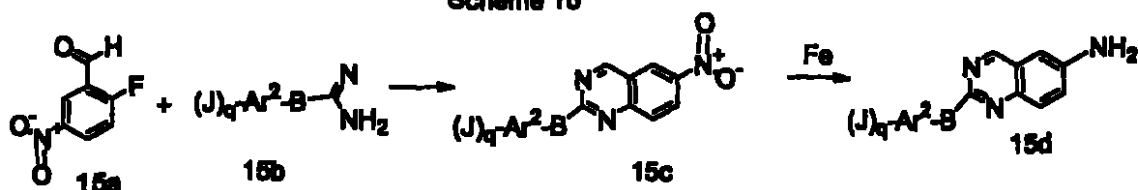
For example, Scheme 13 depicts a process wherein Ar¹ is benzoxazole or benzothiazole, B is a bond, Ar² is phenyl, and J and q are as defined above. In the first step of Scheme 13, a 2-aminophenol or 2-aminothiophenol (wherein D is O or S) 13a is reacted with an appropriate benzoic acid in polyphosphoric acid at about 180° C for about 6 hr as exemplified in Scheme 4a yields the benzoxazole or benzothiazole 13b. Nitration of 13b with concentrated nitric acid and sulfuric acid at about 75° C for about 30 min and at about 100° C for about 1 hr leads to the nitro derivative 13c, which is reduced to the desired aminobenzoxazole or aminobenzothiazole 13d using procedures shown in Scheme 4b.

Scheme 14



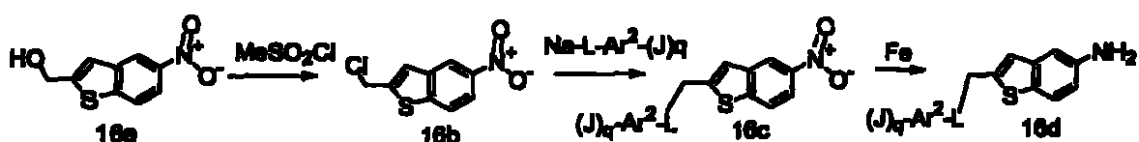
Compounds wherein Ar¹ is quinoline, B is a bond, Ar² is phenyl, and J and q are as defined above may be prepared, for example, from chloroquinoline 14a, which is known in the literature [J. Amer. Chem. Soc., 60, 2104 (1938)], by reaction with an appropriate aryl- or alkylboronic acid using methods exemplified in Scheme 2.

Scheme 15



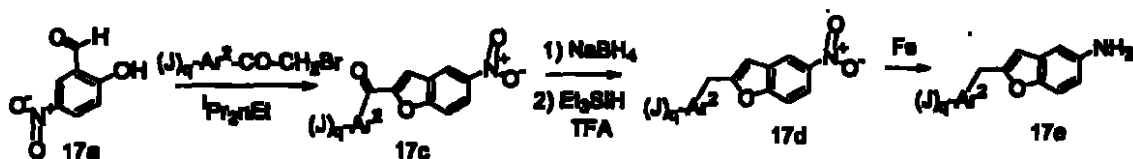
Compounds wherein Ar^1 is quinazoline, and B, Ar^2 , J, and q are as defined above may be prepared, for example, by the method described in Synlett, p.1993 (1999). Reaction of an appropriate amidine 15b with nitrobenzaldehyde 15a in acetonitrile in the presence of potassium carbonate and molecular sieves at reflux temperature for about 5 to 10 hr yields the nitroquinazoline 15c. Reduction of 15c to the desired amine 15d may be carried out by the methods described in Scheme 4b.

Scheme 16



Compounds wherein Ar^1 is benzothiophene, B is $-L-CH_2-$, L is O or S, and Ar^2 , J, and q are as defined above may be prepared, for example, from hydroxymethylbenzothiophene 16a, which is known in the literature (J. Heterocycl. Chem., 20, 129 (1983)). Reaction of 16a with methanesulphonyl chloride and pyridine in methylene chloride, as taught by J. Med. Chem., 35, 457 (1992), at room temperature overnight leads to chloromethylbenzothiophene 16b. Treatment of 16b with an appropriate alcohol or mercaptan in the presence of a base such as sodium hydride or sodium tert-butoxide in an inert solvent such as tetrahydrofuran, dimethoxyethane or dimethylformamide at about 20° C to 80° C for about 6 to 30 hr, preferably at room temperature overnight, yields the nitro derivative 16c. Reduction of 16c to the desired amine 16d may be performed by the methods described in Scheme 4b.

Scheme 17



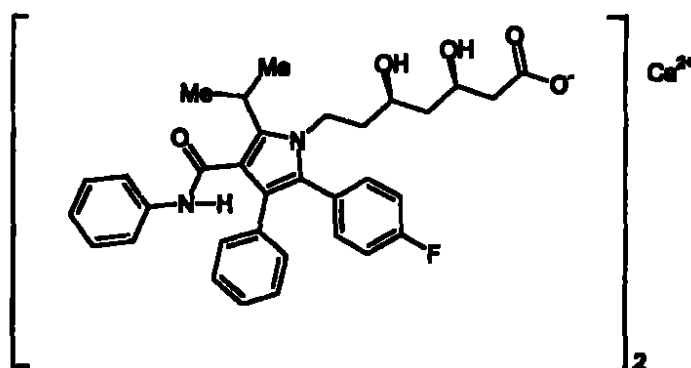
Compounds wherein Ar^1 is benzofuran, B is CH_2 , and Ar^2 , J, and q are as defined above may be prepared as taught by J. Med. Chem., 39, 3897 (1996), for example, by the reaction of 5-nitrosalicylaldehyde 17a with an appropriate bromomethyl aryl ketone and a base such as diisopropylethylamine, potassium fluoride or potassium carbonate in a solvent such

as dimethylformamide, ethanol or acetone, at a temperature of about 75 to 95° C, for about 3 to 24 hr, preferably diisopropylethylamine in dimethylformide at 82°C for 4 hr. The ketone 17c is reduced to the corresponding alcohol with sodium borohydride in methanol, which is converted to the nitro compound 17d with triethylsilane in trifluoroacetic acid. Reduction of 17d to the desired amine may be carried out by the methods described in Scheme 4b.

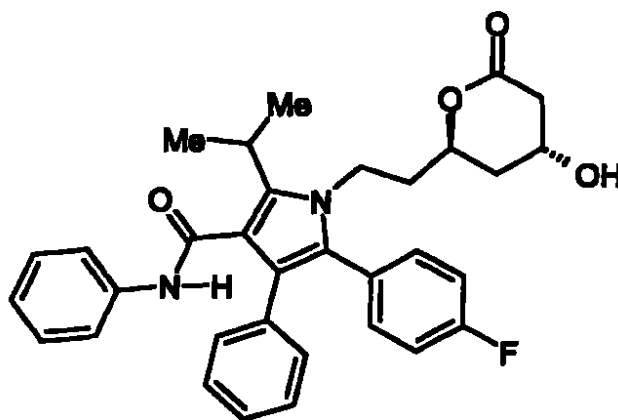
The compounds of this invention may also be used in conjunction with other pharmaceutical agents (e.g., LDL-cholesterol lowering agents, triglyceride lowering agents) for the treatment of the disease/conditions described herein. For example, they may be used in combination with a HMG-CoA reductase inhibitor, a cholesterol synthesis inhibitor, a cholesterol absorption inhibitor, a CETP inhibitor, a MTP/Apo B secretion inhibitor, another PPAR modulator and other cholesterol lowering agents such as a fibrate, niacin, an ion-exchange resin, an antioxidant, an ACAT inhibitor, and a bile acid sequestrant. Other pharmaceutical agents would also include the following: a bile acid reuptake inhibitor, an ileal bile acid transporter inhibitor, an ACC inhibitor, an antihypertensive (such as NORVASC®), a selective estrogen receptor modulator, a selective androgen receptor modulator, an antibiotic, an antidiabetic (such as metformin, a PPAR γ activator, a sulfonylurea, insulin, an aldose reductase inhibitor (ARI) and a sorbitol dehydrogenase inhibitor (SDI)), and aspirin (acetylsalicylic acid). A slow-release form of niacin is available and is known as Niaspan. Niacin may also be combined with other therapeutic agents such as statins, i.e. lovastatin, which is an HMG-CoA reductase inhibitor and described further below. This combination therapy is known as ADVICOR® (Kos Pharmaceuticals Inc.) In combination therapy treatment, both the compounds of this invention and the other drug therapies are administered to mammals (e.g., humans, male or female) by conventional methods.

The term HMG-CoA reductase inhibitor refers to compounds which inhibit the bioconversion of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A to mevalonic acid catalyzed by the enzyme HMG-CoA reductase. Such inhibition is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (e.g., Meth. Enzymol. 1981; 71:455-509 and references cited therein). A variety of these compounds are described and referenced below however other HMG-CoA reductase inhibitors will be known to those skilled in the art.

Atorvastatin calcium (i.e., atorvastatin hemicalcium), disclosed in U.S. Patent No. 5,273,995, which is incorporated herein by reference, is currently sold as Lipitor® and has the formula



Atorvastatin calcium is a selective, competitive inhibitor of HMG-CoA. As such, atorvastatin calcium is a potent lipid lowering compound. The free carboxylic acid form of atorvastatin may
 5 exist predominantly as the lactone of the formula



and is disclosed in U.S. Patent No. 4,661,893, which is incorporated herein by reference.

Statins also include such compounds as rosuvastatin disclosed in U.S. RE37,314 E, pitivastatin disclosed in EP 304063 B1 and US 5,011,930, simvastatin, disclosed in U.S.
 10 4,444,784, which is incorporated herein by reference; pravastatin, disclosed in U.S. 4,348,227 which is incorporated herein by reference; cerivastatin, disclosed in U.S. 5,502,199, which is incorporated herein by reference; mevastatin, disclosed in U.S. 3,983,140, which is incorporated herein by reference; velostatin, disclosed in U.S. 4,448,784 and U.S. 4,450,171, both of which are incorporated herein by reference; fluvastatin, disclosed in U.S. 4,739,073,
 15 which is incorporated herein by reference; compactin, disclosed in U.S. 4,804,770, which is incorporated herein by reference; lovastatin, disclosed in U.S. 4,231,938, which is incorporated herein by reference; dalvastatin, disclosed in European Patent Application Publication No. 738510 A2; flindostatin, disclosed in European Patent Application Publication No. 363934 A1; and dihydrocompactin, disclosed in U.S. 4,450,171, which is incorporated
 20 herein by reference.

Any compound that decreases HMG-CoA reductase gene expression may be used in the combination aspect of this invention. These agents may be HMG-CoA reductase transcription inhibitors that block the transcription of DNA or translation inhibitors that prevent or decrease translation of mRNA coding for HMG-CoA reductase into protein. Such compounds may either affect transcription or translation directly, or may be biotransformed to compounds that have the aforementioned activities by one or more enzymes in the cholesterol biosynthetic cascade or may lead to the accumulation of an isoprene metabolite that has the aforementioned activities. Such compounds may cause this effect by decreasing levels of SREBP (sterol receptor binding protein) by inhibiting the activity of site-1 protease (S1P) or agonizing the oxysterol receptor or SCAP. Such regulation is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (Meth. Enzymol. 1985; 110:9-19). Several compounds are described and referenced below, however other inhibitors of HMG-CoA reductase gene expression will be known to those skilled in the art. U.S. Pat. No. 5,041,432 (the disclosure of which is incorporated by reference) discloses certain 15-substituted lanosterol derivatives. Other oxygenated sterols that suppress synthesis of HMG-CoA reductase are discussed by E.J. Mercer (Prog.Lip. Res. 1993;32:357-416).

Any compound having activity as a CETP inhibitor can serve as the second compound in the combination therapy aspect of the present invention. The term CETP inhibitor refers to compounds that inhibit the cholesteryl ester transfer protein (CETP) mediated transport of various cholesteryl esters and triglycerides from HDL to LDL and VLDL. Such CETP inhibition activity is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (e.g., U.S. Pat. No. 6,140,343). A variety of CETP inhibitors will be known to those skilled in the art, for example, those disclosed in commonly assigned U.S. Patent Number 6,140,343 and commonly assigned U.S. Patent Number 6,197,786. CETP inhibitors disclosed in these patents include compounds, such as [2R,4R] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester, which is also known as torcetrapib. U.S. Patent Number 5,512,548 discloses certain polypeptide derivatives having activity as CETP inhibitors, while certain CETP-inhibitory roseonolactone derivatives and phosphate-containing analogs of cholesteryl ester are disclosed in *J. Antibiot.*, 49(8): 815-816 (1996), and *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 6:1951-1954 (1996), respectively.

Any other PPAR modulator may be used in the combination aspect of this invention. In particular, modulators of PPAR δ and/or PPAR γ may be useful in combination with compounds of the present invention.

Any MTP/Apo B (microsomal triglyceride transfer protein and or apolipoprotein B) secretion inhibitor may be used in the combination aspect of this invention. The term MTP/Apo B secretion inhibitor refers to compounds which inhibit the secretion of triglycerides,

cholesteryl ester, and phospholipids. Such inhibition is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (e.g., Wetterau, J. R. 1992; Science 258:999). A variety of these compounds are described and referenced below however other MTP/Apo B secretion inhibitors will be known to those skilled in the art, including Imipapride (Bayer) and additional compounds such as those disclosed in WO 96/40840 and WO 96/23593, (two exemplary publications).

For example, the following MTP/Apo B secretion inhibitors are particularly useful:

- 4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid [2-(1H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl]-amide;
- 4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid [2-(2-acetylamino-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl]-amide;
- (2-[6-[(4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-ethyl)-carbamic acid methyl ester;
- 4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid [2-(1H-imidazol-2-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl]-amide;
- 4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid [2-(2,2-diphenyl-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl]-amide; and
- 4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid [2-(2-ethoxy-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl]-amide.
- (S)-N-[2-[benzyl(methyl)amino]-2-oxo-1-phenylethyl]-1-methyl-5-[4'-(trifluoromethyl)][1,1'-biphenyl]-2-carboxamide; 1H-indole-2-carboxamide;
- (S)-2-[(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-2-carbonyl)-amino]-quinoline-6-carboxylic acid (pentyrcarbonyl-phenyl-methyl)-amide;
- 1H-indole-2-carboxamide, 1-methyl-N-[(1S)-2-[methyl(phenylmethyl)amino]-2-oxo-1-phenylethyl]-5-[[4'-(trifluoromethyl)][1,1'-biphenyl]-2-yl]carbonylamino]; and
- N-[(1S)-2-(benzylmethylamino)-2-oxo-1-phenylethyl]-1-methyl-5-[[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]carbonylamino]-1H-indole-2-carboxamide.

Any cholesterol absorption inhibitor can be used as an additional in the combination aspect of the present invention. The term cholesterol absorption inhibition refers to the ability of a compound to prevent cholesterol contained within the lumen of the intestine from entering into the intestinal cells and/or passing from within the intestinal cells into the lymph system and/or into the blood stream. Such cholesterol absorption inhibition activity is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (e.g., J. Lipid Res. (1993) 34: 377-395). Cholesterol absorption inhibitors are known to those skilled in the art and are described, for example, in PCT WO 94/00480. An example of a cholesterol absorption inhibitor is ZETIA™ (ezetimibe) (Schering-Plough/Merck).

Diabetes can be treated by administering to a patient having diabetes (especially Type II), insulin resistance, impaired glucose tolerance, metabolic syndrome, or the like, or any of the diabetic complications such as neuropathy, nephropathy, retinopathy or cataracts, a therapeutically effective amount of a compound of the present invention in combination with other agents (e.g., insulin) that can be used to treat diabetes. This includes the classes of anti-diabetic agents (and specific agents) described herein.

Any glycogen phosphorylase inhibitor can be used as the second agent in combination with a compound of the present invention. The term glycogen phosphorylase inhibitor refers to compounds that inhibit the bioconversion of glycogen to glucose-1-phosphate which is catalyzed by the enzyme glycogen phosphorylase. Such glycogen phosphorylase inhibition activity is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (e.g., *J. Med. Chem.* 41 (1998) 2834-2838). A variety of glycogen phosphorylase inhibitors are known to those skilled in the art including those described in WO 98/39384 and WO 98/39385.

Any aldose reductase inhibitor can be used in combination with a compound of the present invention. The term aldose reductase inhibitor refers to compounds that inhibit the bioconversion of glucose to sorbitol, which is catalyzed by the enzyme aldose reductase. Aldose reductase inhibition is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (e.g., *J. Malone, Diabetes*, 29:861-864 (1980). "Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control"). A variety of aldose reductase inhibitors are known to those skilled in the art, such as those described in U.S. Patent No. 6,579,879, which includes 6-(5-chloro-3-methyl-benzofuran-2-sulfonyl)-2H-pyridazin-3-one.

Any sorbitol dehydrogenase inhibitor can be used in combination with a compound of the present invention. The term sorbitol dehydrogenase inhibitor refers to compounds that inhibit the bioconversion of sorbitol to fructose which is catalyzed by the enzyme sorbitol dehydrogenase. Such sorbitol dehydrogenase inhibitor activity is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (e.g., *Analyt. Biochem* (2000) 280: 329-331). A variety of sorbitol dehydrogenase inhibitors are known, for example, U.S. Patent Nos. 5,728,704 and 5,866,578 disclose compounds and a method for treating or preventing diabetic complications by inhibiting the enzyme sorbitol dehydrogenase.

Any glucosidase inhibitor can be used in combination with a compound of the present invention. A glucosidase inhibitor inhibits the enzymatic hydrolysis of complex carbohydrates by glycoside hydrolases, for example amylase or maltase, into bioavailable simple sugars, for example, glucose. The rapid metabolic action of glucosidases, particularly following the intake of high levels of carbohydrates, results in a state of alimentary hyperglycemia which, in adipose or diabetic subjects, leads to enhanced secretion of insulin, increased fat synthesis and a reduction in fat degradation. Following such hyperglycemia,

hypoglycemia frequently occurs, due to the augmented levels of insulin present. Additionally, it is known chyme remaining in the stomach promotes the production of gastric juice, which initiates or favors the development of gastritis or duodenal ulcers. Accordingly, glucosidase inhibitors are known to have utility in accelerating the passage of carbohydrates through the stomach and inhibiting the absorption of glucose from the intestine.

Furthermore, the conversion of carbohydrates into lipids of the fatty tissue and the subsequent incorporation of alimentary fat into fatty tissue deposits is accordingly reduced or delayed, with the concomitant benefit of reducing or preventing the deleterious abnormalities resulting therefrom. Such glucosidase inhibition activity is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (e.g., Biochemistry (1989) 8: 4214).

A generally preferred glucosidase inhibitor includes an amylase inhibitor. An amylase inhibitor is a glucosidase inhibitor that inhibits the enzymatic degradation of starch or glycogen into maltose. Such amylase inhibition activity is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (e.g., Methods Enzymol. (1955) 1: 149). The inhibition of such enzymatic degradation is beneficial in reducing amounts of bioavailable sugars, including glucose and maltose, and the concomitant deleterious conditions resulting therefrom.

A variety of glucosidase inhibitors are known to one of ordinary skill in the art and examples are provided below. Preferred glucosidase inhibitors are those inhibitors that are selected from the group consisting of acarbose, adipsosine, voglibose, miglitol, emiglitate, camiglibose, tandemistate, trestatin, pradimicin-Q and salboastatin. The glucosidase inhibitor, acarbose, and the various amino sugar derivatives related thereto are disclosed in U.S. Patent Nos. 4,082,950 and 4,174,439 respectively. The glucosidase inhibitor, adipsosine, is disclosed in U.S. Patent No. 4,254,256. The glucosidase inhibitor, voglibose, 3,4-dideoxy-4-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]amino]-2-C-(hydroxymethyl)-D-sepi-inositol; and the various N-substituted pseudo-amino sugars related thereto, are disclosed in U.S. Patent No. 4,701,559. The glucosidase inhibitor, miglitol, (2R,3R,4R,5S)-1-(2-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)-3,4,5-piperidinetriol, and the various 3,4,5-trihydroxypiperidines related thereto, are disclosed in U.S. Patent No. 4,639,436. The glucosidase inhibitor, emiglitate, ethyl p-[2-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-trihydroxy-2-(hydroxymethyl)piperidino]ethoxy]-benzoate, the various derivatives related thereto and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof, are disclosed in U.S. Patent No. 5,192,772. The glucosidase inhibitor, MDL-25637, 2,6-dideoxy-7-O-β-D-glucopyrano-syl-2,6-imino-D-glycero-L-glucro-heptitol, the various homodisaccharides related thereto and the pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof, are disclosed in U.S. Patent No. 4,634,785. The glucosidase inhibitor, camiglibose, methyl 6-deoxy-6-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-trihydroxy-2-(hydroxymethyl)piperidino]-α-D-glucopyranoside sesquihydrate, the deoxy-

nojirimycin derivatives related thereto, the various pharmaceutically acceptable salts thereof and synthetic methods for the preparation thereof, are disclosed in U.S. Patent Nos. 5,157,118 and 5,504,078. The glycosidase inhibitor, salbestatin and the various pseudosaccharides related thereto, are disclosed in U.S. Patent No. 5,091,524.

5 A variety of amylase inhibitors are known to one of ordinary skill in the art. The amylase inhibitor, tandemistat and the various cyclic peptides related thereto, are disclosed in U.S. Patent No. 4,451,455. The amylase inhibitor AI-3688 and the various cyclic polypeptides related thereto are disclosed in U.S. Patent No. 4,623,714. The amylase inhibitor, trestatin, consisting of a mixture of trestatin A, trestatin B and trestatin C and the
10 various trehalose-containing aminosugars related thereto are disclosed in U.S. Patent No. 4,273,765.

 Additional anti-diabetic compounds, which can be used as the second agent in combination with a compound of the present invention, includes, for example, the following: biguanides (e.g., metformin), insulin secretagogues (e.g., sulfonylureas and glitazones),
15 glitazones, non-glitazone PPAR γ agonists, PPAR β agonists, inhibitors of DPP-IV, inhibitors of PDE5, inhibitors of GSK-3, glucagon antagonists, inhibitors of β -1,6-BPase (Metabasis/Sankyo), GLP-1/analogues (AC 2993, also known as exendin-4), insulin and insulin mimetics (Merck natural products). Other examples would include PKC- β inhibitors and AGE breakers.

20 The compounds of the present invention can be used in combination with other anti-obesity agents. Any anti-obesity agent can be used as the second agent in such combinations and examples are provided herein. Such anti-obesity activity is readily determined by those skilled in the art according to standard assays known in the art.

 Suitable anti-obesity agents include phenylpropanolamine, ephedrine,
25 pseudoephedrine, phentermine, β_2 adrenergic receptor agonists, apolipoprotein-B secretion/microsomal triglyceride transfer protein (apo-B/MTP) inhibitors, MCR-4 agonists, cholecystokinin-A (CCK-A) agonists, monoamine reuptake inhibitors (e.g., sibutramine), sympathomimetic agents, serotonergic agents, cannabinoid-1 (CB-1) receptor antagonists (e.g., rimonabant (SR-141,716A)), dopamine agonists (e.g., bromocriptine), melanocyte-stimulating hormone receptor analogs, 5HT $2c$ agonists, melanin concentrating hormone
30 antagonists, leptin (the OB protein), leptin analogs, leptin receptor agonists, galanin antagonists, lipase inhibitors (e.g., tetrahydrolipstatin, i.e. orlistat), bombesin agonists, anorectic agents (e.g., a bombesin agonist), Neuropeptide-Y antagonists, thyroxine, thyromimetic agents, dehydroepiandrosterones or analogs thereof, glucocorticoid receptor
35 agonists or antagonists, orexin receptor antagonists, urocortin binding protein antagonists, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, ciliary neurotrophic factors (e.g., Axokine™),

human agouti-related protein (AGRP), ghrelin receptor antagonists, histamine 3 receptor antagonists or inverse agonists, neuromedin U receptor agonists, and the like.

Rimonabant (SR141716A also known under the trade name Acomplia™ available from Sanofi-Synthelabo) can be prepared as described in U.S. Patent No. 5,824,941. Other suitable CB-1 antagonists include those described in U.S. Patent Nos. 5,747,524, 6,432,984 and 6,518,284; U.S. Patent Publication Nos. US2004/009252D, US2004/0157839, US2004/0214855, and US2004/0214838; U.S. Patent Application Serial No. 10/971599 filed on October 22, 2004; and PCT Patent Publication Nos. VVO 02/076949, WO 03/075660, WO04/048317, WO04/013120, and WO 04/012671.

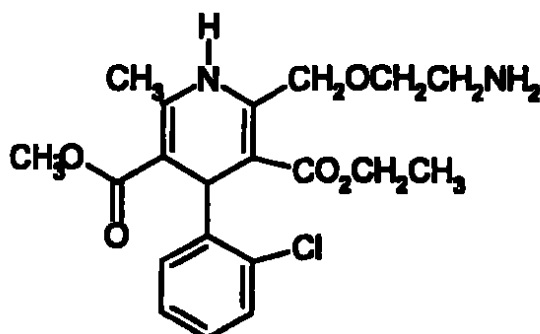
Preferred apolipoprotein-B secretion/microsomal triglyceride transfer protein (apo-B/MTP) inhibitors for use as anti-obesity agents are gut-selective MTP inhibitors, such as dirlotapide described in U.S. Patent No. 6,720,351; 4-(4-(4-((2-((4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)methyl)-2-(4-chlorophenyl)-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)phenyl)piperazin-1-yl)phenyl)-2-sec-butyl-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one (R103757) described in U.S. Patent Nos. 5,521,186 and 5,929,075; and implitapide (BAY 13-0952) described in U.S. Patent No. 6,265,431. As used herein, the term "gut-selective" means that the MTP inhibitor has a higher exposure to the gastro-intestinal tissues versus systemic exposure.

Any thyromimetic can be used as the second agent in combination with a compound of the present invention. Such thyromimetic activity is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (e.g., Atherosclerosis (1998) 126: 63-63). A variety of thyromimetic agents are known to those skilled in the art, for example those disclosed in U.S. Patent Nos. 4,766,121; 4,826,876; 4,910,305; 5,061,798; 5,284,971; 5,401,772; 5,654,488; and 5,589,874. Other antiobesity agents include sibutramine which can be prepared as described in U.S. Patent No. 4,929,829, and bromocriptine which can be prepared as described in U.S. Patent Nos. 3,752,814 and 3,752,888.

The compounds of the present invention can also be used in combination with other antihypertensive agents. Any anti-hypertensive agent can be used as the second agent in such combinations and examples are provided herein. Such antihypertensive activity is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (e.g., blood pressure measurements).

Amlodipine and related dihydropyridine compounds are disclosed in U.S. Patent No. 4,572,908, which is incorporated herein by reference, as potent anti-ischemic and antihypertensive agents. U.S. Patent No. 4,879,303, which is incorporated herein by reference, discloses amlodipine benzenesulfonate salt (also termed amlodipine besylate). Amlodipine and amlodipine besylate are potent and long lasting calcium channel blockers. As such, amlodipine, amlodipine besylate, amlodipine maleate and other pharmaceutically acceptable acid addition salts of amlodipine have utility as antihypertensive agents and as

antihypertensive agents. Amlodipine besylate is currently sold as Norvasc®. Amlodipine has the formula



5 The starting materials and reagents for the above-described compounds of the present invention and combination agents, are also readily available or can be easily synthesized by those skilled in the art using conventional methods of organic synthesis. For example, many of the compounds used herein, are related to, or are derived from compounds in which there is a large scientific interest and commercial need, and accordingly many such compounds are commercially available or are reported in the literature or are easily prepared from other commonly available substances by methods which are reported in the literature.

Some of the compounds of the present invention or intermediates in their synthesis have asymmetric carbon atoms and therefore are enantiomers or diastereomers. Diastereomeric mixtures can be separated into their individual diastereomers on the basis of their physical chemical differences by methods known *per se*, for example, by chromatography and/or fractional crystallization. Enantiomers can be separated by, for example, chiral HPLC methods or converting the enantiomeric mixture into a diastereomeric mixture by reaction with an appropriate optically active compound (e.g., alcohol), separating the diastereomers and converting (e.g., hydrolyzing) the individual diastereomers to the corresponding pure enantiomers. Also, an enantiomeric mixture of the compounds or an intermediate in their synthesis which contain an acidic or basic moiety may be separated into their corresponding pure enantiomers by forming a diastereomeric salt with an optically pure chiral base or acid (e.g., 1-phenyl-ethyl amine or tartaric acid) and separating the diastereomers by fractional crystallization followed by neutralization to break the salt, thus providing the corresponding pure enantiomers. All such isomers, including diastereomers, enantiomers and mixtures thereof are considered as part of the present invention. Also, some of the compounds of the present invention are stereoisomers (e.g., substituted biaryls) and are considered as part of the present invention.

More specifically, the compounds of the present invention can be obtained by fractional crystallization of the basic intermediate with an optically pure chiral acid to form a

diastereomeric salt. Neutralization techniques are used to remove the salt and provide the enantiomerically pure compounds. Alternatively, the compounds of the present invention may be obtained in enantiomerically enriched form by resolving the racemate of the final compound or an intermediate in its synthesis (preferably the final compound) employing chromatography (preferably high pressure liquid chromatography [HPLC]) on an asymmetric resin (preferably Chiralcel™ AD or OD (obtained from Chiral Technologies, Exton, Pennsylvania)) with a mobile phase consisting of a hydrocarbon (preferably heptane or hexane) containing between 0 and 50% isopropanol (preferably between 2 and 20 %) and between 0 and 5% of an alkyl amine (preferably 0.1% of diethylamine). Concentration of the product containing fractions affords the desired materials.

Some of the compounds of the present invention are acids and they form a salt with a pharmaceutically acceptable cation. Some of the compounds of the present invention are basic and they form a salt with a pharmaceutically acceptable anion. All such salts are within the scope of the present invention and they can be prepared by conventional methods such as combining the acidic and basic entities, usually in a stoichiometric ratio, in either an aqueous, non-aqueous or partially aqueous medium, as appropriate. The salts are recovered either by filtration, by precipitation with a non-solvent followed by filtration, by evaporation of the solvent, or, in the case of aqueous solutions, by lyophilization, as appropriate. The compounds can be obtained in crystalline form by dissolution in an appropriate solvent(s) such as ethanol, hexanes or water/ethanol mixtures.

The compounds of the present invention, their prodrugs and the salts of such compounds and prodrugs are all adapted to therapeutic use as agents that activate peroxisome proliferator activator receptor (PPAR) activity in mammals, particularly humans. Thus, it is believed the compounds of the present invention, by activating the PPAR receptor, stimulate transcription of key genes involved in fatty acid oxidation and also those involved in high density lipoprotein (HDL) assembly (for example apolipoprotein AI gene transcription), accordingly reducing whole body fat and increasing HDL cholesterol. By virtue of their activity, these agents also reduce plasma levels of triglycerides, VLDL cholesterol, LDL cholesterol and their associated components in mammals, particularly humans, as well as increasing HDL cholesterol and apolipoprotein AI. Hence, these compounds are useful for the treatment and correction of the various dyslipidemias observed to be associated with the development and incidence of atherosclerosis and cardiovascular disease, including hypoalphalipoproteinemia and hypertriglyceridemia.

The present compounds are also useful for modulation of plasma and or serum or tissue lipids or lipoproteins, such as HDL subtypes (e.g., increase, including pre-beta HDL, HDL-1,-2 and 3 particles) as measured by precipitation or by apo-protein content, size, density, NMR profile, FPLC and charge and particle number and its constituents; and LDL

subtypes (including LDL subtypes e.g., decreasing small dense LDL, oxidized LDL, VLDL, apo(a) and Lp(a)) as measured by precipitation, or by apo-protein content, size density, NMR profile, FPLC and charge; IDL and remnants (decrease); phospholipids (e.g., increases HDL phospholipids); apo-lipoproteins (increase A-I, A-II, A-IV, decrease total and LDL B-100, decrease B-48, modulate C-II, C-III, E, J); paraoxonase (increase, anti-oxidant effects, anti-inflammatory effects); decrease post-prandial (hyper)lipemia; decrease triglycerides, decrease non-HDL; elevate HDL in subjects with low HDL and optimize and increase ratios of HDL to LDL (e.g., greater than 0.25).

Given the positive correlation between triglycerides, LDL cholesterol, and their associated apolipoproteins in blood with the development of cardiovascular, cerebral vascular and peripheral vascular diseases, the compounds of the present invention, their prodrugs and the salts of such compounds and prodrugs, by virtue of their pharmacologic action, are useful for the prevention, arrestment and/or regression of atherosclerosis and its associated disease states. These include cardiovascular disorders (e.g., cerebrovascular disease, coronary artery disease, ventricular dysfunction, cardiac arrhythmia, pulmonary vascular disease, vascular hemostatic disease, cardiac ischemia and myocardial infarction), complications due to cardiovascular disease, and cognitive dysfunction (including, but not limited to, dementia secondary to atherosclerosis, transient cerebral ischemic attacks, neurodegeneration, neuronal deficient, and delayed onset or progression of Alzheimer's disease).

Thus, given the ability of the compounds of the present invention, their prodrugs and the salts of such compounds and prodrugs to reduce plasma triglycerides and total plasma cholesterol, and increase plasma HDL cholesterol, they are of use in the treatment of diabetes, including impaired glucose tolerance, diabetic complications, insulin resistance and metabolic syndrome, as described previously. In addition, the compounds are useful for the treatment of polycystic ovary syndrome. Also, the compounds are useful in the treatment of obesity given the ability of the compounds of this invention, their prodrugs and the salts of such compounds and prodrugs to increase hepatic fatty acid oxidation.

The utility of the compounds of the present invention, their prodrugs and the salts of such compounds and prodrugs as medical agents in the treatment of the above described disease/conditions in mammals (e.g. humans, male or female) is demonstrated by the activity of the compounds of the present invention in one or more of the conventional assays and *in vivo* assays described below. The *in vivo* assays (with appropriate modifications within the skill in the art) can be used to determine the activity of other lipid or triglyceride controlling agents as well as the compounds of the present invention. Thus, the protocols described below can also be used to demonstrate the utility of the combinations of the agents (i.e., the compounds of the present invention) described herein. In addition, such assays provide a means whereby the activities of the compounds of the present invention, their prodrugs and the salts of such

36

compounds and prodrugs (or the other agents described herein) can be compared to each other and with the activities of other known compounds. The results of these comparisons are useful for determining dosage levels in mammals, including humans, for the treatment of such diseases. The following protocols can of course be varied by those skilled in the art.

5

PPAR FRET Assay

Measurement of coactivator recruitment by a nuclear receptor-ligand association is a method for evaluating the ability of a ligand to produce a functional response through a nuclear receptor. The PPAR FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) assay measures the ligand-dependent interaction between nuclear receptor and coactivator. GST/PPAR (α , β , and γ) ligand binding domain (LBD) is labeled with a europium-tagged anti-GST antibody, while an SRC-1 (Sterol Receptor Coactivator-1) synthetic peptide containing an amino terminus long chain biotin molecule is labeled with streptavidin-linked allophycocyanin (APC). Binding of ligand to the PPAR LBD causes a conformational change that allows SRC-1 to bind. Upon SRC-1 binding, the donor FRET molecule (europium) comes in close proximity to the acceptor molecule (APC), resulting in fluorescence energy transfer between donor (337 nm excitation and 620 nm emission) and acceptor (620 nm excitation and 665 nm emission). Increases in the ratio of 665nm emission to 620 nm emission is a measure of the ability of the ligand-PPAR LBD to recruit SRC-1 synthetic peptide and therefore a measure of the ability of a ligand to produce a functional response through the PPAR receptor.

20

[1] GST/ PPAR LBD Expression. The human PPAR α LBD (amino acids 236-507) is fused to the carboxy terminus of glutathione S-transferase (GST) in pGEX-6P-1 (Pfizer, Inc.). The GST/PPAR α LBD fusion protein is expressed in BL21[DE3]pLysS cells using a 50 μ M IPTG induction at room temperature for 16 hr (cells induced at an A_{600} of ~ 0.6). Fusion protein is purified on glutathione sepharose 4B beads, eluted in 10 mM reduced glutathione, and dialyzed against 1x PBS at 4°C. Fusion protein is quantitated by Bradford assay (M.M. Bradford, *Anal. Biochem.* 72:248-254; 1976), and stored at -20°C in 1x PBS containing 40% glycerol and 5 mM dithiothreitol.

25

[2] FRET Assay. The FRET assay reaction mix consists of 1x FRET buffer (50 mM Tris-Cl pH 8.0, 50 mM KCl, 0.1 mg/ml BSA, 1 mM EDTA, and 2 mM dithiothreitol) containing 20 nM GST/ PPAR α LBD, 40 nM of SRC-1 peptide (amino acids 676-700, 6'-long chain biotin-CPSSHSSLTERHKILHRLQEGSPS-NH₂, purchased from American Peptide Co., Sunnyvale, CA), 2 nM of europium-conjugated anti-GST antibody (Wallac, Gaithersburg, MD), 40 nM of streptavidin-conjugated APC (Wallac), and control and test compounds. The final volume is brought to 100 μ l with water and transferred to a black 96-well plate (Microfluor B, Dynex (Chantilly, VA)). The reaction mixes are incubated for 1 hr at 4°C and fluorescence is read in Victor 2 plate reader (Wallac). Data is presented as a ratio of the emission at 665 nm to the emission at 615 nm.

35

Assessment of lipid-modulating activity in mice

[1] Triglyceride lowering. The hypolipidemic treating activity of the compounds of the present invention can be demonstrated by methods based on standard procedures. For example, the *in vivo* activity of these compounds in decreasing plasma triglyceride levels may be determined in hybrid B6CBAF1/J mice.

Male B6CBAF1/J mice (8-11 week old) are obtained from The Jackson Laboratory and housed 4-5/cage and maintained in a 12hr light/12hr dark cycle. Animals have *ad lib.* access to Purina rodent chow and water. The animals are dosed daily (9 AM) by oral gavage with vehicle (water or 0.5% methyl cellulose 0.05% Tween 80) or with vehicle containing test compound at the desired concentration. Plasma triglycerides levels are determined 24 hours after the administration of the last dose (day 3) from blood collected retro-orbitally with heparinized hematocrit tubes. Triglyceride determinations are performed using a commercially available Triglyceride E kit from Wako (Osaka, Japan).

[2] HDL cholesterol elevation. The activity of the compounds of the present invention for raising the plasma level of high density lipoprotein (HDL) in a mammal can be demonstrated in transgenic mice expressing the human apoA1 and CETP transgenes (HuA1CETPTg). The transgenic mice for use in this study are described previously in Walsh et al., *J. Lipid Res.* 1993, 34: 617-623, Agellon et al., *J. Biol. Chem.* 1991, 266: 10796-10801. Mice expressing the human apoA1 and CETP transgenes are obtained by mating transgenic mice expressing the human apoA1 transgene (HuA1Tg) with CETP mice (HuCETPTg).

Male HuA1CETPTg mice (8-11 week old) are grouped according to their human apoA1 levels and have free access to Purina rodent chow and water. Animals are dosed daily by oral gavage with vehicle (water or 0.5% methylcellulose 0.05% Tween 80) or with vehicle containing test compound at the desired dose for 5 days. HDL-cholesterol and human apoA1 are determined initially (day 0) and 90 minutes post dose (day 5) using methods based on standard procedures. Mouse HDL is separated from apoB-containing lipoproteins by dextran sulfate precipitation as described elsewhere (Francone et al., *J. Lipid. Res.* 1998, 37:1268-1277). Cholesterol is measured enzymatically using a commercially available cholesterol/HP Reagent kit (Boehringer Mannheim, Indianapolis, IND) and spectrophotometrically quantitated on a microplate reader. Human apoA1 is measured by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay as previously described (Francone et al., *J. Lipid. Res.* 1998, 37:1268-1277).

Measurement of glucose lowering in the ob/ob mouse

The hypoglycemic activity of the compounds of the present invention can be determined by the amount of test compound that reduces glucose levels relative to a vehicle without test compound in male ob/ob mice. The test also allows the determination of an

approximate minimal effective dose (MED) value for the *in vivo* reduction of plasma glucose concentration in such mice for such test compounds.

Five to eight week old male C57BL/6J-ob/ob mice (obtained from Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) are housed five per cage under standard animal care practices. After a one-week acclimation period, the animals are weighed and 25 microliters of blood are collected from the retro-orbital sinus prior to any treatment. The blood sample is immediately diluted 1:5 with saline containing 0.025% sodium heparin, and held on ice for metabolite analysis. Animals are assigned to treatment groups so that each group has a similar mean for plasma glucose concentration. After group assignment, animals are dosed orally each day for four days with the vehicle consisting of either: (1) 0.25% w/v methyl cellulose in water without pH adjustment; or (2) 0.1% Pluronic® P105 Block Copolymer Surfactant (BASF Corporation, Parsippany, NJ) in 0.1% saline without pH adjustment. On day 5, the animals are weighed again and then dosed orally with a test compound or the vehicle alone. All compounds are administered in vehicle consisting of either: (1) 0.25% w/v methyl cellulose in water; (2) 10% DMSO/0.1% Pluronic® in 0.1% saline without pH adjustment; or 3) neat PEG 400 without pH adjustment. The animals are then bled from the retro-orbital sinus three hours later for determination of blood metabolite levels. The freshly collected samples are centrifuged for two minutes at 10,000 x g at room temperature. The supernatant is analyzed for glucose, for example, by the Abbott VP™ (Abbott Laboratories, Diagnostics Division, Irving, TX) and VP Super System® Autoanalyzer (Abbott Laboratories, Irving, TX), or by the Abbott Spectrum CCX™ (Abbott Laboratories, Irving, TX) using the A-Gent™ Glucose-UV Test reagent system (Abbott Laboratories, Irving, TX) (a modification of the method of Richterich and Dauwalder, *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 101: 860 (1971)) (hexokinase method) using a 100 mg/dl standard. Plasma glucose is then calculated by the equation: Plasma glucose (mg/dl) = Sample value x 8.14 where 8.14 is the dilution factor, adjusted for plasma hematocrit (assuming the hematocrit is 44%).

The animals dosed with vehicle maintain substantially unchanged hyperglycemic glucose levels (e.g., greater than or equal to 250 mg/dl), animals treated with compounds having hypoglycemic activity at suitable doses have significantly depressed glucose levels. Hypoglycemic activity of the test compounds is determined by statistical analysis (unpaired t-test) of the mean plasma glucose concentration between the test compound group and vehicle-treated group on day 5. The above assay carried out with a range of doses of a test compound allows the determination of an approximate minimal effective dose (MED) value for the *in vivo* reduction of plasma glucose concentration.

35 Measurement of insulin, triglyceride, and cholesterol levels in the ob/ob mouse

The compounds of the present invention are readily adapted to clinical use as hypernatulinemia reversing agents, triglyceride lowering agents and hypocholesterolemic

agents. Such activity can be determined by the amount of test compound that reduces insulin, triglycerides or cholesterol levels relative to a control vehicle without test compound in male ob/ob mice.

5 Since the concentration of cholesterol in blood is closely related to the development of cardiovascular, cerebral vascular or peripheral vascular disorders, the compounds of the present invention, by virtue of their hypocholesterolemic action, prevent, arrest and/or regress atherosclerosis.

10 Since the concentration of insulin in blood is related to the promotion of vascular cell growth and increased renal sodium retention, (in addition to the other actions, e.g., promotion of glucose utilization) and these functions are known causes of hypertension, the compounds of the present invention, by virtue of their hypoinsulinemic action, prevent, arrest and/or regress hypertension.

15 Since the concentration of triglycerides in blood contributes to the overall levels of blood lipids, the compounds of the present invention, by virtue of their triglyceride lowering and/or free fatty acid lowering activity prevent, arrest and/or regress hyperlipidemia.

Free fatty acids contribute to the overall level of blood lipids and independently have been negatively correlated with insulin sensitivity in a variety of physiologic and pathologic states.

20 Five to eight week old male C57BL/6J-ob/ob mice (obtained from Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) are housed five per cage under standard animal care practices and fed standard rodent diet *ad libitum*. After a one-week acclimation period, the animals are weighed and 25 microliters of blood are collected from the retro-orbital sinus prior to any treatment. The blood sample is immediately diluted 1:5 with saline containing 0.025% sodium heparin, and held on ice for plasma glucose analysis. Animals are assigned to treatment groups so that 25 each group has a similar mean for plasma glucose concentration. The compound to be tested is administered by oral gavage as an about 0.02% to 2.0% solution (weight/volume (w/v)) in either (1) 10% DMSO/0.1% Pluronic® P105 Block Copolymer Surfactant (BASF Corporation, Parsippany, NJ) in 0.1% saline without pH adjustment or (2) 0.25% w/v methylcellulose in water without pH adjustment. Alternatively, the compound to be tested can be administered 30 by oral gavage dissolved in or in suspension in neat PEG 400. Single daily dosing (s.l.d.) or twice daily dosing (b.l.d.) is maintained for 1 to, for example, 15 days. Control mice receive the 10% DMSO/0.1% Pluronic® P105 in 0.1% saline without pH adjustment or the 0.25% w/v methylcellulose in water without pH adjustment, or the neat PEG 400 without pH adjustment.

35 Three hours after the last dose is administered, the animals are sacrificed and blood is collected into 0.5 ml serum separator tubes containing 3.6 mg of a 1:1 weight/weight sodium fluoride: potassium oxalate mixture. The freshly collected samples are centrifuged for two minutes at 10,000 x g at room temperature, and the serum supernatant is transferred and

AD

diluted 1:1 volume/volume with a 1TIU/ml aprotinin solution in 0.1% saline without pH adjustment.

The diluted serum samples are then stored at -80°C until analysis. The thawed, diluted serum samples are analyzed for insulin, triglycerides, free fatty acids and cholesterol levels. Serum insulin concentration is determined using Equate® RIA INSULIN kits (double antibody method; as specified by the manufacturer) available from Binx, South Portland, ME. The interassay coefficient of variation is $\leq 10\%$. Serum triglycerides are determined using the Abbott VP™ and VP Super System® Autoanalyzer (Abbott Laboratories, Irving, TX), or the Abbott Spectrum CCX™ (Abbott Laboratories, Irving, TX) using the A-Gent™ Triglycerides Test reagent system (Abbott Laboratories, Diagnostics Division, Irving, TX) (lipase-coupled enzyme method; a modification of the method of Sampson, et al., *Clinical Chemistry* 21: 1983 (1975)). Serum total cholesterol levels are determined using the Abbott VP™ and VP Super System® Autoanalyzer (Abbott Laboratories, Irving, TX), and A-Gent™ Cholesterol Test reagent system (cholesterol esterase-coupled enzyme method; a modification of the method of Allain, et al. *Clinical Chemistry* 20: 470 (1974)) using 100 and 300 mg/dl standards. Serum free fatty acid concentration is determined utilizing a kit from WAKO (Osaka, Japan), as adapted for use with the Abbott VP™ and VP Super System® Autoanalyzer (Abbott Laboratories, Irving, TX), or the Abbott Spectrum CCX™ (Abbott Laboratories, Irving, TX). Serum insulin, triglycerides, free fatty acids and total cholesterol levels are then calculated by the equations: Serum insulin ($\mu\text{U/ml}$) = Sample value $\times 2$; Serum triglycerides (mg/dl) = Sample value $\times 2$; Serum total cholesterol (mg/dl) = Sample value $\times 2$; Serum free fatty acid ($\mu\text{Eq/l}$) = Sample value $\times 2$; where 2 is the dilution factor.

The animals dosed with vehicle maintain substantially unchanged, elevated serum insulin (e.g., 275 $\mu\text{U/ml}$), serum triglycerides (e.g., 235 mg/dl), serum free fatty acid (1500 mEq/ml) and serum total cholesterol (e.g., 180 mg/dl) levels. The serum insulin, triglycerides, free fatty acid and total cholesterol lowering activity of the test compounds are determined by statistical analysis (unpaired t-test) of the mean serum insulin, triglycerides, or total cholesterol concentration between the test compound group and the vehicle-treated control group.

30 Measurement of energy expenditure in rats

As would be appreciated by those skilled in the relevant art, during increased energy expenditure, animals generally consume more oxygen. In addition, metabolic fuels such as, for example, glucose and fatty acids, are oxidized to CO_2 and H_2O with the concomitant evolution of heat, commonly referred to in the art as thermogenesis. Thus, the measurement of oxygen consumption in animals, including humans and companion animals, is an indirect measure of thermogenesis. Indirect calorimetry is commonly used in animals, e.g., humans, by those skilled in the relevant art to measure such energy expenditures.

Those skilled in the art understand that increased energy expenditure and the concomitant burning of metabolic fuels resulting in the production of heat may be efficacious with respect to the treatment of, e.g., obesity.

5 The ability of the compounds of the present invention to generate a thermogenic response can be demonstrated according to the following protocol. This in vivo screen is designed to evaluate the efficacy of compounds that are PPAR agonists, using as an efficacy endpoint measurement of whole body oxygen consumption. The protocol involves: (a) dosing fatty Zucker rats for about 8 days, and (b) measuring oxygen consumption. Male fatty Zucker rats having a body weight range of from about 400 g to about 500 g are housed
10 for from about 3 to about 7 days in individual cages under standard laboratory conditions prior to the initiation of the study. A compound of the present invention and a vehicle is administered by oral gavage as a single daily dose given between about 3 p.m. to about 6 p.m. for about 8 days. A compound of the present invention is dissolved in vehicle containing about 0.25 % of methyl cellulose. The dosing volume is about 1 ml.

15 About 1 day after the last dose of the compound is administered, oxygen consumption is measured using an open circuit, indirect calorimeter (Oxymax, Columbus Instruments, Columbus, OH 43204). The Oxymax gas sensors are calibrated with N₂ gas and a gas mixture (about 0.5 % of CO₂, about 20.5 % of O₂, about 79 % of N₂) before each experiment. The subject rats are removed from their home cages and their body weights recorded. The
20 rats are placed into the sealed chambers (43 x 43 x 10 cm) of the Oxymax, the chambers are placed in the activity monitors, and the air flow rate through the chambers is then set at from about 1.8 L/min to about 1.7 L/min. The Oxymax software then calculates the oxygen consumption (mL/kg/h) by the rats based on the flow rate of air through the chambers and the difference in oxygen content at the inlet and output ports. The activity monitors have 15
25 infrared light beams spaced about one inch apart on each axis, and ambulatory activity is recorded when two consecutive beams are broken, and the results are recorded as counts.

Oxygen consumption and ambulatory activity are measured about every 10 min for from about 5 h to about 8.5 h. Resting oxygen consumption is calculated on individual rats by averaging the values excluding the first 5 values and the values obtained during time periods
30 where ambulatory activity exceeds about 100 counts.

In Vivo Atherosclerosis Assay

Anti-atherosclerotic effects of the compounds of the present invention can be determined by the amount of compound required to reduce the lipid deposition in rabbit aorta. Male New Zealand White rabbits are fed a diet containing 0.2% cholesterol and 10%
35 coconut oil for 4 days (meal-fed once per day). Rabbits are bled from the marginal ear vein and total plasma cholesterol values are determined from these samples. The rabbits are then assigned to treatment groups so that each group has a similar mean $\pm$ SD for total

plasma cholesterol concentration, HDL cholesterol concentration and triglyceride concentration. After group assignment, rabbits are dosed daily with compound given as a dietary admix or on a small piece of gelatin based confection. Control rabbits receive only the dosing vehicle, be it the food or the gelatin confection. The cholesterol/coconut oil diet is continued along with the compound administration throughout the study. Plasma cholesterol, HDL-cholesterol, LDL cholesterol and triglyceride values can be determined at any point during the study by obtaining blood from the marginal ear vein. After 3-5 months, the rabbits are sacrificed and the aortae are removed from the thoracic arch to the branch of the iliac arteries. The aortae are cleaned of adventitia, opened longitudinally and then stained with Sudan IV as described by Holman et. al. (Lab. Invest. 1958, 7, 42-47). The percent of the surface area stained is quantitated by densitometry using an Optimas Image Analyzing System (Image Processing Solutions; North Reading MA). Reduced lipid deposition is indicated by a reduction in the percent surface area stained in the compound-receiving group in comparison with the control rabbits.

The utility of the formula I compounds useful in the present invention, their prodrugs and the salts of such compounds and prodrugs as agents in the treatment of the above described disease/conditions in ruminants is additionally demonstrated by the activity of the compounds of the present invention in the assays described below.

Negative energy balance

To determine negative energy balance, serum concentrations of NEFAs or ketone bodies, or levels of triglycerides in liver tissues, are measured. Higher than 'normal' levels of NEFA's and/or triglycerides and/or ketone bodies are indicators of negative energy balance. Levels considered 'higher than normal' or 'excessive' are:

NEFA's >800µmol/L in serum.

Triglycerides >10% w/w in liver tissue.

Ketone bodies >1.2 mmol/L in serum.

Determination of changes in blood non-esterified fatty acid (NEFA) concentrations and liver triglyceride levels:

Compounds are administered once or several times in the transition period at dose levels predicted to be effective by comparing results of in-vitro receptor affinity tests in laboratory species and pharmacokinetic evaluations in cattle. NEFA levels are determined via standard laboratory methods, for example, using the commercial WAKO NEFA kit (Wako Chemical Co., USA, Dallas, TX, 994-75409), and liver triglyceride content is determined using the method as described in the literature (J. K. Drackley, J. J. Veenhuizen, M. J. Richard and J. W. Young, J Dairy Sci, 1991, 74, 4254)).

All animals may be obtained from a commercial dairy farm approximately thirty days prior to anticipated calving date. The cows are moved into separate building, approximately

10-14 days prior to their anticipated calving dates and switched to the TMR-Close-Up dry diet. Enrolment of animals in the study begins approximately 7 days prior to their anticipated calving dates. The animals may be moved to the "on-test" pen, weighed and are locked each AM into feed stanchions. At that time, appropriate doses are administered and appropriate blood samples obtained (see table below for sample data for a PPAR alpha agonist, compound Z, 2-Methyl-5-(4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylsulfonyl)-benzoic acid (EXAMPLE 183).

Animals enrolled in T01 were treated with vehicle control every other day (eod) beginning at the estimated Day -7 prior to calving, and once again at calving. Animals enrolled in T02 were treated with compound Z, 2-Methyl-5-(4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylsulfonyl)-benzoic acid (EXAMPLE 183) every other day beginning at the estimated Day -7 prior to calving, and once again at calving.

Treatment	Dosage	Animals per Treatment	Pre Partum Dosing (every other day = eod - beginning targeted day -7)	Treatment at Calving
T01 Vehicle Control	-	11	X	X
T02 Compound Z	0.5mg/kg	9	X	X

As soon as possible post-calving (~ 30 minutes) the cow is transferred to the freestall barn for the next scheduled milking (6:00 hrs and 19:00 hrs). Treatments on postpartum animals are administered every other day through day 8. Pre and post-calving NEFA samples are analyzed using the WAKO NEFA-C test kit (#994-75409). Post-calving liver biopsies are performed on all cows on days 5, 10 and 14 post-calving. Tissues are transported on ice and stored frozen at -70°F. At the conclusion of the study, samples are analysed of liver triglyceride levels using the method described by Drackley, J.K. et al. (1991, J Dairy Sci (74):4254-4264).

All animals treated with test article (T02) exhibited significantly lower ($p<0.10$) serum NEFA levels as compared to control on days 1-8, with the exceptions of T02 on day 5($p=0.17$). All treatment regimens significantly lowered liver triglyceride levels compared to placebo at all time points measured (Days 5, 10 and 14 postcalving).

Ketone bodies

Levels of ketone bodies in serum can be measured by standard methods well known to the person skilled in the art, for example, by using the commercially available kits for this purpose, including Sigma BHBA kit of order number 310-A.

5 Milk content:

Machines to assay for milk protein, fat, or lactose content are commercially available (MilkoscanTM 50, MilkoscanTM 4000, MilkoscanTM FT 6000 available from Foss Group). Machines to assay for somatic cell content are also commercially available (FossomaticTM FC, FossomaticTM Minor available from Foss Group).

10

Compounds used in this invention may be administered alone or in combination with one or more other compounds of the invention or in combination with one or more other drugs (or as any combination thereof).

For example, compounds of this invention can also be mixed with one or more
15 biologically active compounds or agents selected from sedatives, analgesics, antiinflammatories, analeptics, antibacterials, antidiarrhoeals, anti-endotoxin, antifungals, respiratory stimulants, corticosteroids, diuretics, parasiticides, electrolyte preparations and nutritional supplements, growth promoters, hormones, and metabolic disease treatments, giving an even broader spectrum of veterinary or agricultural utility.

20 Examples of suitable active compounds or agents are found below:

Amylase inhibitors: Acarbose;

Glucosidase inhibitors: Acarbose;

Sedatives: xylazine;

25 Analgesics and antiinflammatories: Lignocaine, Procaine, flunixin, oxytetracycline, ketoprofen, meloxicam and carprofen;

Analeptics :Etamiphylline, Doxapram, Diprenorphine, Hyoscyne, Ketoprofen, Meloxicam, Pethidine, Xylazine and Butorphanol;

30 Antibacterials: Chlorotetracycline, Tylosin, Amoxycillin, Ampicillin, Apramycin, Cefquinome, Cephalaxin, Clavulanic acid, Florfenicol, Danofloxacin, Enrofloxacin, Marbofloxacin, Framycetin, Procaine penicillin, procaine benzylpenicillin, Benzathine penicillin, sulfadoxine, Trimethoprim, sulphadimidine, baquilloprim, streptomycin, dihydrostreptomycin, sulphamethoxypyridazine, sulphamethoxypyridazine, oxytetracycline, flunixin, timicosin, cloxacillin, ethyromycin, neomycin, netilmicin, Aureomycin, lineomycin, cefoperazone, cephalonium, oxytetracycline, formosulphathiazole, sulphadiazine and zinc;

35 Antidiarrhoeals: Hyoscyne, Dipyrone, charcoal, attapulgit, kaolin, isphaghula husk;

Anti-endotoxins :Flunixin, ketoprofen;

Antifungals : Enilconazole, Natamycin;

Respiratory stimulants: florfenicol;

Corticosteroids: dexamethasone, betamethasone;

Diuretics: furosemide;

5 Parasiticides – amitraz, deltamethrin, moxidectin, doramectin, alpha cypermethrin, fenvalerate, eprinomectin, permethrin, ivermectin, abamectin, ricobendazole, levamisole, febantel, triclabendazole, fenbendazole, albendazole, netobimbin, oxfenazole, oxytetracycline, nitroxylin, morantel;

10 Electrolyte preparations and nutritional supplements: dextrose, lactose, propylene glycol, whey, glucose, glycine, calcium, cobalt, copper, iodine, iron, magnesium, manganese, phosphorous, selenium, zinc, Biotin, vitamin B₁₂, Vitamin E, and other vitamins;

Growth Promoters: monensin, flavophospholipol, bambamycin, salinomycin, tylosin;

Hormones: chorionic gonadotrophin, serum gonadotrophin, atropine, melatonin, oxytocin, dinoprost, cloprostenol, etiprostenol, luprostenol, busarelin, oestradiol, progesterone, and bovine somatotropin; and

15 Metabolic Disease Treatments: calcium gluconate, calcium borogluconate, propylene glycol, magnesium sulphate.

Compounds of this invention can also be mixed with one or more biologically active compounds or agents selected from antiprotozoals such as imidocarb, bloat remedies such as dimethicone and poloxalene, and probiotics such as Lactobacilli and streptococcus.

20 Administration of the compounds of the present invention can be via any method which delivers a compound of this invention systemically and/or locally. These methods include oral routes, parenteral, intraduodenal routes, etc. Generally, the compounds of this invention are administered orally, but parenteral administration (e.g., intravenous, intramuscular, subcutaneous or intramedullary) may be utilized, for example, where oral administration is inappropriate or where the patient is unable to ingest the drug.

In general an amount of a compound of the present invention is used that is sufficient to achieve the therapeutic effect desired (e.g., lipid lowering).

30 In general an effective dosage for the compounds of the present invention, their prodrugs and the salts of such compounds and prodrugs is in the range of about 0.001 to about 100 mg/kg/day, preferably about 0.005 to about 5 mg/kg/day.

A dosage of the combination pharmaceutical agents to be used in conjunction with the PPAR agonists is used that is effective for the indication being treated. Such dosages can be determined by standard assays such as those referenced above and provided herein. The combination agents may be administered simultaneously or sequentially in any order.

35 For example, typically an effective dosage for HMG-CoA reductase inhibitors is in the range of about 0.01 to about 100 mg/kg/day.

43

The compounds of the present invention are generally administered in the form of a pharmaceutical composition comprising at least one of the compounds of this invention together with a pharmaceutically acceptable vehicle, diluent or carrier. Thus, the compounds of the present invention can be administered individually or together in any conventional oral, parenteral, rectal or transdermal dosage form.

For oral administration a pharmaceutical composition can take the form of solutions, suspensions, tablets, pills, capsules, powders, and the like. Tablets containing various excipients such as sodium citrate, calcium carbonate and calcium phosphate are employed along with various disintegrants such as starch and preferably potato or tapioca starch and certain complex silicates, together with binding agents such as polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tabletting purposes. Solid compositions of a similar type are also employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules; preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. A preferred formulation is a solution or suspension in an oil, for example olive oil, Miglyol™ or Capmul™, in a soft gelatin capsule. Antioxidants may be added to prevent long term degradation as appropriate. When aqueous suspensions and/or emulsions are desired for oral administration, the compounds of the present invention can be combined with various sweetening agents, flavoring agents, coloring agents, emulsifying agents and/or suspending agents, as well as such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof.

For purposes of parenteral administration, solutions in sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol can be employed, as well as sterile aqueous solutions of the corresponding water-soluble salts. Such aqueous solutions may be suitably buffered, if necessary, and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. These aqueous solutions are especially suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal injection purposes. In this connection, the sterile aqueous media employed are all readily obtainable by standard techniques well known to those skilled in the art.

For purposes of transdermal (e.g., topical) administration, dilute sterile, aqueous or partially aqueous solutions (usually in about 0.1% to 5% concentration), otherwise similar to the above parenteral solutions, are prepared.

Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a certain amount of active ingredient are known, or will be apparent in light of this disclosure, to those skilled in this art. For examples of methods of preparing pharmaceutical compositions, see Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition (1995).

Pharmaceutical compositions according to the present invention may contain 0.1%-95% of the compound(s) of the present invention, preferably 1%-70%. In any event, the

composition or formulation to be administered will contain a quantity of a compound(s) according to the present invention in an amount effective to treat the disease/condition of the subject being treated, e.g., atherosclerosis.

5 Since the present invention has an aspect that relates to the treatment of the disease/conditions described herein with a combination of active ingredients, which may be administered separately, the invention also relates to combining separate pharmaceutical compositions in kit form. The kit comprises two separate pharmaceutical compositions: a compound of the present invention, a prodrug thereof or a salt of such compound or prodrugs and a second compound as described above. The kit for example comprises means for
10 containing the separate compositions such as a container, a divided bottle or a divided foil packet. Typically the kit comprises directions for the administration of the separate components. The kit form is particularly advantageous when the separate components are preferably administered in different dosage forms (e.g., oral and parenteral), are administered at different dosage intervals, or when titration of the individual components of the combination is desired by the prescribing physician.
15

An example of such a kit is a so-called blister pack. Blister packs are well known in the packaging industry and are being widely used for the packaging of pharmaceutical unit dosage forms (tablets, capsules, and the like). Blister packs generally consist of a sheet of relatively stiff material covered with a foil of a preferably transparent plastic material. During
20 the packaging process, recesses are formed in the plastic foil. The recesses have the size and shape of the tablets or capsules to be packed. Next, the tablets or capsules are placed in the recesses and the sheet of relatively stiff material is sealed against the plastic foil at the face of the foil which is opposite from the direction in which the recesses were formed. As a result, the tablets or capsules are sealed in the recesses between the plastic foil and the
25 sheet. Preferably the strength of the sheet is such that the tablets or capsules can be removed from the blister pack by manually applying pressure on the recesses whereby an opening is formed in the sheet at the place of the recess. The tablet or capsule can then be removed via said opening.

It may be desirable to provide a memory aid on the kit, e.g., in the form of numbers
30 next to the tablets or capsules whereby the numbers correspond with the days of the regimen which the tablets or capsules so specified should be ingested. Another example of such a memory aid is a calendar printed on the card, e.g., as follows "First Week, Monday, Tuesday, ...etc.... Second Week, Monday, Tuesday,..." etc. Other variations of memory aids will be readily apparent. A "daily dose" can be a single tablet or capsule or several pills or capsules
35 to be taken on a given day. Also, a daily dose of a compound of the present invention can consist of one tablet or capsule while a daily dose of the second compound can consist of several tablets or capsules and vice versa. The memory aid should reflect this.

AA

In another specific embodiment of the invention, a dispenser designed to dispense the daily doses one at a time in the order of their intended use is provided. Preferably, the dispenser is equipped with a memory-aid, so as to further facilitate compliance with the regimen. An example of such a memory-aid is a mechanical counter which indicates the number of daily doses that has been dispensed. Another example of such a memory-aid is a battery-powered micro-chip memory coupled with a liquid crystal readout, or audible reminder signal which, for example, reads out the date that the last daily dose has been taken and/or reminds one when the next dose is to be taken.

The compounds of the present invention either alone or in combination with each other or other compounds generally will be administered in a convenient formulation. The following formulation examples only are illustrative and are not intended to limit the scope of the present invention.

In the formulations which follow, "active ingredient" means a compound of the present invention.

Formulation 1: Gelatin Capsules

Hard gelatin capsules are prepared using the following:

Ingredient	Quantity (mg/capsule)
Active ingredient	0.25-100
Starch, NF	0-850
Starch flowable powder	0-50
Silicone fluid 350 centistokes	0-15

A tablet formulation is prepared using the ingredients below:

Formulation 2: Tablets

Ingredient	Quantity (mg/tablet)
Active ingredient	0.25-100
Cellulose, microcrystalline	200-850
Silicon dioxide, fumed	10-850
Stearate acid	5-15

The components are blended and compressed to form tablets.

Alternatively, tablets each containing 0.25-100 mg of active ingredients are made up as follows:

Formulation 3: Tablets

Ingredient	Quantity (mg/tablet)
Active Ingredient	0.25-100
Starch	45
Cellulose, microcrystalline	35
Polyvinylpyrrolidone (as 10% solution in water)	4
Sodium carboxymethyl cellulose	4.5
Magnesium stearate	0.5
Talc	1

5 The active ingredients, starch, and cellulose are passed through a No. 45 mesh U.S. sieve and mixed thoroughly. The solution of polyvinylpyrrolidone is mixed with the resultant powders which are then passed through a No. 14 mesh U.S. sieve. The granules so produced are dried at 50° - 60°C and passed through a No. 18 mesh U.S. sieve. The sodium carboxymethyl starch, magnesium stearate, and talc, previously passed through a No. 80 U.S. sieve, are then added to the granules which, after mixing, are compressed on a tablet machine to yield tablets.

10 Suspensions each containing 0.25-100 mg of active ingredient per 5 ml dose are made as follows:

Formulation 4: Suspensions

Ingredient	Quantity (mg/5 ml)
Active Ingredient	0.25-100 mg
Sodium carboxymethyl cellulose	50 mg
Syrup	1.25 mg
Benzoic acid solution	0.10 mL
Flavor	q.v.
Color	q.v.
Purified Water to	5 mL

15 The active ingredient is passed through a No. 45 mesh U.S. sieve and mixed with the sodium carboxymethyl cellulose and syrup to form a smooth paste. The benzoic acid solution, flavor, and color are diluted with some of the water and added, with stirring. Sufficient water is then added to produce the required volume.

An aerosol solution is prepared containing the following ingredients:

Formulation 5: Aerosol

Ingredient	Quantity (% by weight)
Active Ingredient	0.25
Ethanol	25.75
Propellant 22 (Chlorodifluoromethane)	70.00

The active ingredient is mixed with ethanol and the mixture added to a portion of the propellant 22, cooled to 30°C, and transferred to a filling device. The required amount is then fed to a stainless steel container and diluted with the remaining propellant. The valve units are then fitted to the container.

Suppositories are prepared as follows:

Formulation 6: Suppositories

Ingredient	Quantity (mg/suppository)
Active Ingredient	250
Saturated fatty acid glycerides	2,000

The active ingredient is passed through a No. 60 mesh U.S. sieve and suspended in the saturated fatty acid glycerides previously melted using the minimal necessary heat. The mixture is then poured into a suppository mold of nominal 2 g capacity and allowed to cool.

An intravenous formulation is prepared as follows:

Formulation 7: Intravenous Solution

Ingredient	Quantity
Active ingredient dissolved in ethanol 1%	20 mg
Intralipid™ emulsion	1,000 mL

The solution of the above ingredients is intravenously administered to a patient at a rate of about 1 mL per minute.

Soft gelatin capsules are prepared using the following:

Formulation 8: Soft Gelatin Capsule with Oil Formulation

Ingredient	Quantity (mg/capsule)
Active ingredient	10-500
Olive Oil or Miglyol™ Oil	500-1000

The active ingredient above may also be a combination of therapeutic agents.

GENERAL EXPERIMENTAL PROCEDURES

The following examples are put forth so as to provide those of ordinary skill in the art with a disclosure and description of how the compounds, compositions, and methods claimed herein are made and evaluated, and are intended to be purely exemplary of the invention and are not intended to limit the scope of what the inventors regard as their invention. Unless

Indicated otherwise, percent is percent by weight given the component and the total weight of the composition, temperature is in °C or is at ambient temperature, and pressure is at or near atmospheric. Commercial reagents were utilized without further purification. Room or ambient temperature refers to 20-25 °C. All non-aqueous reactions were run under a nitrogen atmosphere for convenience and to maximize yields. Concentration in vacuo means that a rotary evaporator was used. The names for the compounds of the invention were created by the Autonom 2.0 PC-batch version from Bellstein Informationssysteme GmbH (ISBN 3-89538-975-4). "DMSO" means dimethyl sulfoxide.

NMR spectra were recorded on a Varian Unity 400 (Varian Co., Palo Alto, CA) NMR spectrometer at ambient temperature. Chemical shifts are expressed in parts per million (δ) relative to an external standard (tetramethylsilane). The peak shapes are denoted as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet with the prefix br indicating a broadened signal. The coupling constant (J) data given have a maximum error of ± 0.41 Hz due to the digitization of the spectra that are acquired. Mass spectra were obtained by (1) atmospheric pressure chemical ionization (APCI) in alternating positive and negative ion mode using a Fisons Platform II Spectrometer or a Micromass MZD Spectrometer (Micromass, Manchester, UK) or (2) electrospray ionization in alternating positive and negative ion mode using a Micromass MZD Spectrometer (Micromass, Manchester, UK) with a Gilson LC-MS interface (Gilson Instruments, Middleton, WI) or (3) a QP-8000 mass spectrometer (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan) operating in positive or negative single ion monitoring mode, utilizing electrospray ionization or atmospheric pressure chemical ionization. Where the intensity of chlorine- or bromine-containing ions are described, the expected intensity ratio was observed (approximately 3:1 for $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ -containing ions and 1:1 for $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ -containing ions) and the position of only the lower mass ion is given.

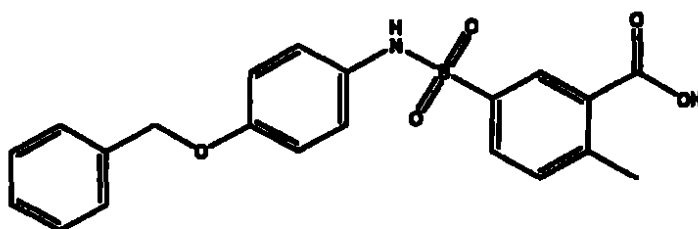
Column chromatography was performed with either Baker Silica Gel (40 μm) (J.T. Baker, Phillipsburg, N.J.) or Silica Gel 60 (40-63 μm) (EM Sciences, Gibbstown, N.J.). Flash chromatography was performed using a Flash 12 or Flash 40 column (Biotage, Dyer Corp., Charlottesville, VA). Preparative HPLC purification was performed on a Shimadzu 10A preparative HPLC system (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan) using a model SIL-10A autosampler and model 8A HPLC pumps. Preparative HPLC-MS was performed on an identical system, modified with a QP-8000 mass spectrometer operating in positive or negative single ion monitoring mode, utilizing electrospray ionization or atmospheric pressure chemical ionization. Elution was carried out using water/acetonitrile gradients containing either 0.1% formic acid or ammonium hydroxide as a modifier. In acidic mode, typical columns used include Waters Symmetry C8, 5 μm , 19x50mm or 30x50mm, Waters XTerra C18, 5 μm , 50x50 (Waters Corp, Milford, MA) or Phenomenex Synergi Max-RP 4 μm ,

50x50mm (Phenomenex Inc., Torrance, CA). In basic mode, the Phenomenex Synergi Max-RP 4 μ m, 21.2x50mm or 30x50mm columns (Phenomenex Inc., Torrance, CA) were used.

Optical rotations were determined using a Jasco P-1020 Polarimeter Jasco Inc., Easton, MD)

- 5 Dimethylformamide, tetrahydrofuran, toluene and dichloromethane were the anhydrous grade supplied by Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI). Unless otherwise specified, reagents were used as obtained from commercial sources. The terms "concentrated" and "evaporated" refer to removal of solvent at 1-200 mm of mercury pressure on a rotary evaporator with a bath temperature of less than 45°C. The abbreviation "min" stand for "minutes" and "hr" or "hr" stand for "hours." The abbreviation "gm" or "g" stand for grams. The
10 abbreviation " μ " or " μ L" stand for microliters.

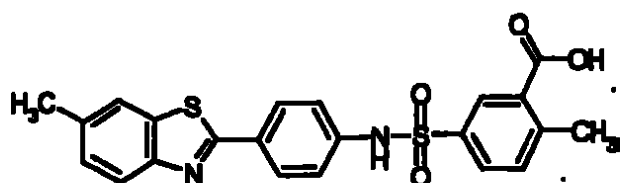
EXAMPLE 1: 5-(4-Benzoyloxy-phenylsulfamoyl)-2-methyl-benzoic acid



- 15 To a solution of 5-chlorosulfonyl-2-methylbenzoic acid (200 mg, 0.86 mmol) and p-benzyloxyaniline (187 mg, 0.94 mmol) in 6 ml acetone and 3 ml dimethylformamide was added a solution of sodium bicarbonate (215 mg, 0.56 mmol) in 2 ml water. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The acetone was then removed under reduced pressure and the residual mixture was partitioned between 25 ml 1N aqueous
20 hydrochloric acid solution and 25 ml ethyl acetate. The aqueous phase was separated and extracted with 2 x 25 ml ethyl acetate. The combined ethyl acetate extracts were dried (anhydrous sodium sulfate) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 15 gm) eluting with 9:1 chloroform/methanol to yield a white solid (154 mg). The solid was triturated with
25 dichloromethane to yield the title compound (93 mg, 28 % yield) as a white solid. MS: 395.6 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.57 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 6.81 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 7.30 (m, 6H), 7.60 (m, 1H), 8.20 (m, 1H).

- 30 The title compounds of EXAMPLES 2-26 were prepared using procedures analogous to that of EXAMPLE 1 from appropriate starting materials.

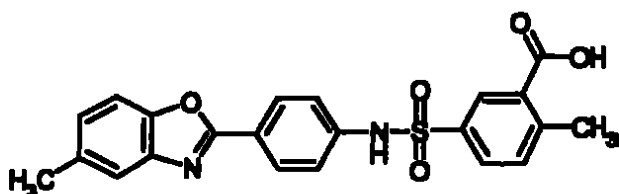
EXAMPLE 2: 2-Methyl-5-[4-(6-methyl-benzothiazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]benzoic acid



8% yield. MS: 439.4 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.44 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 7.23 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.88 (m, 2H), 8.19 (m, 1H).

5

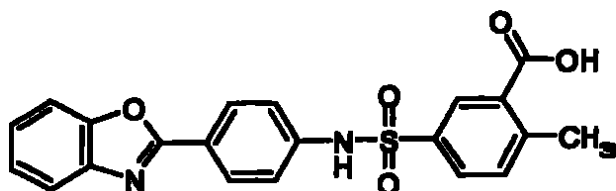
EXAMPLE 3: 2-Methyl-5-[4-(5-methyl-benzoxazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid



4% yield. MS: 423.4 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.42 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 7.17 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 8.0 (m, 2H), 8.15 (m, 1H).

10

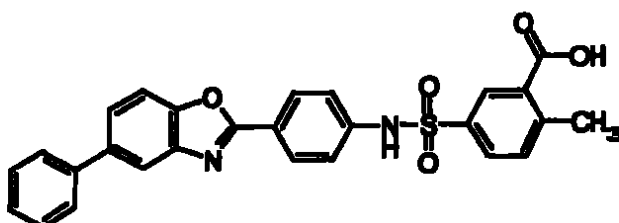
EXAMPLE 4: 5-[4-(Benzoxazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid



10 % yield. MS: 407.1 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.48 (s, 3H), 7.38 (m, 3H), 7.65 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.92 (m, 3H), 8.22 (m, 1H).

15

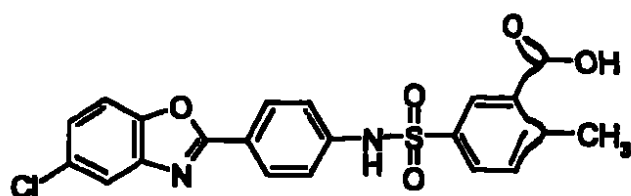
EXAMPLE 5: 2-Methyl-5-[4-(5-phenyl-benzoxazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid



7% yield. MS: 483.2 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.48 (s, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.64 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.82 (m, 4H), 8.23 (m, 2H).

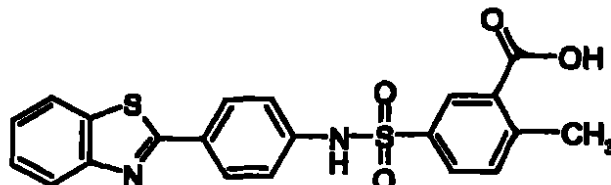
20

EXAMPLE 6: 5-[4-(5-Chloro-benzoxazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid



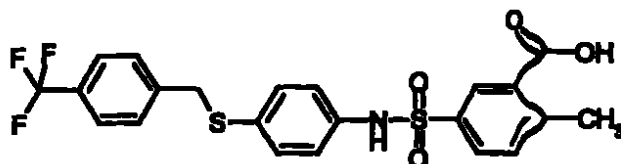
10 % yield. MS: 441.1 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.47 (s, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.7 (b, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.92 (m, 3H), 8.21 (m, 2H).

5 **EXAMPLE 7: 5-(4-Benzothiazol-2-yl-phenylsulfamoyl)-2-methylbenzoic acid**



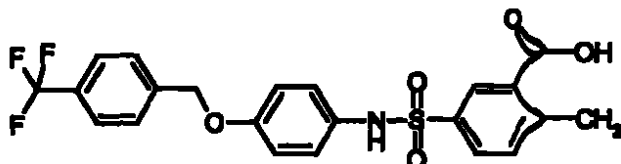
7% yield. MS: 425.1 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.46 (s, 3H), 7.26 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.91 (m, 4H), 7.98 (b, 1H).

10 **EXAMPLE 8: 2-Methyl-5-[4-(4-trifluoromethyl-benzylsulfamoyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid**

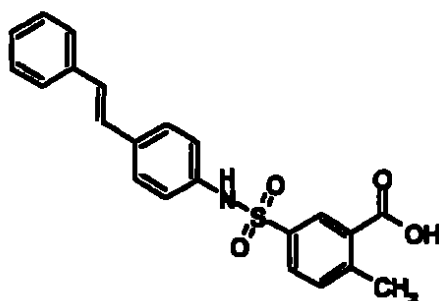


33% yield. MS: 480.2 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.49 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.94 (b, 1H).

15 **EXAMPLE 9: 2-Methyl-5-[4-(4-trifluoromethyl-benzoyloxy)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid**

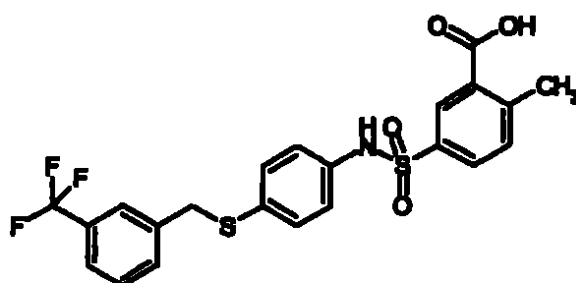


28% yield. MS: 464.1 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.56 (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 6.83 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.63 (d, 2H), 8.13 (s, 1H).

EXAMPLE 10: 2-Methyl-5-(4-styryl-phenylsulfamoyl)-benzoic acid

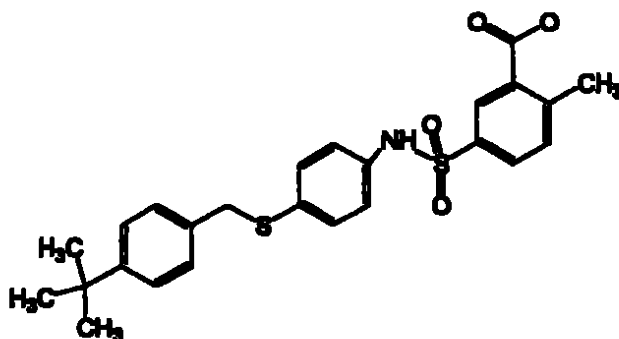
33% yield. MS: 392.2 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.54 (s, 3H), 7.05 (m, 4H), 7.18 (t, 1H), 7.28-7.4 (m, 5H), 7.48 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 8.18 (s, 1H).

5

EXAMPLE 11: 2-Methyl-5-(4-(3-trifluoromethyl-phenylthio)phenylsulfamoyl)-benzoic acid

21% yield. MS: 480.1 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.59 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.44 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 8.28 (d, 1H).

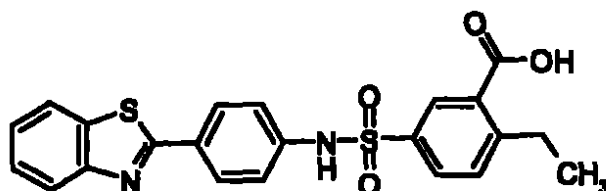
10

EXAMPLE 12: 5-(4-(4-tert-Butyl-phenylthio)phenylsulfamoyl)-2-methyl-benzoic acid

31% yield. MS: 468.2 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.24 (s, 9H), 2.57 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 6.95 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.22 (d, 1H).

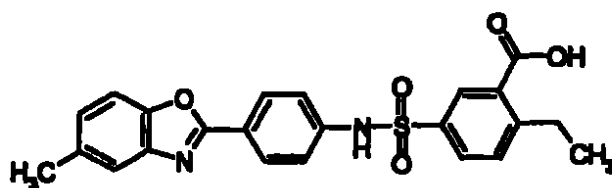
15

48

EXAMPLE 13: 5-[4-Benzothiazol-2-yl-phenylsulfamoyl]-2-ethyl-benzoic acid

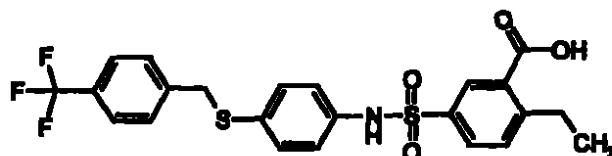
6% yield. MS: 439.1 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.18 (t, 3H), 2.98 (q, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.39 (t, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.94 (m, 4H), 8.15 (d, 1H).

5

EXAMPLE 14: 2-Ethyl-5-[4-(5-methyl-benzoxazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid

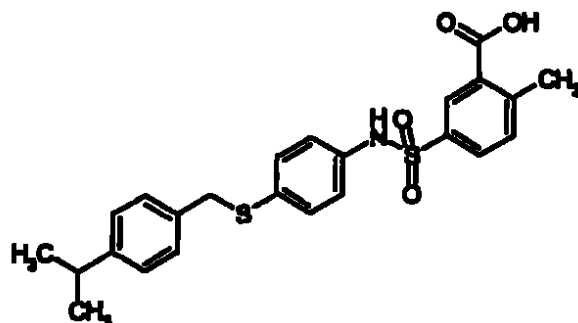
9% yield. MS: 437.1 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.18 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.95 (q, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.78 (m, 1H), 8.04 (d, 2H), 8.2 (d, 1H).

10

EXAMPLE 15: 2-Ethyl-5-[4-(4-trifluoromethyl-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid

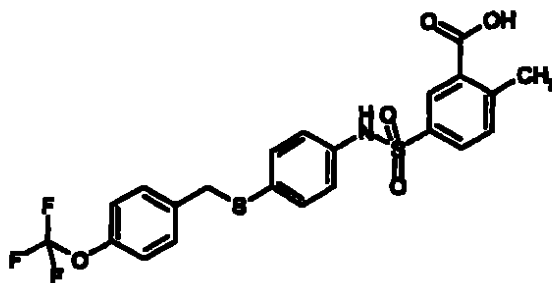
32% yield. MS: 495.2 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.17 (t, 3H), 2.93 (q, 2H), 4.04 (s, 2H), 6.97 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.3 (m, 3H), 7.46 (d, 2H), 7.59 (m, 1H), 8.0 (d, 1H).

15

EXAMPLE 16: 5-[4-(4-isopropyl-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid

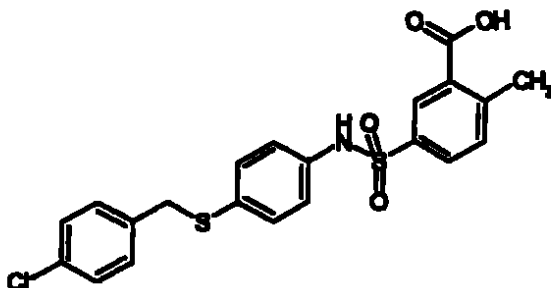
10% yield. MS: 454.2 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.17 (d, 6H), 2.8 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.04 (s, 4H), 7.1 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.16 (s, 1H).

EXAMPLE 17: 2-Methyl-5-[4-(4-trifluoromethoxy-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid



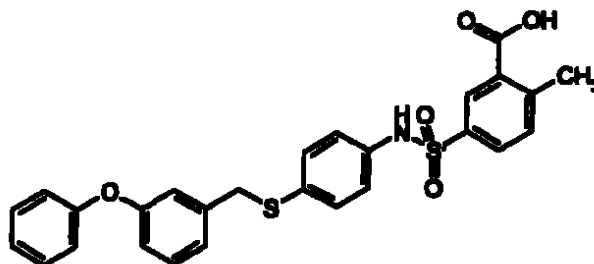
29 % yield. MS:498.1 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.59 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.22 (s, 1H).

EXAMPLE 18: 5-[4-(4-Chloro-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid

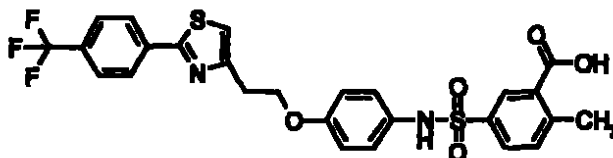


7% yield. MS: 448.1 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.53 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.09 (t, 4H), 7.14 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 8.07(d,1H).

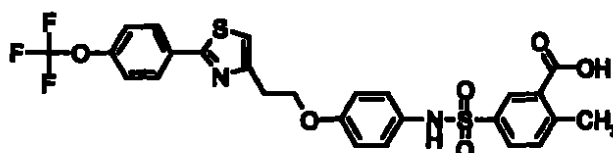
EXAMPLE 19: 2-Methyl-5-[4-(3-phenoxy-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid



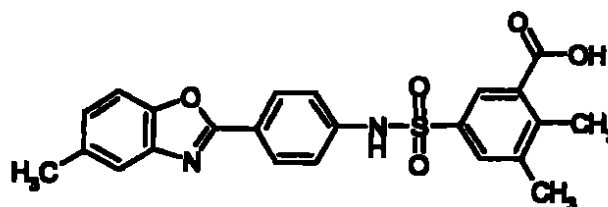
25% yield. MS: 504.2 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.54 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 6.77 (m, 4H), 6.89 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.09 (m, 4H), 7.28 (m, 3H), 7.63 (m, 1H), 8.24 (d, 1H).

EXAMPLE 20: 2-Methyl-5-(4-(2-(2-(4-(trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-4-yl)-ethoxy)-phenylsulfamoyl)-benzoic acid

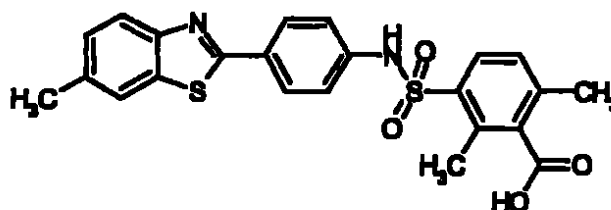
72 % yield. MS: 563.1 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ2.54 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 4.27 (t, 2H), 6.77 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.74 (d, 2H), 8.09 (d, 3H).

EXAMPLE 21: 2-Methyl-5-(4-(2-(2-(4-(trifluoromethoxy-phenyl)-thiazol-4-yl)-ethoxy)-phenylsulfamoyl)-benzoic acid

31 % yield. MS: 579.1 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ2.48 (s, 3H), 3.20 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.00 (d, 2H).

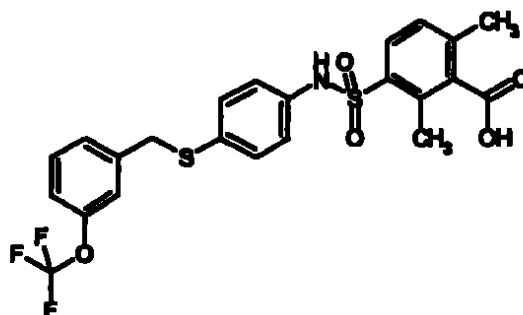
EXAMPLE 22: 2,3-Dimethyl-5-(4-(5-methyl-benzoxazol-2-yl)-phenylsulfamoyl)-benzoic acid

7% yield. MS: 437.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ2.36 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 7.23 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.21 (d, 2H).

EXAMPLE 23: 2,6-Dimethyl-3-(4-(6-methyl-benzothiazol-2-yl)-phenylsulfamoyl)-benzoic acid

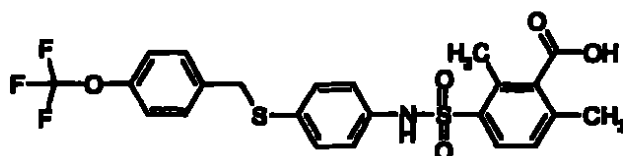
16% yield. MS: 483.1 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.33 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 7.2-7.3 (c, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.88 (m, 2H), 8.0 (d, 1H).

EXAMPLE 24: 2,6-Dimethyl-3-[4-(3-trifluoromethoxy-benzylsulfamoyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid



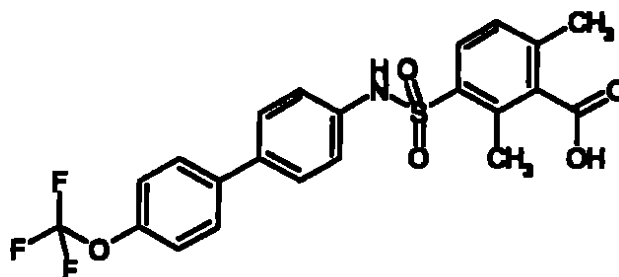
8% yield. MS: 510.1 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.34 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 6.95 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.12 (m, 4H), 7.22 (m, 2H), 7.85 (d, 1H).

EXAMPLE 25: 2,6-Dimethyl-3-[4-(4-trifluoromethoxy-benzylsulfamoyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid



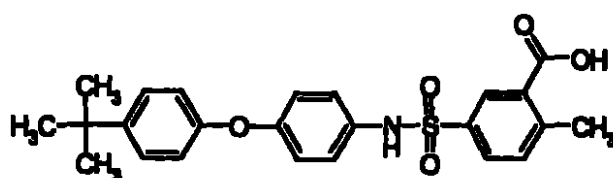
32 % yield. MS: 510.3 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.35 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 6.97 (m, 2H), 7.12 (m, 5H), 7.24 (d, 2H), 7.77 (d, 1H).

EXAMPLE 26: 2,6-Dimethyl-3-[4-(4-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylsulfamoyl)-benzoic acid



13 % yield. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.33 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 7.17 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.83 (d, 1H).

EXAMPLE 27: 5-[4-(4-tert-Butyl-phenoxy)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid

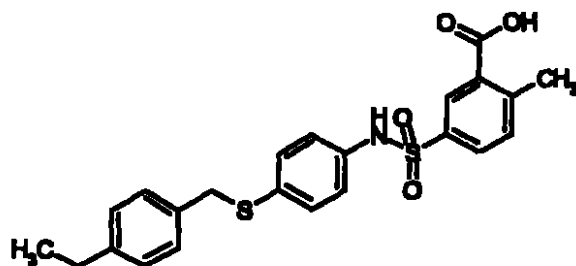


A solution of 4-(4-tert-butylphenoxy)-phenylamine (0.1 g, 0.41 mmol), 5-chlorosulfonyl-2-methylbenzoic acid (0.097 g, 0.41 mmol) and pyridine (0.1 ml, 1.24 mmol) in 2 ml anhydrous tetrahydrofuran was heated at 60° C for 2 hr. The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with 30 ml ethyl acetate. The ethyl acetate solution was washed sequentially with 25 ml 1N aqueous hydrochloric acid solution and 25 ml brine, dried (anhydrous sodium sulfate) and concentrated to dryness under reduced pressure. The crude product was purified by preparative thick layer chromatography (silica gel), eluting with 9:1 chloroform/methanol to yield the title compound.

82% yield. MS: 438.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.30 (s, 9H), 2.58 (s, 3H), 6.82 (m, 4H), 7.02 (d, 2H), 7.38 (d, 3H), 7.63 (d, 1H), 8.1 (b, 1H).

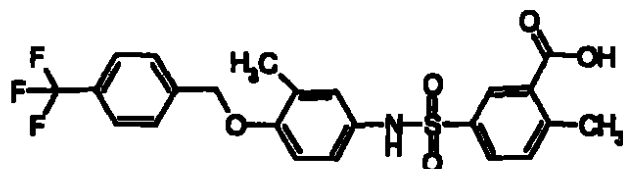
The title compounds of EXAMPLES 28-40 were prepared using procedures analogous to that of EXAMPLE 27 from appropriate starting materials.

EXAMPLE 28: 5-((4-(4-ethylbenzylsulfanyl)phenyl)sulfonyl)-2-methylbenzoic acid



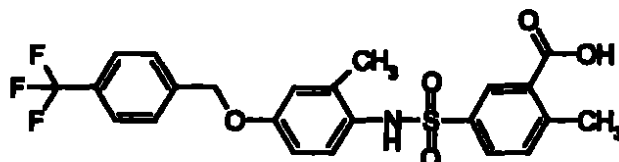
78% yield. MS: 442.1 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.15 (t, 3H), 2.54 (q, 2H), 2.57 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 6.94 (m, 3H), 7.01 (m, 3H), 7.10 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.20 (d, 1H).

EXAMPLE 29: 2-Methyl-5-((3-methyl-4-(4-(trifluoromethyl)benzyl)oxy)phenyl)sulfonyl-benzoic acid



6% yield. MS: 478.2 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.17 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.80 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.63 (m, 5H), 8.20 (d, 1H).

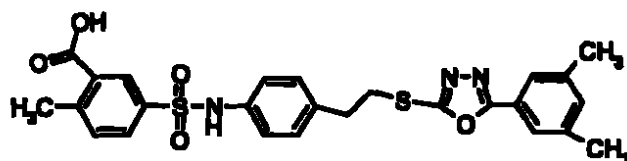
5 **EXAMPLE 30: 2-Methyl-5-((2-methyl-4-((4-(trifluoromethyl)benzyl)oxy)phenyl)sulfamoyl)benzoic acid**



66% yield. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.00 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 6.71 (m, 1H), 6.79 (d, 1), 6.87 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.66 (d, 2H).

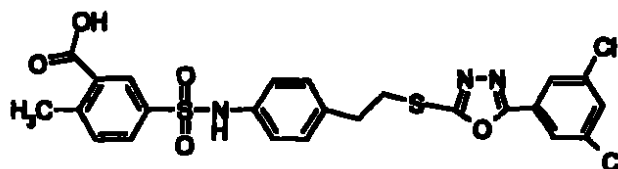
10

EXAMPLE 31: 5-((4-((2-((3,5-Dimethyl-phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)sulfamoyl)ethyl)phenyl)sulfamoyl)-2-methyl-benzoic acid

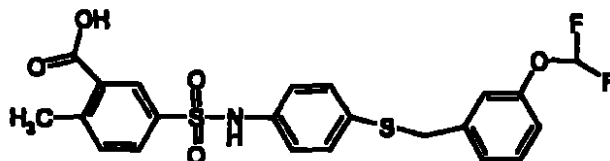


15 49% yield. MS: 524.4 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.36 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.03 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.13 (d, 3H), 7.27 (b, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.75 (b, 1H), 8.14 (b, 1H).

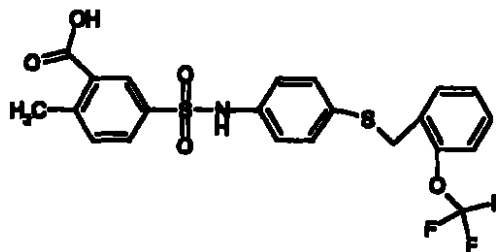
20 **EXAMPLE 32: 5-((4-((2-((3,5-Dichloro-phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)sulfamoyl)ethyl)phenyl)sulfamoyl)-2-methyl-benzoic acid**



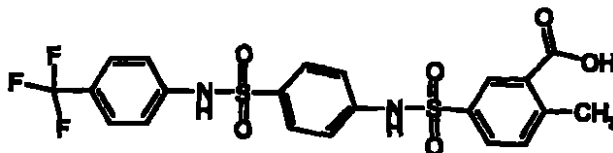
90% yield. MS: 568.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.55 (s, 3H), 2.97 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 7.03 (m, 5H), 7.16 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 8.02 (d, 1H).

EXAMPLE 33: 5-[4-(3-Difluoromethoxy-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzic acid

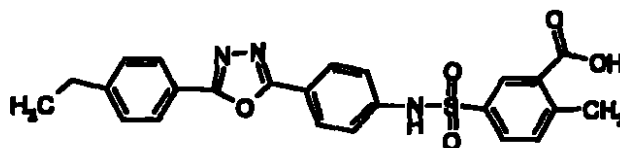
- 5 40 % yield. MS: 478.2 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ2.58 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 6.98 (c, 5H), 7.14 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.19 (d, 1H).

EXAMPLE 34: 2-Methyl-5-[4-(2-trifluoromethoxy-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid

- 10 27% yield. MS: 498.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ2.60 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.10 (c, 6H), 7.23 (c, 2H), 7.68 (m, 1H), 8.41 (d, 1H).

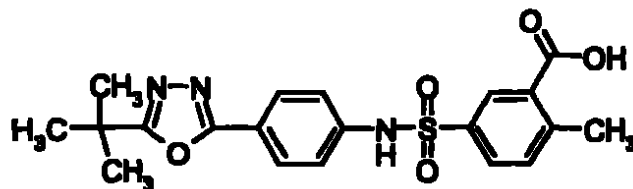
EXAMPLE 35: 2-Methyl-5-[4-(4-trifluoromethyl-phenylsulfamoyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid

- 15 6% yield. MS: 512.9 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ2.55 (s, 3H), 7.20 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.68 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 8.20 (d, 1H).

EXAMPLE 36: 5-[4-[5-(4-Ethyl-phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid

34% yield. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.28 (t, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.74 (q, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.87 (m, 2H), 8.03 (m, 3H), 8.38 (d, 1H).

EXAMPLE 37: 5-[4-(5-tert-Butyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzic acid

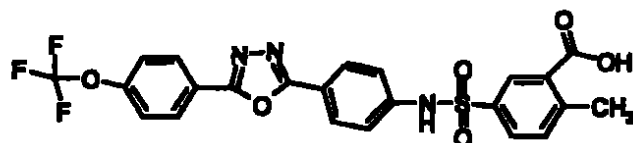


5

51% yield. MS: 418.7 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.46 (s, 9H), 2.80 (s, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.89 (m, 2H), 8.35 (d, 1H).

EXAMPLE 38: 2-Methyl-5-[4-[5-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-phenylsulfamoyl]-benzoic acid

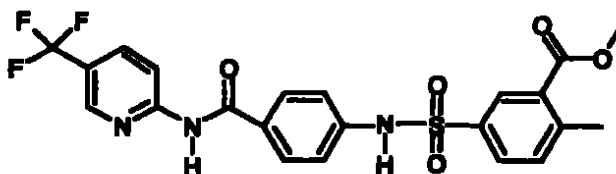
10



6% yield. MS: 518.0 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.47 (s, 3H), 7.2-7.34 (m, 4H), 7.50 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.92-8.04 (m, 4H), 8.22 (d, 1H).

EXAMPLE 39: 2-Methyl-5-[4-(5-(trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-carbamoyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid methyl ester

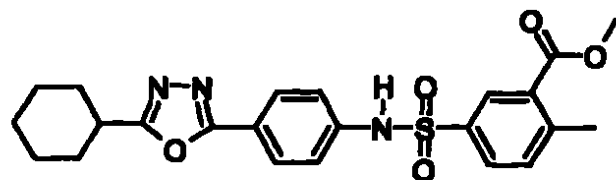
15



60% yield. MS: 462.0 (M-1)

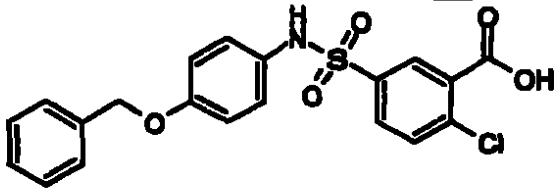
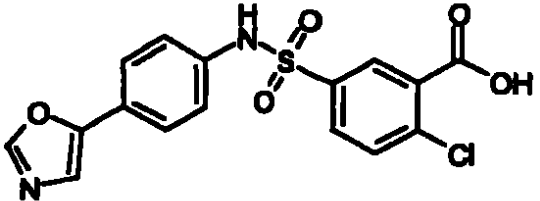
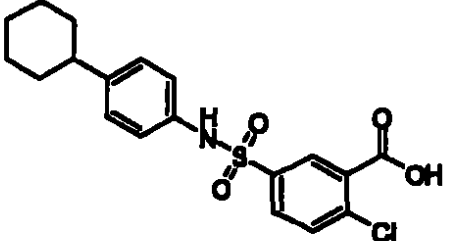
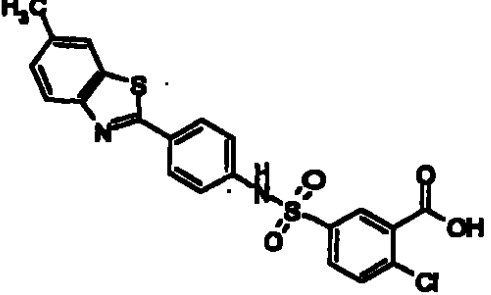
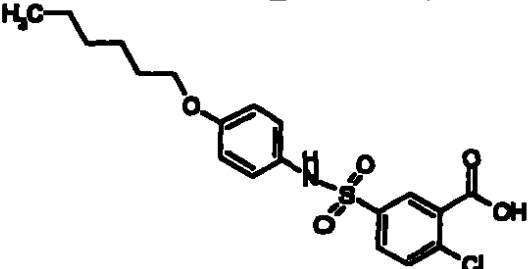
EXAMPLE 40: 5-[4-(5-Cyclohexyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid methyl ester

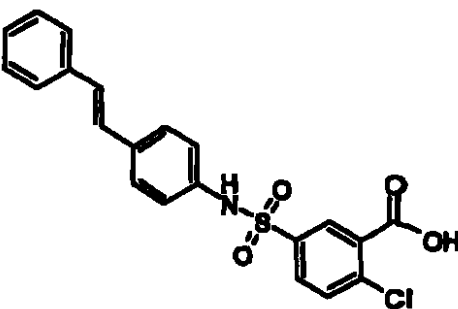
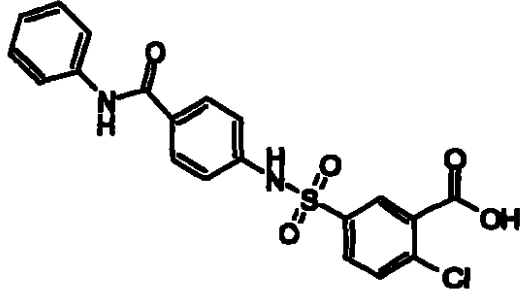
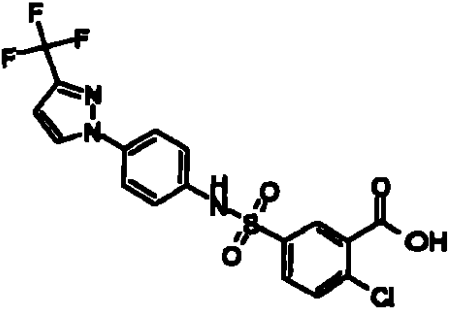
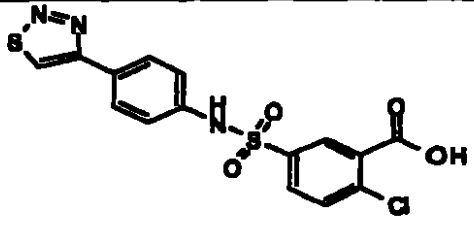
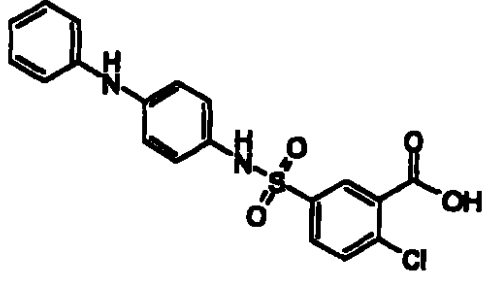
20

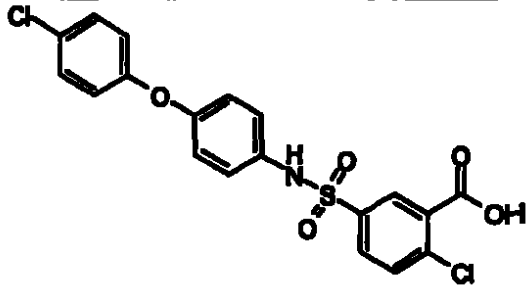
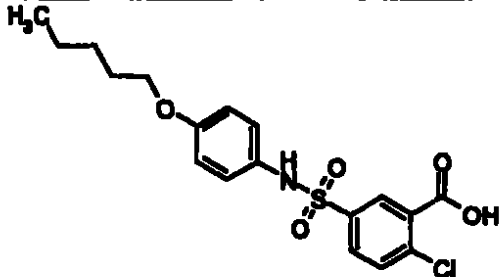
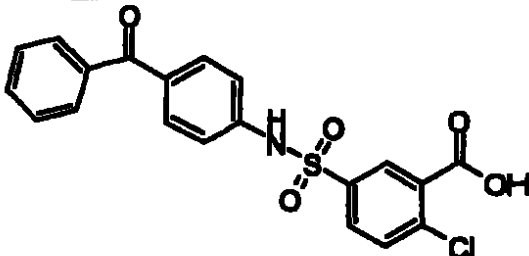
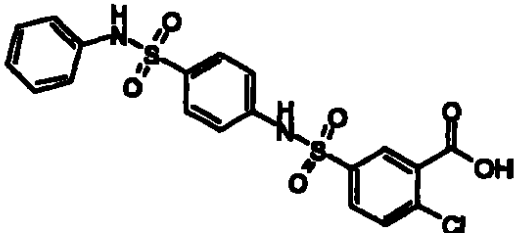
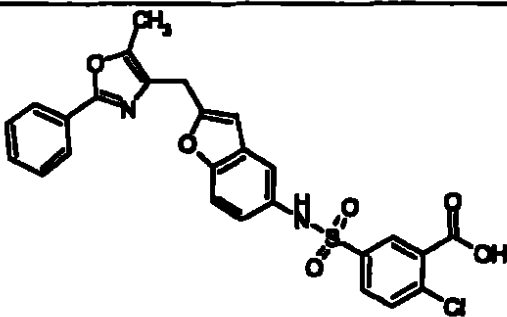


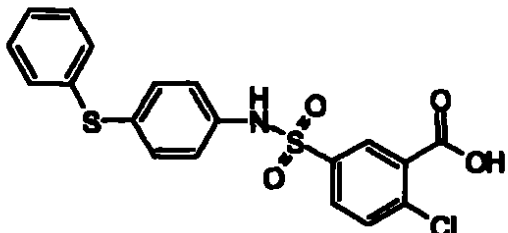
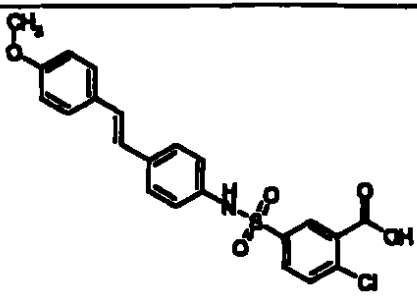
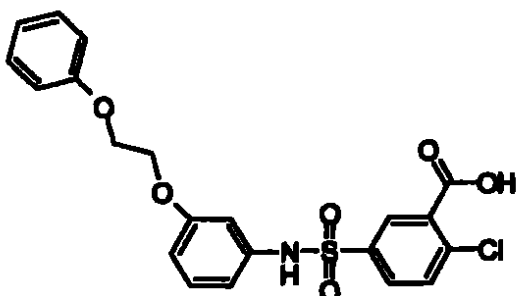
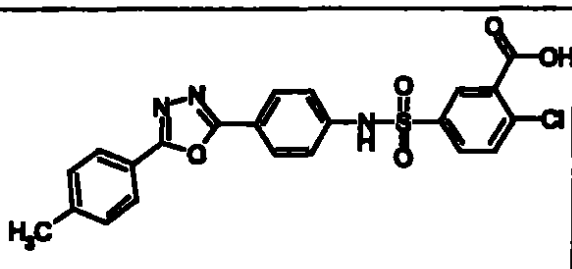
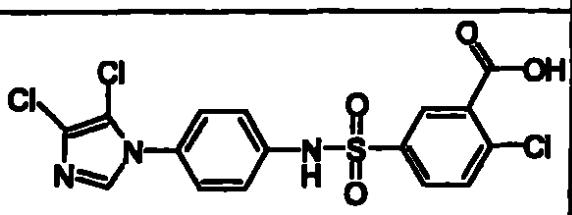
32% yield. MS: 454.1 (M-1)

The title compounds of EXAMPLES 41-52 were prepared using procedures analogous to that of EXAMPLE 1 from appropriate starting materials.

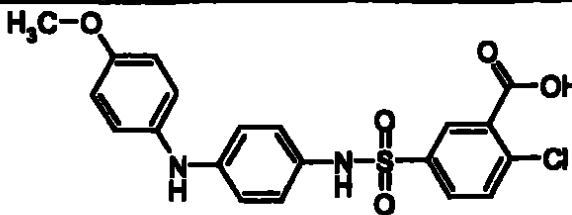
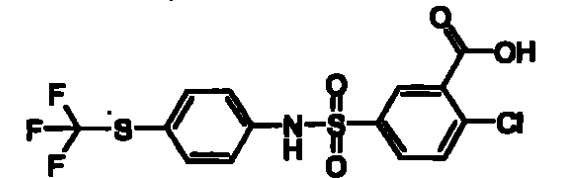
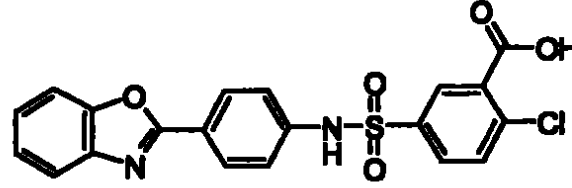
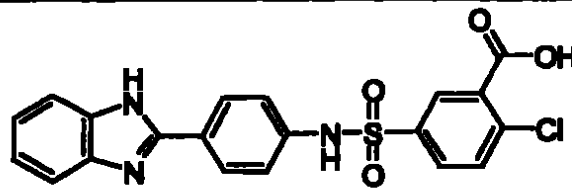
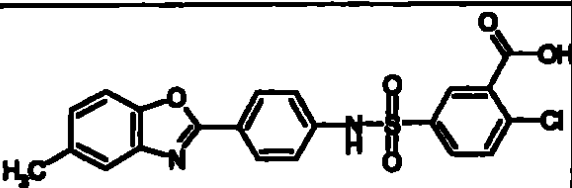
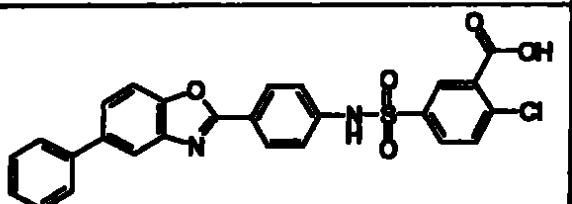
Ex.	Chemical Structure	Chemical Name	Data
41		5-(4-Benzyloxy-phenylsulfamoyl)-2-chloro-benzoic acid	29% yield. MS: 418.2 (M-1)
42		2-Chloro-5-(4-oxazol-5-yl-phenylsulfamoyl)-benzoic acid	36% yield. MS: 379.2 g (M+1)
43		2-Chloro-5-(4-cyclohexyl-phenylsulfamoyl)-benzoic acid	44% yield. MS: 382.0 (M-1)
44		2-Chloro-5-[4-(6-methyl-benzothiazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid	4% yield. MS: 459.2 (M+1)
45		2-Chloro-5-(4-hexyloxy-phenylsulfamoyl)-benzoic acid	46% yield. MS: 410.3 (M-1)

Ex.	Chemical Structure	Chemical Name	Data
46		2-Chloro-5-(4-styryl-phenylsulfamoyl)-benzoic acid	28% yield. MS: 411.9 (M-1)
47		2-Chloro-5-(4-phenylcarbonyl-phenylsulfamoyl)-benzoic acid	41% yield. MS: 431.2 (M+1)
48		2-Chloro-5-(4-(3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl)-phenylsulfamoyl)-benzoic acid	25% yield. MS: 446.2 (M+1)
49		2-Chloro-5-(4-[1,2,3]thiadiazol-4-yl-phenylsulfamoyl)-benzoic acid	17% yield. MS: 394.3 (M-1)
50		2-Chloro-5-(4-phenylamino-phenylsulfamoyl)-benzoic acid	36% yield. MS: 403.1 (M+1)

Ex.	Chemical Structure	Chemical Name	Data
51		2-Chloro-5-[4-(4-chlorophenoxy)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid	41% yield. MS: 438.0 (M-1)
52		2-Chloro-5-(4-pentyloxy-phenylsulfamoyl)-benzoic acid	51% yield. MS: 398.0 (M-1)
53		5-(4-Benzoyl-phenylsulfamoyl)-2-chloro-benzoic acid	7% yield. MS: 416.1 (M+1)
54		2-Chloro-5-(4-phenylsulfamoyl-phenylsulfamoyl)-benzoic acid	5% yield. MS: 465.0 (M-1)
55		2-Chloro-5-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-ylmethyl)-benzofuran-5-ylsulfamoyl]-benzoic acid	5% yield. MS: 524.3 (M+1)

Ex.	Chemical Structure	Chemical Name	Data
56		2-Chloro-5-(4-phenylsulfanyl-phenylsulfamoyl)-benzoic acid	38% yield. MS: 418.0 (M-1)
57		2-Chloro-5-[4-[2-(4-methoxy-phenyl)-vinyl]-phenylsulfamoyl]-benzoic acid	13% yield. MS: 442.1 (M-1)
58		2-Chloro-5-[3-(2-phenoxy-ethoxy)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid	54% yield. MS: 448.1 (M-1)
59		2-Chloro-5-[4-(5-p-tolyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid	4% yield MS: 470.2 (M+1)
60		2-Chloro-5-[4-(4,5-dichloro-imidazol-1-yl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid	31% yield MS: 448.0 (m+1)

Ex.	Chemical Structure	Chemical Name	Data
61		2-Chloro-5-[4-[2-(4-hydroxy-phenyl)-vinyl]-phenylsulfamoyl]-benzoic acid	45% yield MS: 428.1 (M-1)
62		2-Chloro-5-[4-(4-trifluoromethyl-benzyloxy)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid	15% yield MS: 484.1 (M-1)
63		2-Chloro-5-[4-(4-trifluoromethyl-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid	35% yield MS: 500.1 (M-1)
64		2-Chloro-5-[4-(2,2,2-trifluoro-acetylamino)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid	39% yield MS: 421.0 (M-1)
65		2-Chloro-5-[4-heptyloxy-phenylsulfamoyl]-benzoic acid	50% yield MS: 423.8 (M-1)
66		5-(4-Butoxy-phenylsulfamoyl)-2-chloro-benzoic acid	47% yield. MS: 382.4 (M-1)

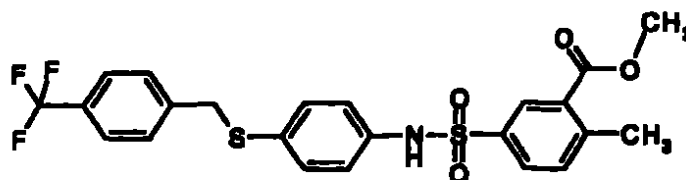
Ex.	Chemical Structure	Chemical Name	Data
67		2-Chloro-5-[4-(4-methoxy-phenylamino)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid	43% yield MS: 433.0 (M+1)
68		2-Chloro-5-[4-(trifluoromethylsulfonyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid	14% yield MS: 410.0 (M-1)
69		5-[4-(Benzoxazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-2-chloro-benzoic acid	5% yield MS: 429.1 (M+1)
70		5-[4-(1H-Benzimidazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-2-chloro-benzoic acid	2% yield MS: 428.1 (M+1)
71		2-Chloro-5-[4-(5-methyl-benzoxazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid	13% yield MS: 443.1 (M+1)
72		2-Chloro-5-[4-(5-phenyl-benzoxazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid	14% yield MS: 505.0 (M+1)

Ex.	Chemical Structure	Chemical Name	Data
73		5-(4-Benzothiazol-2-yl-phenylsulfamoyl)-2-chloro-benzoic acid	5% yield MS: 446.1 (M-1)
74		2-Chloro-5-[4-(5-chloro-benzoxazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid	7% yield MS: 463.0 (M-1)
75		5-(4-Benzzyloxy-phenylsulfamoyl)-2-hydroxy-benzoic acid	58% yield MS: 398.3 (M-1)
76		5-(4-Benzzyloxy-phenylsulfamoyl)-2-methoxy-benzoic acid	58% yield MS: 411.6 (M-1)
77		2-Ethoxy-5-(4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylsulfamoyl)-benzoic acid	88% yield MS: 480.3 (M-1)
78		3-(4-Benzzyloxy-phenylsulfamoyl)-benzoic acid	80 % yield MS: 381.6 (M-1)

Ex.	Chemical Structure	Chemical Name	Data
79		3-[4-(4-Trifluoromethyl-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid	48% yield MS: 468.3 (M+1)
80		3-[4-(5-Methyl-benzoxazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid	12% yield MS: 409.0 (M+1)
81		3-[4-(6-Methyl-benzothiazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid	17% yield MS: 425.1 (M+1)
82		2-Methyl-5-[4-(2-trifluoromethoxy-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid	27% yield. MS:498.3 (M+1)

EXAMPLE 83: 2-Methyl-5-[4-(4-trifluoromethyl-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid methyl ester

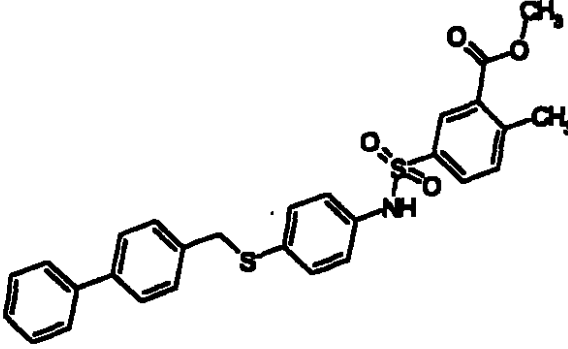
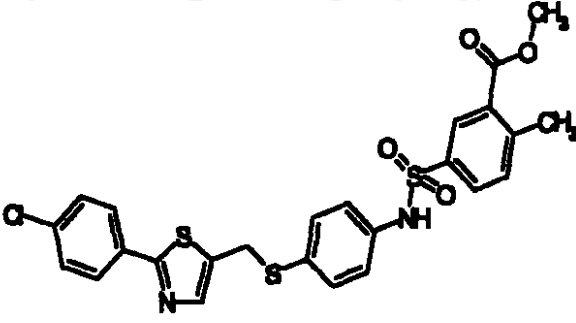
5



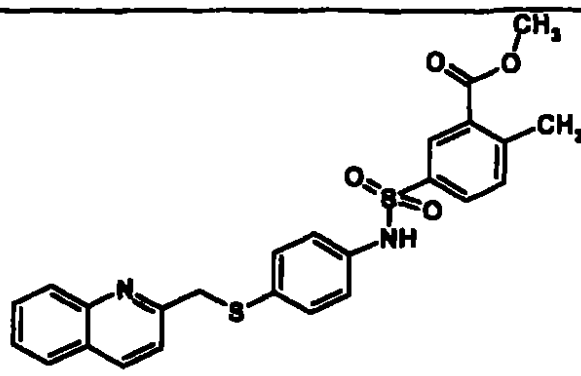
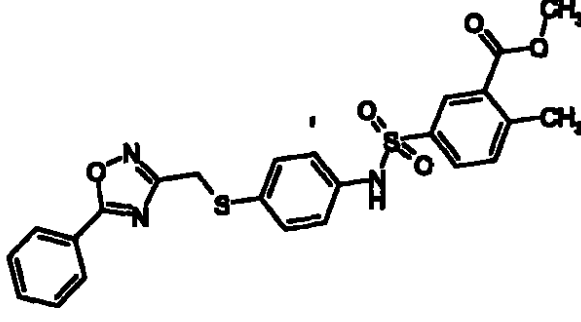
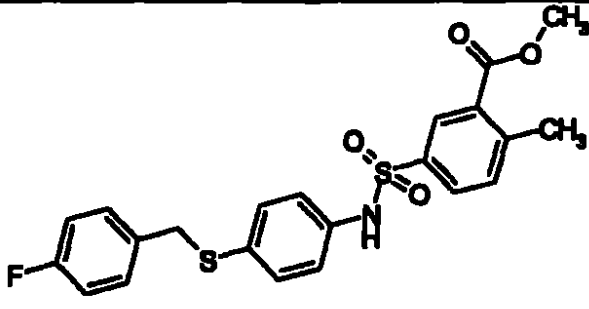
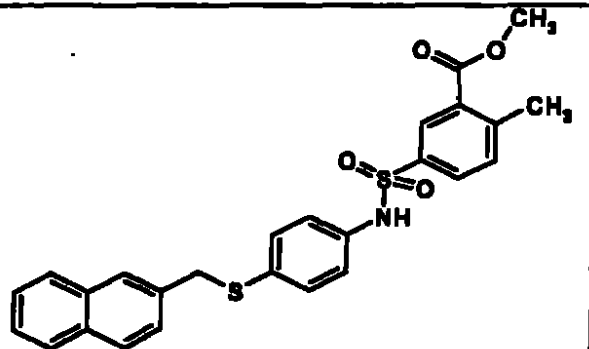
A solution of sodium bicarbonate (667 mg, 7.94 mmol) in 4.5 ml water was added to a solution of 4-(4-trifluoromethyl-benzylsulfanyl)-phenylamine (750 mg, 2.65 mmol) and 5-chlorosulfonyl-2-methyl-benzoic acid methyl ester (855 mg, 3.44 mmol) in 14 ml acetone and

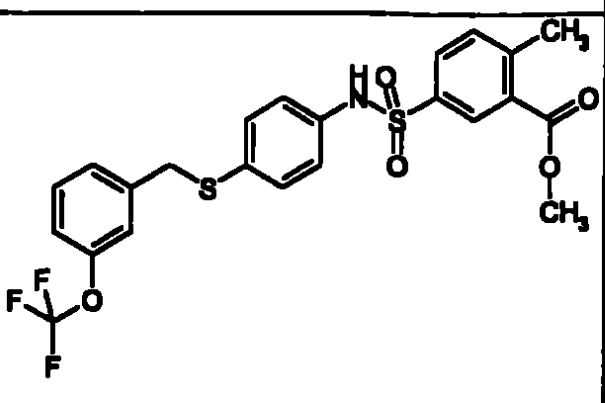
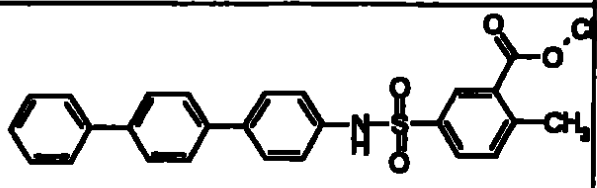
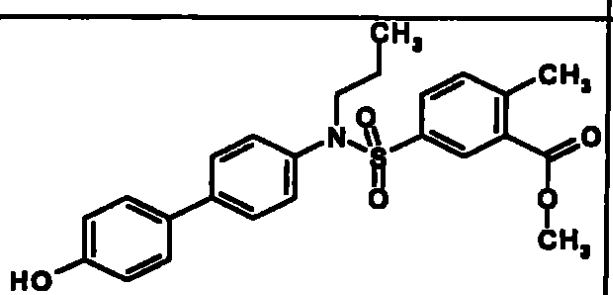
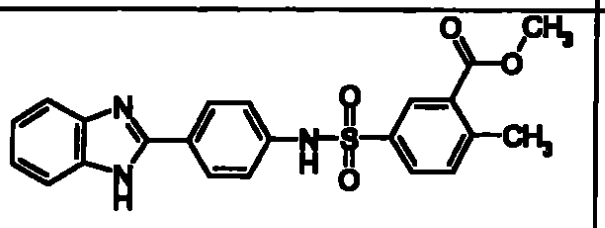
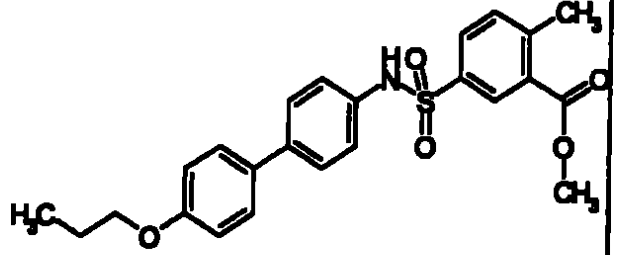
56

- the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was then diluted with 80 ml chloroform and washed sequentially with 1N aqueous hydrochloric acid solution (2 x 50 ml), water (50 ml) and brine (40 ml). The chloroform solution was dried (anhydrous sodium sulfate) and concentrated under reduced pressure to a brownish oil (1.59 g). The crude product was purified by flash column chromatography (silica gel, 40 g), eluting with 8:2 hexane/ethyl acetate to yield a yellowish oil (1.3 g). Trituration of the oil in 5 ml of a mixture of 98:2 hexane/diethyl ether and filtration of the resulting solid yielded the title compound as a white solid (1.13 g, 86% yield). MS: 480.2 (M-1)
- 5
- 10 The title compounds of EXAMPLES 84-153 were prepared using procedures analogous to that of EXAMPLE 83 from appropriate starting materials and are shown in the table that follows.

Ex.	Chemical Structure	Chemical Name	Data
84		5-[4-(Biphenyl-4-ylmethylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid methyl ester	18% yield. MS: 502.2 (M-1)
85		5-[4-[2-(4-Chlorophenyl)thiazol-5-ylmethylsulfanyl]-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid methyl ester	8 % yield. MS: 545.1 (M-1)

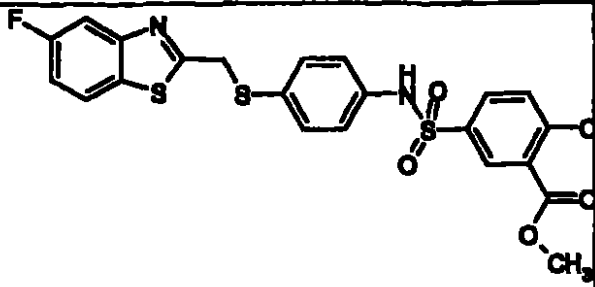
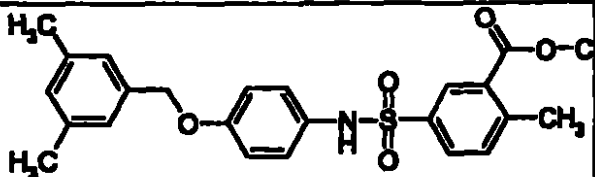
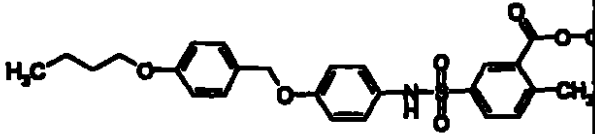
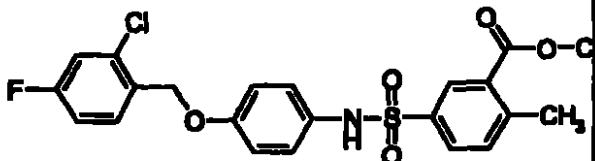
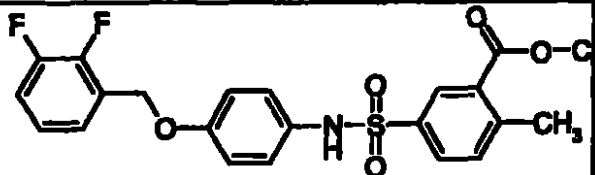
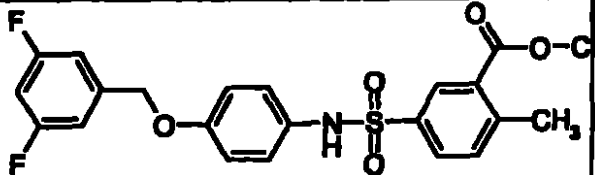
57

Ex.	Chemical Structure	Chemical Name	Data
86		2-Methyl-5-[4-(quinolin-2-ylmethylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid methyl ester	10 % yield. MS: 478.2 (M+1)
87		2-Methyl-5-[4-(5-phenyl-(1,2,4)oxadiazol-3-ylmethylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid methyl ester	56% yield. MS: 498.2 (M+1)
88		5-[4-(4-Fluorobenzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid methyl ester	67% yield. MS: 448.2 (M+1)
89		2-Methyl-5-[4-(naphthalen-2-ylmethylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid methyl ester	49% yield. MS: 478.2 (M+1)

Ex.	Chemical Structure	Chemical Name	Data
90		2-Methyl-5-[4-(3-trifluoromethoxybenzylsulfanyl)phenylsulfamoyl]-benzoic acid methyl ester	76% yield. MS: 511.9 (M+1)
91		2-Methyl-5-[(1,1':4',1''-terphenyl-4-yl)sulfamoyl]-benzoic acid methyl ester	70% yield. MS: 458.3 (M+1)
92		5-[(4'-Hydroxybiphenyl-4-yl)propylsulfamoyl]-2-methylbenzoic acid methyl ester	60% yield. MS: 440.2 (M+1)
93		5-[4-(1H-Benzotriazol-2-yl)phenylsulfamoyl]-2-methylbenzoic acid methyl ester	41% yield. MS: 420.0 (M-1)
94		2-Methyl-5-(4'-propoxybiphenyl-4-yl)sulfamoyl)-benzoic acid methyl ester	80% yield. MS: 438.3 (M-1)

Ex.	Chemical Structure	Chemical Name	Data
95		2-Methyl-5-(2-phenyl-benzooxazol-6-ylsulfamoyl)-benzoic acid methyl ester	84% yield. MS: 423.3 (M+1)
96		2-Methyl-5-(2-phenyl-benzothiazol-6-ylsulfamoyl)-benzoic acid methyl ester	49% yield. MS: 439.3 (M+1)
97		5-[4-(5-tert-Butyl-benzooxazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid methyl ester	50 % yield. MS: 479.5 (M+1)
98		5-[4-(3,4-Difluorobenzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid methyl ester	83% yield. MS: 482.2 (M-1)
99		5-[4-(3,5-Bis-trifluoromethylbenzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid methyl ester	85% yield. MS: 582.2 (M-1)

Ex.	Chemical Structure	Chemical Name	Data
100		2-Methyl-5-[4-(2-trifluoromethyl-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid methyl ester	74 % yield. MS: 484.2 (M-1)
101		5-[4-(3,4-Dimethyl-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid methyl ester	92% yield. MS: 454.3 (M-1)
102		5-[4-(2,4-Bis-trifluoromethyl-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid methyl ester	88% yield. MS: 581.8 (M-1)
103		5-[4-(2-Chloro-4-fluoro-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid methyl ester	93% yield. MS: 477.9 (M-1)
104		5-[4-(6,8-Difluoro-benzothiazol-2-ylmethylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid methyl ester	85% yield MS: 522.1 (M+1)

Ex.	Chemical Structure	Chemical Name	Data
105		5-[4-(5-Fluoro-benzothiazol-2-ylmethylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid methyl ester	65% yield. MS: 503.0 (M+1)
106		5-[4-(3,5-Dimethyl-benzyloxy)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid methyl ester	93% yield. MS: 438.0 (M-1)
107		5-[4-(4-Butoxy-benzyloxy)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid methyl ester	61% yield. MS: 482.1 (M-1)
108		5-[4-(2-Chloro-4-fluoro-benzyloxy)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid methyl ester	93% yield. MS: 482.0 (M-1)
109		5-[4-(2,3-Difluoro-benzyloxy)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid methyl ester	67% yield. MS: 445.9 (M-1)
110		5-[4-(3,5-Difluoro-benzyloxy)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid methyl ester	91% yield. MS: 446.1 (M-1)

Ex	Chemical Structure	Chemical Name	Data
111		5-[4-(3,4-Difluorobenzyloxy)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid methyl ester	77% yield. MS: 446.2 (M+1)
112		5-[4-(6,7-Difluorobenzo[1,2-b:4,5-b']thiazol-2-ylmethylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid methyl ester	59% yield. MS: 521.0 (M+1)
113		2-isopropyl-5-[4-(6-methyl-benzothiazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid methyl ester	48% yield. MS: 481.1 (M+1)
114		2-Methyl-5-[4-(5-trifluoromethyl-benzothiazol-2-ylmethylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid methyl ester	27% yield. MS: 553.0 (M+1)
116		2-Ethyl-5-[4-(6-methyl-benzothiazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid methyl ester	70% yield. MS: 467.1 (M+1)

Ex.	Chemical Structure	Chemical Name	Data
116		2,3-Dimethyl-5-[4-(6-methyl-benzothiazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid methyl ester	64% yield. MS: 467.1 (M+1)
117		2,3-Dimethyl-5-[4-(3-trifluoromethyl-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid methyl ester	60% yield. MS: 510.1 (M+1)
118		5-[4-(4-Ethyl-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2,3-dimethyl-benzoic acid methyl ester	60% yield. MS: 470.1 (M+1)
119		5-[2-(4-tert-Butyl-phenyl)-benzoxazol-5-ylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid methyl ester	77% yield. MS: 479.1 (M+1)

Ex.	Chemical Structure	Chemical Name	Data
120		5-[4-(3,5-Dimethyl-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzic acid methyl ester	97% yield. MS: 454.2 (MS-1)
121		5-[4-(4-Butoxy-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzic acid methyl ester	78% yield. MS: 498.2 (M-1)
122		5-[4-(2,3-Difluoro-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzic acid methyl ester	79% yield. MS: 463.8 (M+1)
123		5-[4-(3,5-Difluoro-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzic acid methyl ester	81% yield. MS: 462.2 (M-1)
124		2-Methyl-5-[4-(4-(trifluoromethyl)sulfanyl)-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid methyl ester	98% yield. MS: 528.3 (M+1)

Ex.	Chemical Structure	Chemical Name	Data
125		2,3-Dimethyl-5-{4-(3-trifluoromethoxybenzylsulfanyl)phenylsulfamoyl}benzoic acid methyl ester	48% yield. MS: 526.0 (M+1)
126		2,3-Dimethyl-5-{4'-(3-trifluoromethoxybiphenyl-4-ylsulfamoyl)benzoic acid methyl ester	74% yield. MS: 480.0 (M+1)
127		5-[2-(4-tert-Butylphenyl)-benzoxazol-5-ylsulfamoyl]-2-ethylbenzoic acid methyl ester	67% yield. MS: 493.4 (M+1)
128		2-Ethyl-5-{4-(4-trifluoromethoxybenzylsulfanyl)phenylsulfamoyl}benzoic acid methyl ester	56% yield. MS: 524.2 (M-1)

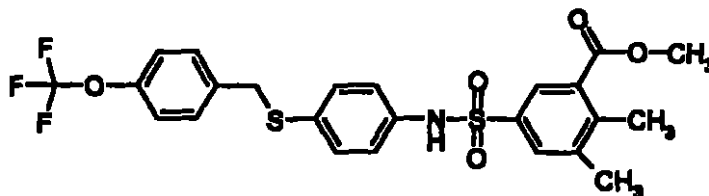
Ex.	Chemical Structure	Chemical Name	Data
129		2-Ethyl-5-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-benzoxazol-5-ylsulfamoyl]-benzoic acid methyl ester	40% yield. MS: 521.3 (M+1)
130		2-Ethyl-5-(4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylsulfamoyl)-benzoic acid methyl ester	21% yield. MS:48 0.0 (M+1)
131		2-Isopropyl-5-[4-(4-trifluoromethoxy-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid methyl ester	62% yield. MS: 538.2 (M-1)
132		2-Methyl-5-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-benzoxazol-5-ylsulfamoyl]-benzoic acid methyl ester	63% yield. MS: 507.2 (M+1)
133		2-Ethyl-5-[4-(quinolin-2-ylmethylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid methyl ester	35% yield. MS: 493.3 (M+1)
134		2-Isopropyl-5-[4-(quinolin-2-ylmethylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid methyl ester	55% yield. MS: 507.1 (M+1)

Ex.	Chemical Structure	Chemical Name	Data
135		2-Ethyl-5-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-benzoxazol-5-ylsulfamoyl]-benzoic acid methyl ester	52% yield. MS: 505.3 (M+1)
136		2-Methyl-5-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-benzoxazol-5-ylsulfamoyl]-benzoic acid methyl ester	83% yield. MS: 489.2 (M-1)
137		5-(4-Cyclohexylmethylsulfanyl-phenylsulfamoyl)-2-methyl-benzoic acid methyl ester	79% yield. MS: 434.0 (M+1)
138		5-(4-Cyclobutylmethylsulfanyl-phenylsulfamoyl)-2-methyl-benzoic acid methyl ester	81% yield. MS: 408.1 (M+1)
139		2-Isopropyl-5-[4-(5-methyl-benzoxazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid methyl ester	31% yield. MS: 465.4 (M+1)
140		2-Isopropyl-5-[4-(3-trifluoromethoxy-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid methyl ester	46% yield. MS: 538.3 (M-1)

Ex.	Chemical Structure	Chemical Name	Data
141		2-Ethyl-5-[4-(3-trifluoromethoxybenzylsulfanyl)phenylsulfamoyl]benzoic acid methyl ester	42% yield. MS: 524.3 (M-1)
142		2-Ethyl-5-(4'-propoxybiphenyl-4-ylsulfamoyl)benzoic acid methyl ester	48% yield. MS: 452.4 (M-1)
143		2-Isopropyl-5-(4'-propoxybiphenyl-4-ylsulfamoyl)benzoic acid methyl ester	61% yield. MS: 468.4 (M-1)
144		5-[2-(4-tert-Butylphenyl)benzoxazol-5-ylsulfamoyl]-2-isopropylbenzoic acid methyl ester	72% yield. MS: 505.3 (M-1)
145		2-Methyl-5-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-ylmethyl)-benzofuran-5-ylsulfamoyl]benzoic acid methyl ester	98% yield. MS: 517.4 (M+1)
146		2-Ethyl-5-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-ylmethyl)-benzofuran-5-ylsulfamoyl]benzoic acid methyl ester	52% yield. MS: 531. (M+1)

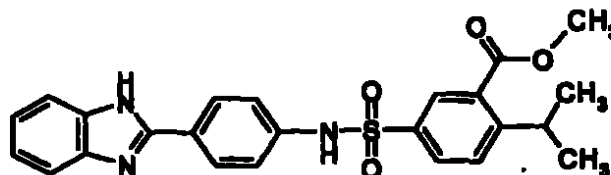
Ex.	Chemical Structure	Chemical Name	Data
147		2-isopropyl-5-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-benzoxazol-5-ylsulfamoyl]-benzoic acid methyl ester	55% yield. MS: 535.3 (M+1)
148		5-(4-Bromo-phenylsulfamoyl)-2-methyl-benzoic acid methyl ester	79% yield. MS: 531.4 (M-1)
149		2-Ethyl-5-[4-(2-trifluoromethoxy-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid methyl ester	37% yield. MS 528.3 (M+1)
150		5-[4-(5-Cyclohexyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid methyl ester	95% yield. MS: 456.1 (M+1)
151		2-Methyl-5-[4-(4-trifluoromethoxy-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid methyl ester	36% yield. MS: 494.9 (M-1)

EXAMPLE 152: 2,3-Dimethyl-5-[4-(4-trifluoromethoxy-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid methyl ester



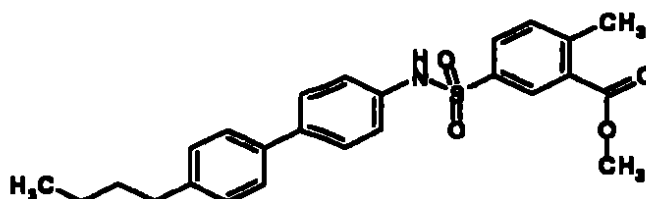
41% yield. ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl): δ 2.31 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.04 (s, 1H).

EXAMPLE 153: 5-(4-(1H-Benzimidazol-2-yl)-phenylsulfamoyl)-2-isopropyl-benzoic acid methyl ester



41% yield. ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl): δ 1.16 (d, 6H), 3.67 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 7.11 (d, 2H), 7.23 (c, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.61 (c, 2H), 7.85 (c, 3H), 8.23 (d, 1H).

EXAMPLE 154: 5-(4'-Butyl-biphenyl-4-sulfamoyl)-2-methyl-benzoic acid methyl ester



A mixture of 4-butylbiphenylboronic acid (174 mg, 0.975 mmol), 5-(4-bromophenylsulfamoyl)-2-methyl-benzoic acid methyl ester (150 mg, 0.39 mmol), dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloromethane adduct (16 mg, 0.019 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (11 mg, 0.019 mmol) and potassium carbonate (0.39 ml of a 2M aqueous solution, 0.78 mmol) in 15 ml 1,4-dioxane was heated at reflux under nitrogen for 20 hr. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with 60 ml water and extracted with 2 X 70 ml ethyl acetate. The combined ethyl acetate extracts were washed with 60 ml brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (silica gel, 15 g), eluting with 6:1 hexane/ethyl acetate to yield the title compound as a white solid (108 mg, 64% yield). MS: 422.1 (M-1)

The title compounds of EXAMPLES 155-173 were prepared using procedures analogous to that of EXAMPLE 154 from appropriate starting materials and the results are presented below.

Ex.	Chemical Structure	Chemical Name	Data
-----	--------------------	---------------	------

Ex.	Chemical Structure	Chemical Name	Data
155		2-Methyl-5-(4-naphthalen-1-yl-phenylsulfamoyl)-benzoic acid methyl ester	50% yield. MS: 416.0 (M-1)
156		5-(3',5'-Bis-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfamoyl)-2-methyl-benzoic acid methyl ester	80% yield. MS: 501.9 (M-1)
157		5-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-ylsulfamoyl)-2-methyl-benzoic acid methyl ester	14% yield. MS: 422.0 (M-1)
158		2-Methyl-5-(4-naphthalen-2-yl-phenylsulfamoyl)-benzoic acid methyl ester	43% yield. MS: 416.0 (M-1)

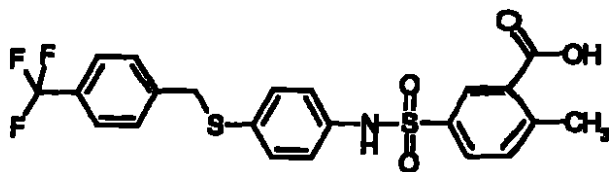
Ex.	Chemical Structure	Chemical Name	Data
159		2-Methyl-5-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfamoyl)-benzoic acid methyl ester	78% yield. MS: 434.0 (M-1)
160		5-(4'-Ethylsulfanyl-biphenyl-4-ylsulfamoyl)-2-methyl-benzoic acid methyl ester	85% yield. MS: 428.0 (M-1)
161		2-Methyl-5-(3'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfamoyl)-benzoic acid methyl ester	63% yield. MS: 434.0 (M-1)
162		5-(4-Benzo[b]thiophen-2-yl-phenylsulfamoyl)-2-methyl-benzoic acid methyl ester	70% yield. MS: 422.0 (M-1)

Ex.	Chemical Structure	Chemical Name	Data
163		5-(3',5'-Dichlorobiphenyl-4-ylsulfamoyl)-2-methyl-benzic acid methyl ester	99% yield. MS: 436 (M-1)
164		5-(4'-Benzoyloxybiphenyl-4-ylsulfamoyl)-2-methyl-benzic acid methyl ester	17% yield. MS: 472.3 (M-1)
165		5-(2',4'-Dichlorobiphenyl-4-ylsulfamoyl)-2-methyl-benzic acid methyl ester	95% yield. MS: 435.9 (M-1)
166		2-Methyl-5-(2-methylsulfanylbiphenyl-4-ylsulfamoyl)-benzoic acid methyl ester	73% yield. MS: 412.3 (M-1)

Ex.	Chemical Structure	Chemical Name	Data
167		2-Methyl-5-(4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylsulfamoyl)-benzoic acid methyl ester	76% yield. MS: 450.2 (M-1)
168		2-Methyl-5-(2'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfamoyl)-benzoic acid methyl ester	95% yield. MS: 434.3 (M-1)
169		2-Ethyl-5-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfamoyl)-benzoic acid methyl ester	81% yield. MS: 448.3 (M-1)
170		5-(4'-Butyl-biphenyl-4-ylsulfamoyl)-2-ethyl-benzoic acid methyl ester	72% yield. MS: 438.3 (M-1)

Ex.	Chemical Structure	Chemical Name	Data
171		5-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-ylsulfamoyl)-2-ethyl-benzic acid methyl ester	72% yield. MS: 438.2 (M+1)
172		2-isopropyl-5-(4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylsulfamoyl)-benzoic acid methyl ester	39% yield. MS: 482.0 (M+1)
173		2-Methyl-5-([1,1':4',1'']terphenyl-4-ylsulfamoyl)-benzoic acid methyl ester	58% yield. MS: 458.3 (M+1)

EXAMPLE 174: 2-Methyl-5-[4-(4-trifluoromethyl-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid



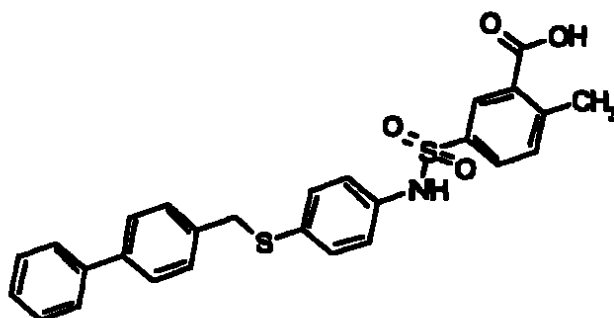
5 A solution of 1.0N aqueous sodium hydroxide (9.1 ml, 9.16 mmol) was added to a solution of 2-methyl-5-[4-(4-trifluoromethyl-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid methyl ester (1.13 g, 2.29 mmol) in 100 ml methanol and the resulting solution was heated at reflux overnight under nitrogen. The reaction solution was then cooled to room temperature and

10 concentrated under reduced pressure. The residue was stirred in 1.0N aqueous hydrochloric acid solution (25 ml) and filtered to yield the title compound as a white solid (1.03 g, 94%

yield). MS:480.2 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ2.49 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.94 (b, 1H).

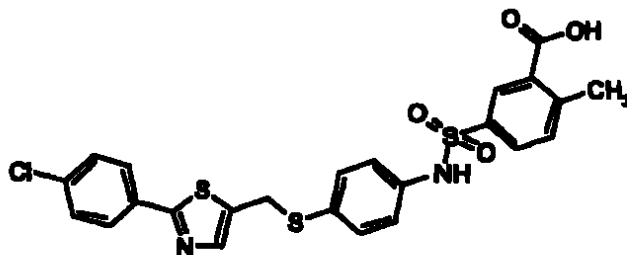
The title compounds of EXAMPLES 175-258 were prepared using procedures analogous to that of EXAMPLE 174 from appropriate starting materials.

EXAMPLE 175: 5-[4-(Biphenyl-4-ylmethanesulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid



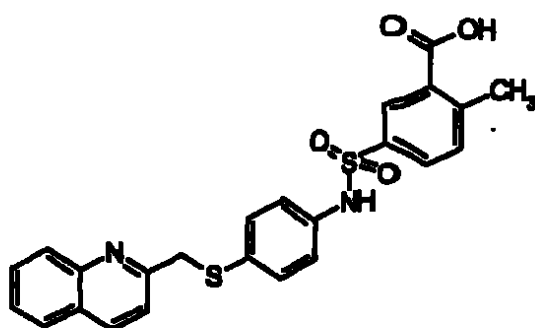
30% yield. MS: 488.2 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ2.48 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 7.43 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 8.18 (d, 1H).

EXAMPLE 176: 5-[4-[2-(4-Chloro-phenyl)-thiazol-5-ylmethanesulfanyl]-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid



99% yield. MS: 529.0 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ2.60 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 6.99 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.3-7.5 (c, 5H), 7.87 (d, 2H), 8.27 (d, 1H).

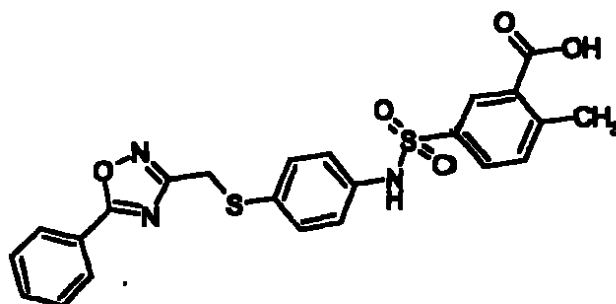
EXAMPLE 177: 2-Methyl-5-[4-(quinolin-2-ylmethanesulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid



50% yield. MS: 465.2 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.59 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.88 (c, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.26 (s, 1H).

5

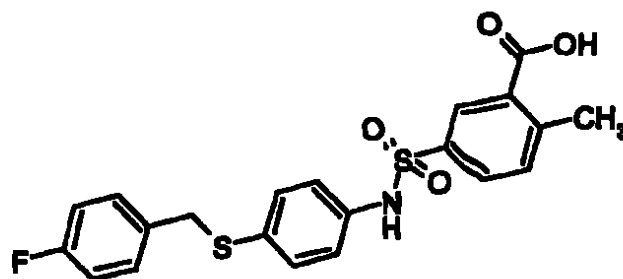
EXAMPLE 178: 2-Methyl-5-[4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-ylmethanesulfamoyl)phenylsulfamoyl]benzoic acid



65% yield. MS: 481.0 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 2.51 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 8.04 (m, 2H), 8.19 (s, 1H).

10

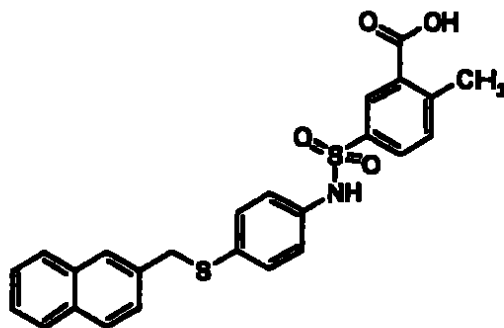
EXAMPLE 179: 5-[4-(4-Fluorobenzylsulfamoyl)phenylsulfamoyl]-2-methylbenzoic acid



65% yield. MS: 430.0 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 2.53 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 7.01 (m, 4H), 7.17 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 8.17 (d, 1H).

15

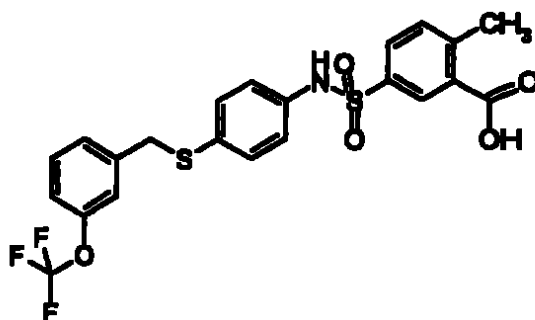
EXAMPLE 180: 2-Methyl-5-[4-(naphthalen-2-ylmethanesulfamoyl)phenylsulfamoyl]benzoic acid



82% yield. MS: 462.0 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): δ 2.49 (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.72-7.87 (m, 4H), 8.18 (d, 1H).

5

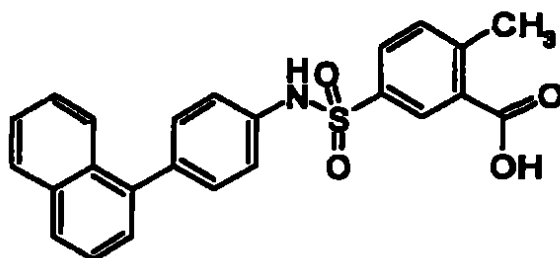
EXAMPLE 181: 2-Methyl-5-((4-(3-(trifluoromethoxy)benzyl)thio)phenyl)hydrazono)sulfonylbenzoic acid



74% yield. MS: 486.3 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): δ 2.49 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 6.97 (m, 2H), 7.19 (s, 5H), 7.33 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 8.17 (d, 1H).

10

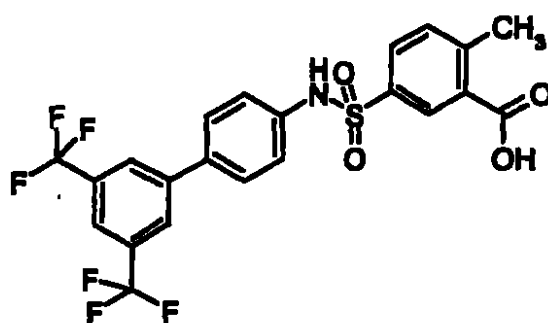
EXAMPLE 182: 2-Methyl-5-((4-(naphthalen-1-yl)phenyl)hydrazono)sulfonylbenzoic acid



69% yield. MS: 416.0 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): δ 2.49 (s, 3H), 7.22 (d, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.48 (m, 4H), 7.67 (d, 1H), 7.91 (m, 3H), 8.23 (d, 1H).

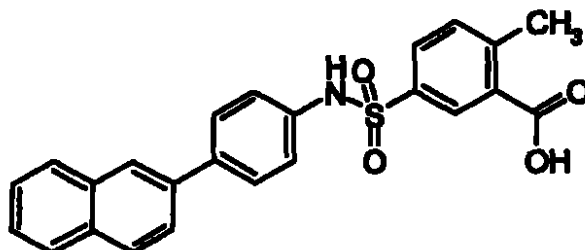
15

EXAMPLE 183: 5-(3,5-Bis-(trifluoromethyl)phenyl)-4-sulfonyl-2-methylbenzoic acid



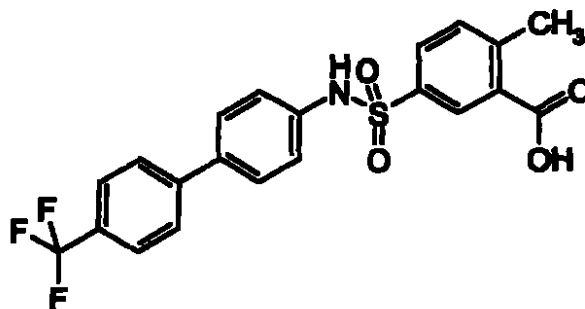
81% yield. MS: 501.9 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.59 (s, 3H), 7.27 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.08 (s, 2H), 8.35 (d, 1H).

5 **EXAMPLE 184: 2-Methyl-5-(4-naphthalen-2-yl-phenyl)sulfamoyl-benzoic acid**



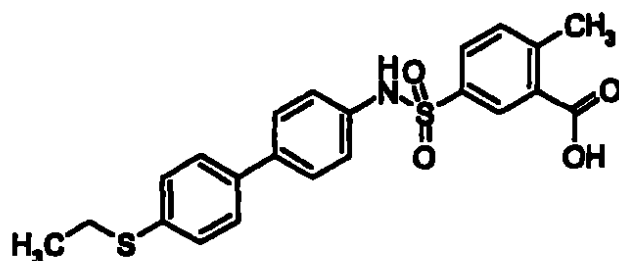
65% yield. MS: 416.0 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.53 (s, 3H), 7.21 (d, 2H), 7.49 (m, 3H), 7.70 (d, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.82 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.24 (d, 1H).

10 **EXAMPLE 185: 2-Methyl-5-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-sulfamoyl)-benzoic acid**



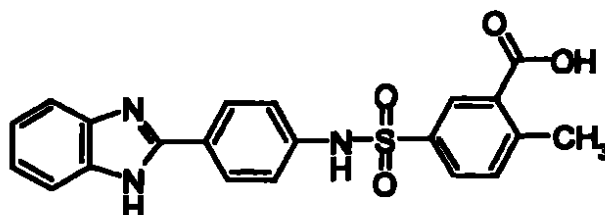
81% yield. MS: 434.0 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.53 (s, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.72-7.84 (m, 5H), 8.24 (d, 1H).

15 **EXAMPLE 186: 5-(4'-Ethylsulfanylbiphenyl-4-sulfamoyl)-2-methyl-benzoic acid**



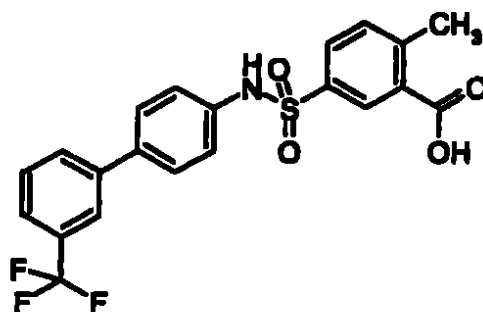
79% yield. MS: 426.0 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): δ 1.22 (t, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.98 (q, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.51 (m, 5H), 7.79 (m, 1H), 8.22 (d, 1H).

5 **EXAMPLE 187: 5-[4-(1H-Benzotriazol-2-yl)phenyl]-N-(4-methyl-3-carboxyphenyl)benzenesulfonamide**



94% yield. MS: 406.2 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.60 (s, 3H), 7.46 (m, 3H), 7.59 (m, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.92 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 8.40 (d, 1H).

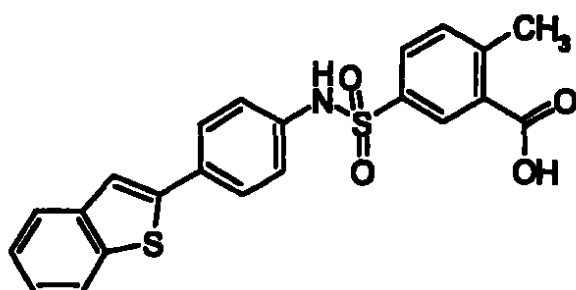
10 **EXAMPLE 188: 2-Methyl-5-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-N-(4-methyl-3-carboxyphenyl)benzenesulfonamide**



43% yield. MS: 434.0 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): δ 2.53 (s, 3H), 7.19 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.84 (c, 4H), 7.81 (m, 1H), 7.88 (c, 2H), 8.23 (d, 1H).

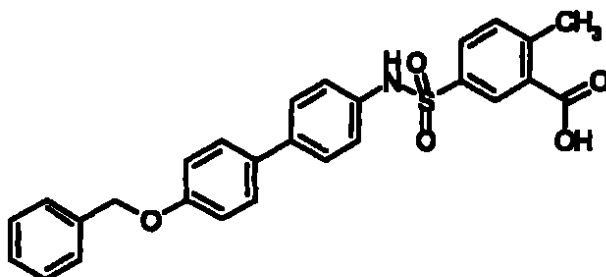
15 **EXAMPLE 189: 5-[4-Benzotriazol-2-ylphenyl]-N-(4-methyl-3-carboxyphenyl)benzenesulfonamide**

69



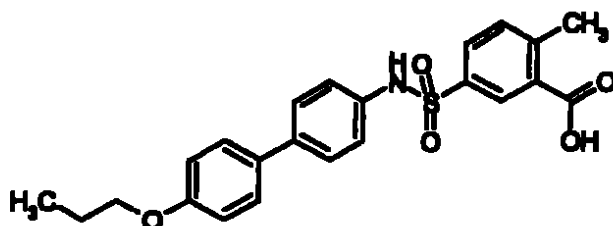
80% yield. MS: 422.0 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): δ 2.53 (s, 3H), 7.18 (d, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.92 (m, 1H), 8.23 (d, 1H).

5 EXAMPLE 190: 5-(4'-Benzoyloxy-biphenyl-4-sulfamoyl)-2-methyl-benzoic acid



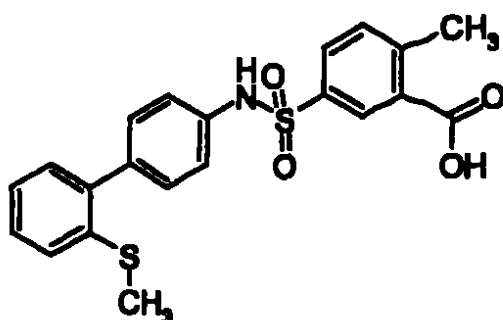
74% yield. MS: 472.3 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): δ 2.52 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.28-7.52 (c, 10 H), 7.78 (m, 1H), 8.21 (d, 1H).

10 EXAMPLE 191: 2-Methyl-5-(4'-propoxy-biphenyl-4-sulfamoyl)-benzoic acid



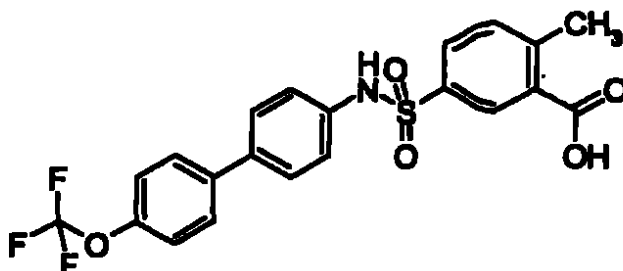
81% yield. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): δ 0.95 (t, 3H), 1.7 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 3.91 (t, 2H), 6.93 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.47 (d, 5H), 7.77 (d, 1H), 8.31 (s, 1H).

15 EXAMPLE 192: 2-Methyl-5-(2'-methylsulfamoyl-biphenyl-4-sulfamoyl)-benzoic acid



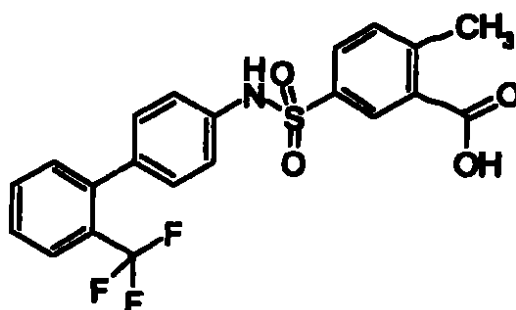
87% yield. MS: 412.3 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): δ 2.48 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 7.08-7.17 (c, 4H), 7.17-7.34 (c, 4H), 7.49 (d, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.22 (d, 1H).

5 **EXAMPLE 193: 2-Methyl-5-(4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yl)sulfamoyl-benzoic acid**



69% yield. MS: 450.2 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): δ 2.48 (s, 3H), 7.17 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.22 (d, 1H).

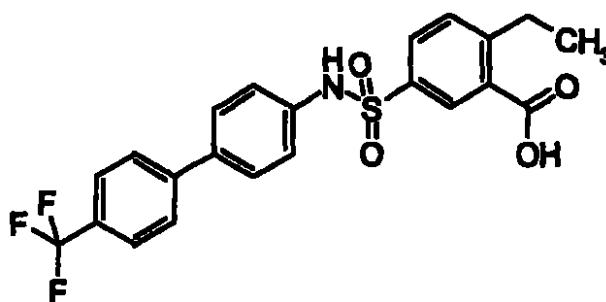
10 **EXAMPLE 194: 2-Methyl-5-(2'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yl)sulfamoyl-benzoic acid**



64% yield. MS: 434.3 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): δ 2.48 (s, 3H), 7.11 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 8.20 (d, 1H), 7.78 (d, 2H).

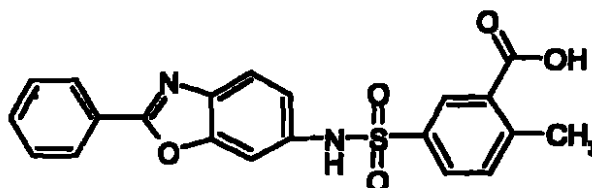
15

EXAMPLE 195: 2-Ethyl-5-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yl)sulfamoyl-benzoic acid



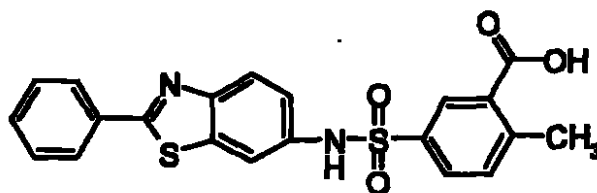
90% yield. MS: 448.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.19 (t, 3H), 3.01 (q, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.82 (m, 1H), 8.28 (d, 1H).

5 **EXAMPLE 186: 2-Methyl-5-(2-phenyl-benzoxazol-6-yl)sulfamoyl-benzoic acid**



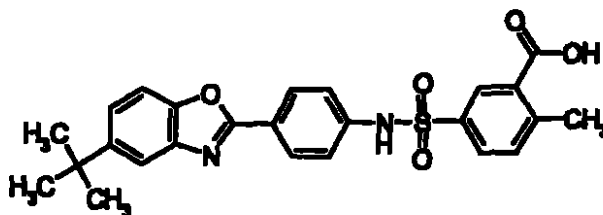
85% yield. MS: 409.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.58 (s, 3H), 7.07 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.5-7.6 (c, 5H), 7.78 (m, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.29 (d, 1H).

10 **EXAMPLE 187: 2-Methyl-5-(2-phenyl-benzothiazol-6-yl)sulfamoyl-benzoic acid**

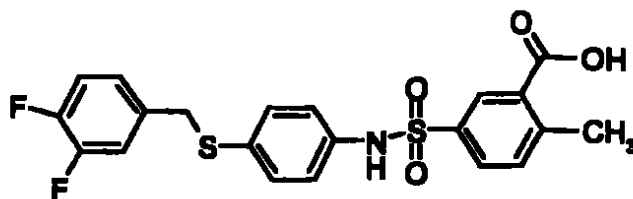


93% yield. MS: 425.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.58 (s, 3H), 7.23 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.51 (c, 3H), 7.76 (c, 2H), 7.85 (d, 1H), 8.04 (c, 2H), 8.30 (d, 1H).

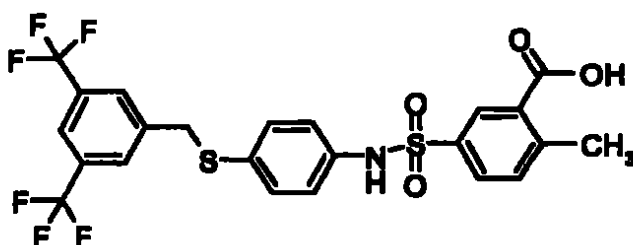
15 **EXAMPLE 188: 5-[4-(5-tert-Butyl-benzoxazol-2-yl)-phenyl]-sulfamoyl-2-methyl-benzoic acid**



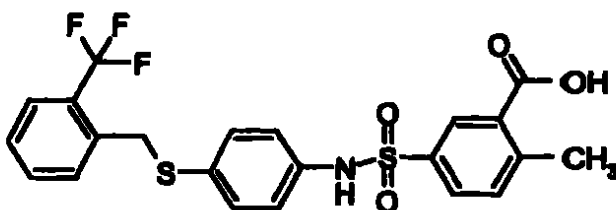
62 % yield. MS: 485.4 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.38 (s, 9H), 2.59 (s, 3H), 7.31 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.49 d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.85 (m, 1H).

EXAMPLE 199: 5-[4-(3,4-Difluoro-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid

77% yield. MS: 448.2 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ2.61 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 6.89 (c, 1H), 6.97-7.12 (c, 3H), 7.18 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.69 (m, 1H), 8.27 (d, 1H).

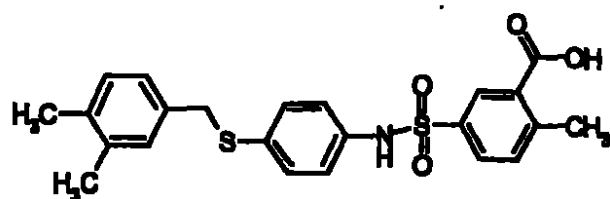
EXAMPLE 200: 5-[4-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid

80% yield. MS: 548.2 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ2.61 (s, 3H), 7.02 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 8.30 (d, 1H).

EXAMPLE 201: 2-Methyl-5-[4-(2-trifluoromethyl-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid

66 % yield. MS: 480.2 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ2.62 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.14-7.25 (c, 3H), 7.34-7.42 (c, 3H), 7.61 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 8.29 (d, 1H).

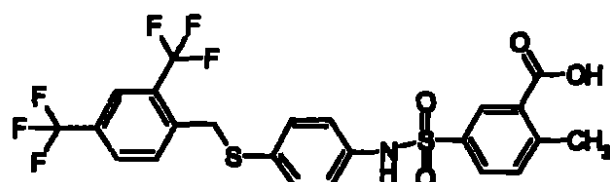
EXAMPLE 202: 5-[4-(3,4-Dimethyl-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid



85% yield. MS: 439.9 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.15 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.95 (c, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.28 (d, 1H).

5

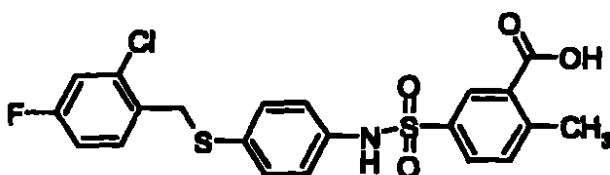
EXAMPLE 203: 5-[4-(2,4-Bis-trifluoromethyl-benzylthio)phenyl]-N-(4-methyl-2-carboxyphenyl)sulfamoylbenzoic acid



80% yield. MS: 548.1 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.61 (s, 3H), 4.21 (s, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.28 (d, 1H).

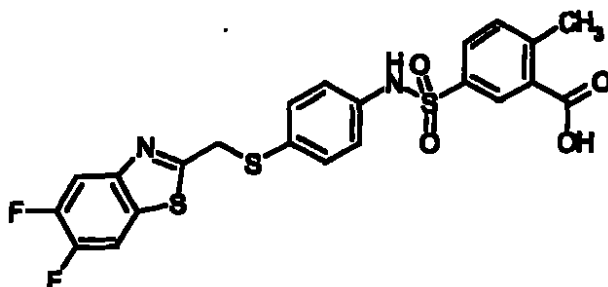
10

EXAMPLE 204: 5-[4-(2-Chloro-4-fluorobenzylthio)phenyl]-N-(4-methyl-2-carboxyphenyl)sulfamoylbenzoic acid



15 84% yield. MS: 484.0 (M-1)

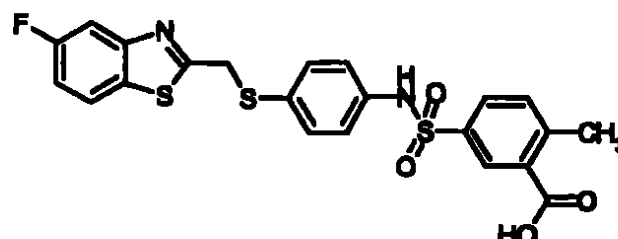
EXAMPLE 205: 5-[4-(5,6-Difluorobenzothiazol-2-ylmethylthio)phenyl]-N-(4-methyl-2-carboxyphenyl)sulfamoylbenzoic acid



48% yield. MS: 507.0 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.58 (s, 3H), 4.4-6 (s, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.70 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 8.28 (d, 1H).

EXAMPLE 206: 5-[4-(5-Fluoro-benzothiazol-2-ylmethylsulfamoyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid

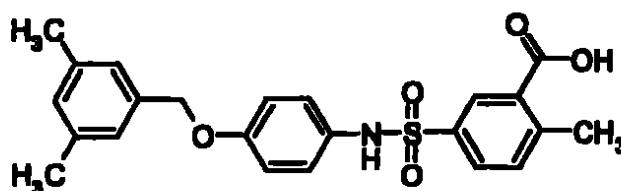
5



80% yield. MS: 489.1 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.58 (s, 3H), 4.4-7 (s, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.28 (c, 3H), 7.55 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.27 (d, 1H).

EXAMPLE 207: 5-[4-(3,5-Dimethyl-benzoyloxy)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid

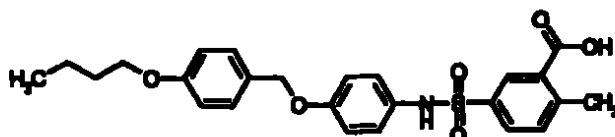
10



87% yield. MS: 424.2 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.28 (s, 6H), 2.60 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 6.83 (m, 2H), 6.95 (c, 5H), 7.35 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.22 (d, 1H).

EXAMPLE 208: 5-[4-(4-Butoxy-benzoyloxy)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid

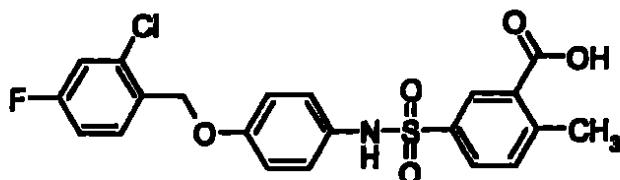
15



88% yield. MS: 468.1 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.98 (s, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 3.98 (t, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.83 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.21 (d, 1H).

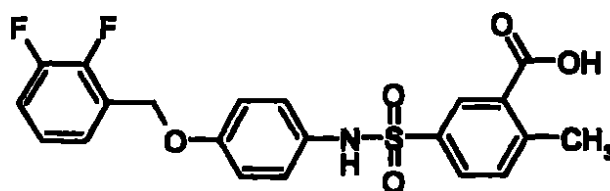
20

EXAMPLE 209: 5-[4-(2-Chloro-4-fluoro-benzoyloxy)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid



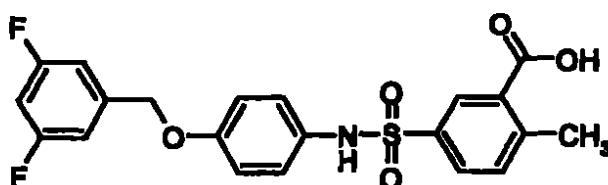
84% yield; MS: 448.0 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.60 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.86 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.21 (d, 1H).

5 **EXAMPLE 210: 5-[4-(2,3-Difluoro-benzyloxy)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid**



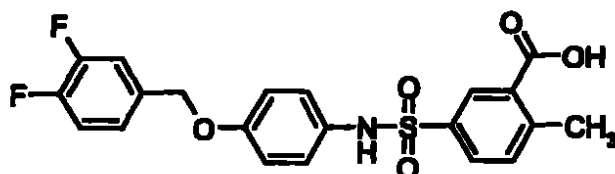
82% yield. MS: 432.2 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.60 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 6.87 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 7.17 (c, 1H), 7.24 (c, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.22 (d, 1H).

10 **EXAMPLE 211: 5-[4-(3,5-Difluoro-benzyloxy)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid**



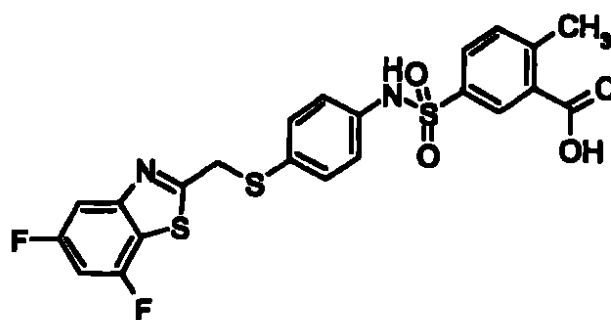
56% yield. MS: 432.2 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.60 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 6.86 (c, 3H), 6.99 (c, 4H), 7.36 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.22 (d, 1H).

15 **EXAMPLE 212: 5-[4-(3,4-Difluoro-benzyloxy)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid**



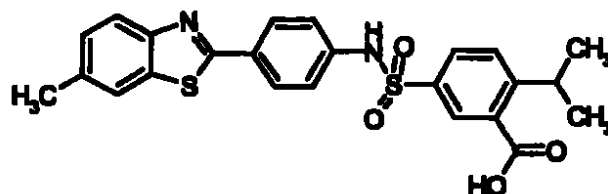
66% yield. MS: 432.2 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.60 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 6.85 (c, 2H), 6.97 (c, 2H), 7.17-7.36 (c, 4H), 7.63 (m, 1H), 8.21 (d, 1H).

20 **EXAMPLE 213: 5-[4-(5,7-Difluoro-benzothiazol-2-ylmethylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid**



19% yield. MS: 507.0 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.47 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.46 (c, 2H), 7.97 (d, 1H).

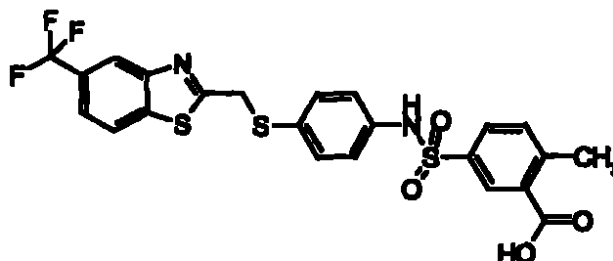
5 **EXAMPLE 214: 2-isopropyl-5-[4-(6-methylbenzothiazol-2-yl)phenylsulfamoyl]benzoic acid**



84% yield. MS: 467.1 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.21 (d, 6H), 2.47 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.92 (c, 3H), 8.20 (d, 1H).

10

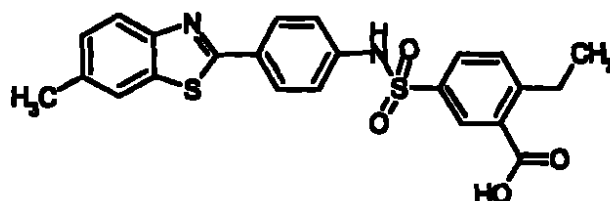
EXAMPLE 215: 2-Methyl-5-[4-(5-trifluoromethylbenzothiazol-2-yl)methylsulfamoyl]phenylsulfamoylbenzoic acid



17% yield. MS: 539.0 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.55 (s, 3H), 4.52 (s, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.27 (c, 4H), 7.64 (m, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.22 (b, 1H).

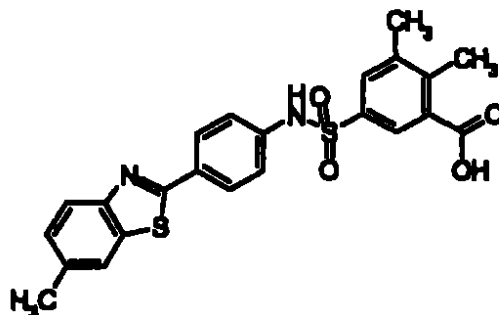
15

EXAMPLE 216: 2-Ethyl-5-[4-(6-methylbenzothiazol-2-yl)phenylsulfamoyl]benzoic acid



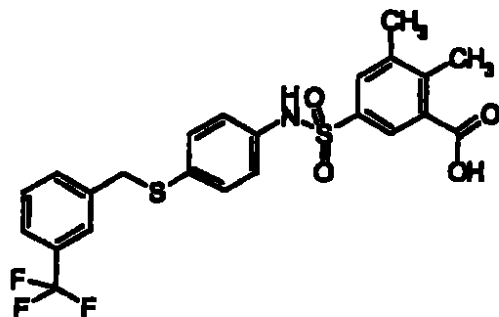
83% yield. MS: 453.0 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.18 (t, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.01 (q, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.93 (m, 2H), 8.32 (d, 1H).

5 **EXAMPLE 217: 2,3-Dimethyl-5-[4-(6-methyl-benzothiazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid**



75% yield. MS: 453.0 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.30 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 7.26 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.76 (s, 1H).

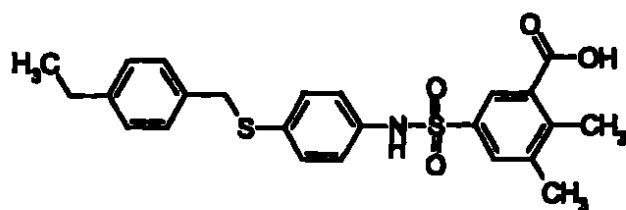
10 **EXAMPLE 218: 2,3-Dimethyl-5-[4-(3-trifluoromethyl-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid**



75% yield. MS: 494.2 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.32 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.34 (c, 2H), 7.46 (c, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.0 (s, 1H).

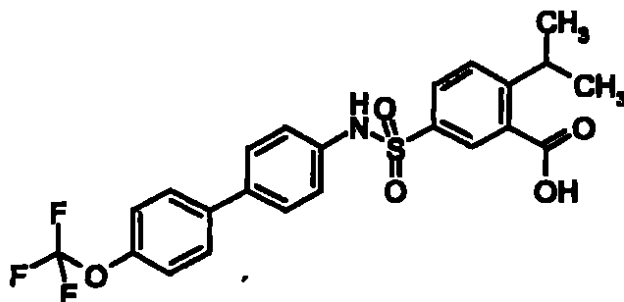
15

EXAMPLE 219: 5-[4-(4-Ethyl-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2,3-dimethyl-benzoic acid



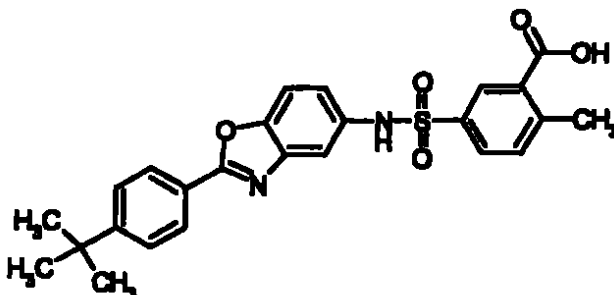
80% yield. MS: 458.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.17 (t, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.57 (q, 2H), 3.97 (s, 2H), 6.98-7.06 (c, 6H), 7.13 (c, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.00 (d, 1H).

5 **EXAMPLE 220: 2-isopropyl-5-(4-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)phenyl)-4-sulfamoylbenzoic acid**



37% yield. MS: 480.0 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.22 (d, 6H), 3.81 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 8.14 (d, 1H).

10 **EXAMPLE 221: 5-[2-(4-tert-Butyl-phenyl)-benzoxazol-5-yl]-4-sulfamoyl-2-methyl-benzoic acid**

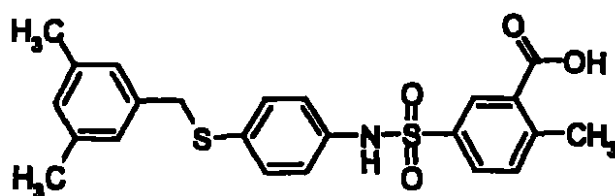


90% yield. MS: 468.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.37 (s, 9H), 2.58 (s, 3H), 7.13 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 8.11 (m, 2H), 8.27 (d, 1H).

15

EXAMPLE 222: 5-[4-(3,5-Dimethyl-benzoylsulfonyl)-phenyl]-4-sulfamoyl-2-methyl-benzoic acid

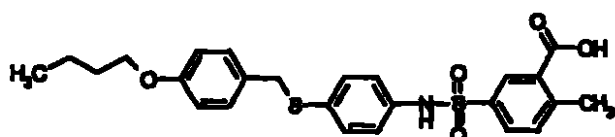
24



74% yield. MS: 440.2 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.19 (s, 6H), 2.56 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 6.78 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.98 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 8.08 (b, 1H).

5

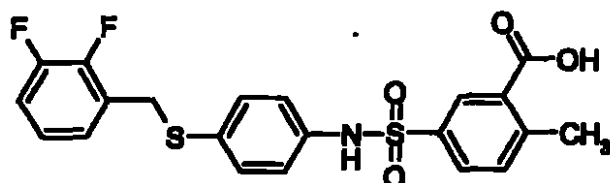
EXAMPLE 223: 5-[4-(4-Butoxybenzylthio)phenyl]phenylsulfamoyl-2-methylbenzoic acid



82% yield. MS: 484.2 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.97 (t, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 3.91 (t, 2H), 3.95 (s, 2H), 6.72 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 8.28 (d, 1H).

10

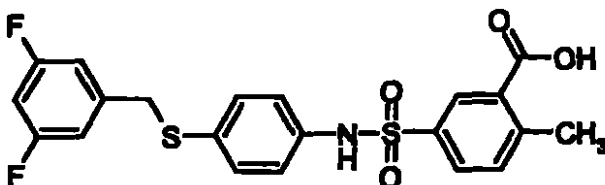
EXAMPLE 224: 5-[4-(2,3-Difluorobenzylthio)phenyl]phenylsulfamoyl-2-methylbenzoic acid



81% yield. MS: 448.2 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.57 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 6.81 (c, 1H), 6.92 (c, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.14 (b, 1H).

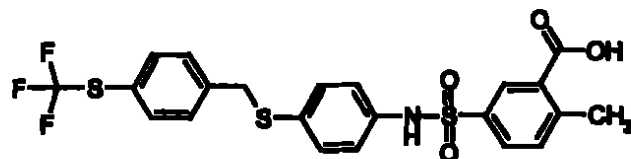
15

EXAMPLE 225: 5-[4-(3,5-Difluorobenzylthio)phenyl]phenylsulfamoyl-2-methylbenzoic acid

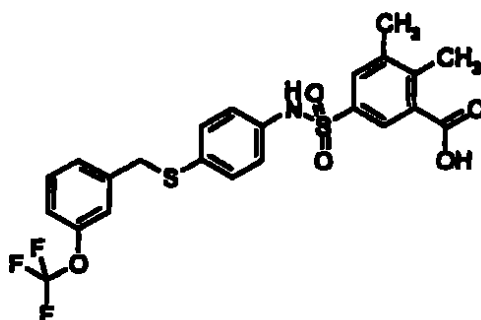


84% yield. MS: 448.2 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.60 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 6.74 (c, 3H), 7.00 (c, 2H), 7.17 (c, 2H), 7.37, (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 8.28 (d, 1H).

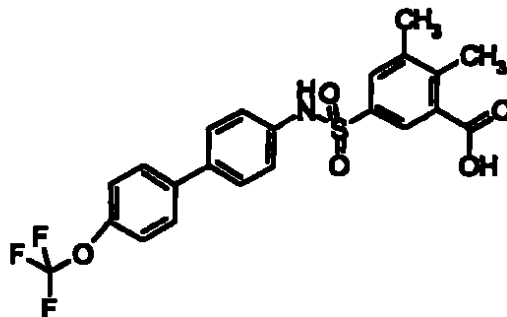
20

EXAMPLE 226: 2-Methyl-5-[4-(4-trifluoromethylsulfanyl-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid

84% yield. MS: 512.2 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ2.63 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.72 (m, 1H), 8.28 (d, 1H).

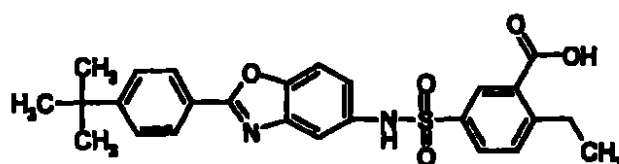
EXAMPLE 227: 2,3-Dimethyl-5-[4-(3-trifluoromethoxy-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid

77% yield. MS: 510.2 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ2.32 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.08 (c, 3H), 7.15 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.99 (s, 1H).

EXAMPLE 228: 2,3-Dimethyl-5-[4'-(3-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yl)sulfamoyl]-benzoic acid

77% yield. MS: 484.2 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ2.33 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 7.18 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.03 (s, 1H).

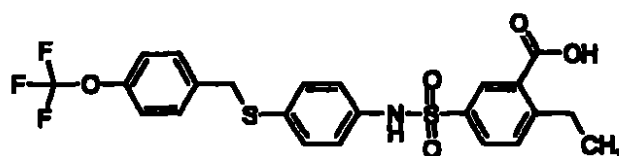
EXAMPLE 229: 5-[2-(4-tert-Butyl-phenyl)-benzoxazol-5-ylsulfamoyl]-2-ethyl-benzoic acid



84% yield. MS: 479.4 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.17 (t, 3H), 1.37 (s, 9H), 3.00 (q, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 8.11 (m, 2H), 8.29 (d, 1H).

5

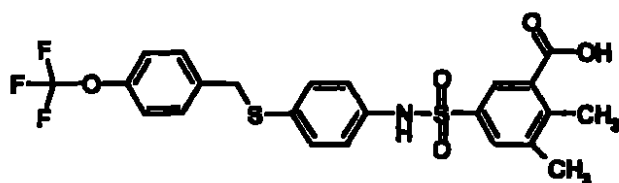
EXAMPLE 230: 2-Ethyl-5-[4-(4-trifluoromethoxybenzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid



67% yield. MS: 510.3 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.20 (t, 3H), 2.97 (q, 2H), 4.03 (s, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.06 (d, 1H).

10

EXAMPLE 231: 2,3-Dimethyl-5-[4-(4-trifluoromethoxybenzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid

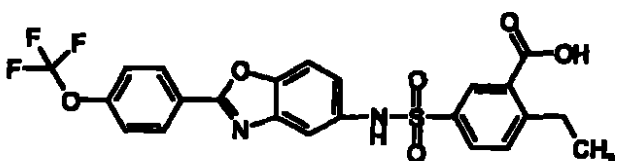


15

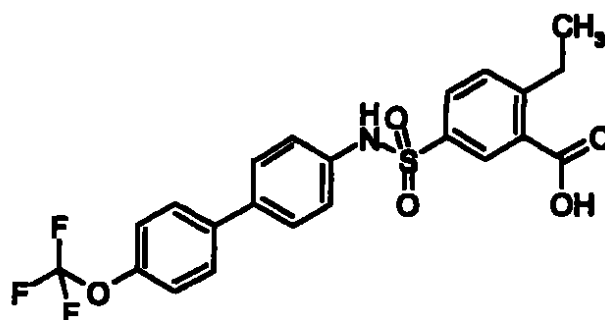
49% yield. MS: 510.2 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.32 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 6.89 (m, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.82 (t, 1H), 7.86 (d, 1H).

EXAMPLE 232: 2-Ethyl-5-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-benzoxazol-5-ylsulfamoyl]-benzoic acid

20

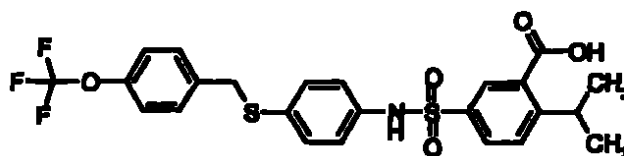


77% yield. MS: 507.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.17 (t, 3H), 2.97 (q, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.54 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.29 (m, 2H).

EXAMPLE 233: 2-Ethyl-5-[4'-(trifluoromethoxy)biophenyl-4-sulfamoyl]-benzoic acid

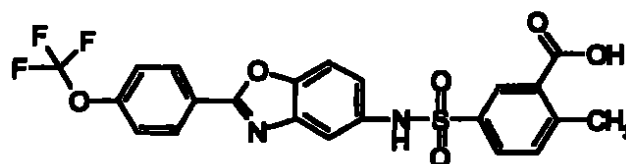
82% yield. MS: 464.2 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.19 (t, 3H), 3.0 (q, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 8.27 (d, 1H).

5

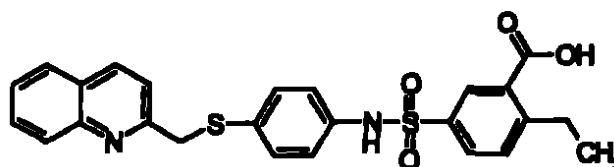
EXAMPLE 234: 2-Isopropyl-5-[4-(4-(trifluoromethoxy)benzylsulfanyl)phenylsulfamoyl]-benzoic acid

71% yield. MS: 524.2 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.23 (d, 6H), 3.75 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 8.01 (d, 1H).

10

EXAMPLE 235: 2-Methyl-5-[2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-benzoxazol-5-sulfamoyl]-benzoic acid

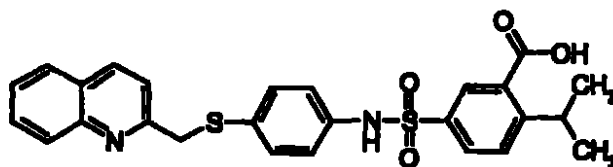
15 71% yield. MS: 493.2 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.58 (s, 3H), 7.16 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.48 (s, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.31 (d, 2H).

EXAMPLE 236: 2-Ethyl-5-[4-(quinolin-2-ylmethylsulfanyl)phenylsulfamoyl]-benzoic acid

26

100% yield. MS: 479.4 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.20 (t, 3H), 3.03 (q, 2H), 4.5 (d, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.78 (c, 2H), 7.83 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.94 (d, 1H).

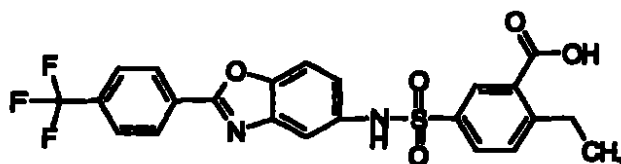
5 **EXAMPLE 237: 2-(propyl-5-[4-(quinolin-2-ylmethanesulfonyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid**



98% yield. MS: 493.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.23 (d, 6H), 3.82 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.11, (c 2H), 8.25 (d, 1H), 8.92 (d, 1H).

10

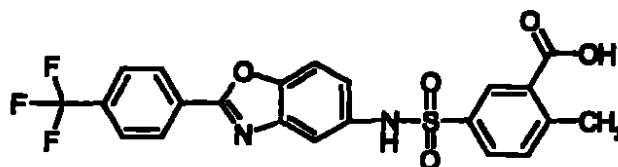
EXAMPLE 238: 2-Ethyl-5-[2-(4-(trifluoromethyl)-phenyl)-benzoxazol-5-ylsulfamoyl]-benzoic acid



85% yield. MS: 491.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.17 (t, 3H), 3.00 (q, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.87 (d, 2H), 8.23 (d, 1H), 8.37 (d, 2H).

15

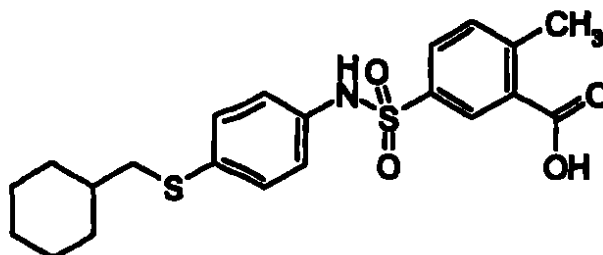
EXAMPLE 239: 2-Methyl-5-[2-(4-(trifluoromethyl)-phenyl)-benzoxazol-5-ylsulfamoyl]-benzoic acid



82% yield. MS: 477.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.58 (s, 3H), 7.18 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.38 (d, 2H).

20

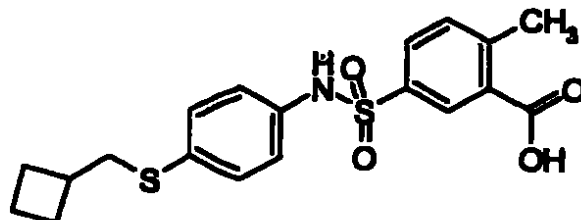
25 **EXAMPLE 240: 5-[4-(Cyclohexylmethanesulfonyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid**



74% yield. MS: 418.0 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.95 (c, 2H), 1.19 (c, 3H), 1.40 (c, 1H), 1.67 (c, 3H), 1.83 (c, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.72 (d, 2H), 7.00 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.27 (d, 1H).

5

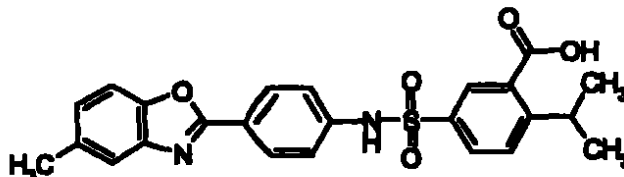
EXAMPLE 241: 5-[4-(cyclobutylmethyl)thiophenyl]-2-methylbenzoic acid sulfonamide



83% yield. MS: 390 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.70 (c, 2H), 1.85 (c, 2H), 2.06 (c, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.93 (d, 2H), 6.99 (m, 2), 7.20 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.47 (d, 1H).

10

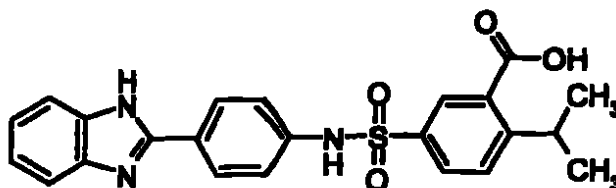
EXAMPLE 242: 2-isopropyl-5-[4-(5-methyl-benzoxazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid



89% yield. MS: 451.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.21 (d, 6H), 2.46 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.07 (d, 2H), 8.21 (d, 1H).

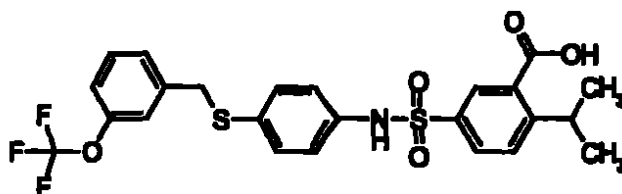
15

EXAMPLE 243: 5-[4-(1H-Benzimidazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-2-isopropylbenzoic acid



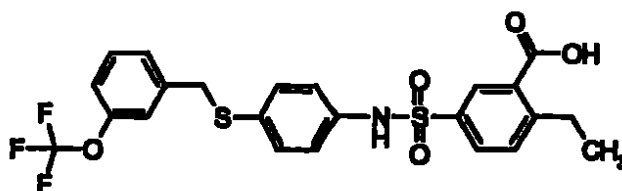
94% yield. MS: 436.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.22 (d, 6H), 3.81 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.61 (c, 3H), 7.77 (c, 2H), 8.00 (c, 3H), 8.23 (d, 1H).

EXAMPLE 244: 2-isopropyl-5-[4-(3-trifluoromethoxy-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid



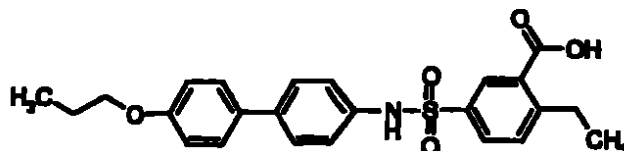
91% yield. MS: 524.3 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.23 (d, 6H), 3.82 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.08 (c, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.11 (d, 1H).

EXAMPLE 245: 2-Ethyl-5-[4-(3-trifluoromethoxy-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid



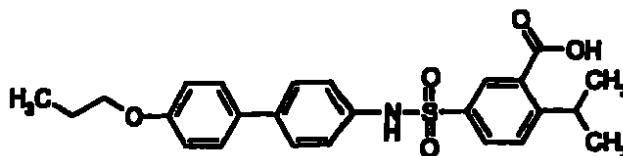
72% yield. MS: 510.1 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.20 (t, 3H), 3.03 (q, 2H), 4.04 (s, 2H), 6.88 (m, 2H), 7.08 (c, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.73 (m, 1H), 8.24 (d, 1H).

EXAMPLE 246: 2-Ethyl-5-(4'-propoxy-biphenyl-4-ylsulfamoyl)-benzoic acid



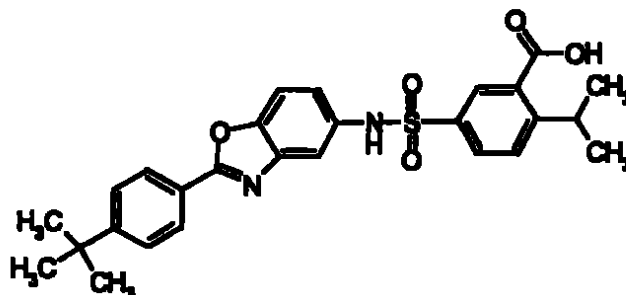
82% yield. MS: 436.3 (M-1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.04 (t, 3H), 1.18 (t, 3H), 1.79 (m, 2H), 3.02 (q, 2H), 3.94 (t, 2H), 6.92 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.43 (c, 5H), 7.76 (m, 1H), 8.26 (d, 1H).

EXAMPLE 247: 2-isopropyl-5-(4'-propoxy-biphenyl-4-ylsulfamoyl)-benzoic acid



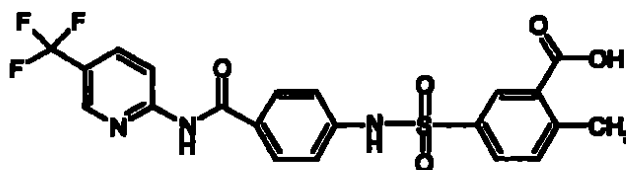
93% yield. MS: 452.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.04 (t, 3H), 1.22 (d, 6H), 1.79 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.44 (c, 4H), 7.57 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.13 (d, 1H).

5 **EXAMPLE 248: 5-[2-(4-*tert*-Butyl-phenyl)-benzoxazol-5-ylsulfamoyl]-2-isopropyl-benzoic acid**



93% yield. MS: 493.4 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.20 (d, 6H), 1.37 (s, 9H), 3.80 (c, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.54 (t, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.78 (m, 1H), 8.11 (m, 3H).

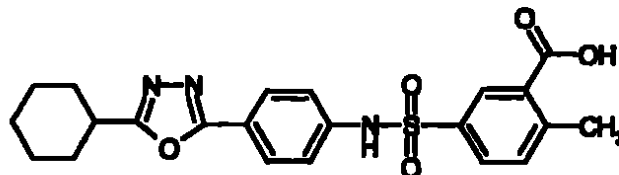
10 **EXAMPLE 249: 2-Methyl-5-[4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-ylcarbonyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid**



2% yield (material lost). MS: 478.0 (M-1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.49 (s, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.67 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 8.05 (m, 2H).

15

EXAMPLE 250: 5-[4-(5-Cyclohexyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid



86% yield. MS: 442.0 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.15-1.4 (c, 3H), 1.49-1.7 (c, 3H), 1.76 (c, 2H), 2.02 (c, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.86 (c, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.73 (m, 3H), 8.39 (d, 1H).

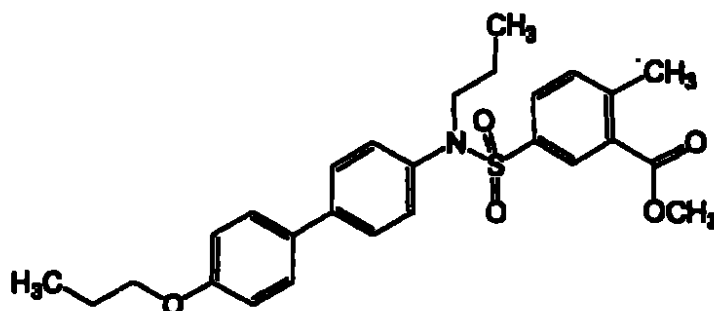
20

Ex.	Chemical Structure	Chemical Name	Data
-----	--------------------	---------------	------

Ex.	Chemical Structure	Chemical Name	Data
251		2-Methyl-5-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-ylmethyl)-benzofuran-5-ylsulfamoyl]-benzoic acid	85% yield. MS: 503.2 (M+1)
252		2-Ethyl-5-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-ylmethyl)-benzofuran-5-ylsulfamoyl]-benzoic acid	91% yield. MS: 517.2 (M+1)
253		2-isopropyl-5-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-benzoxazol-5-ylsulfamoyl]-benzoic acid	70% yield. MS: 521.4 (M+1)
254		2-Ethyl-5-[4-(2-trifluoromethoxy-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid	50% yield. MS: 511.0 (M+1)

Ex.	Chemical Structure	Chemical Name	Data
255		5-[4-(5-Cyclohexyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid	84% yield. MS: 442.0 (M+1)
256		2-Methyl-5-[(4'-propoxy-biphenyl-4-yl)-propyl-sulfamoyl]-benzoic acid	75% yield. MS: 468.1 (M+1)
257		2-Isopropyl-5-[propyl-(4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yl)-sulfamoyl]-benzoic acid	75% yield. MS: 522.2 (M+1)
258		2-Methyl-5-[4-(4-trifluoromethoxy-benzyloxy)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid	95% yield. MS: 480.8 (M+1)

EXAMPLE 259: 2-Methyl-5-[(4'-propoxy-biphenyl-4-yl)-propyl-sulfamoyl]-benzoic acid methyl ester

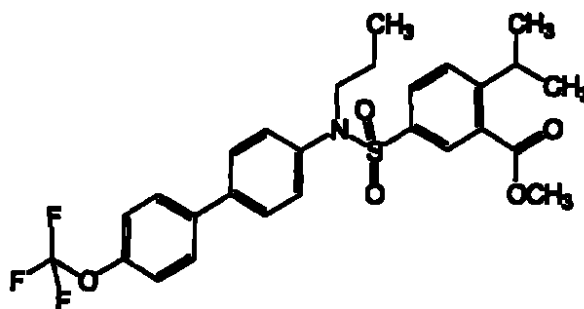


A mixture of 5-[(4'-hydroxy-biphenyl-4-yl)-propyl-sulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid methyl ester (100 mg, 0.25 mmol), 1-iodopropane (36.7 μ l, 0.38 mmol) and potassium carbonate (52 mg, 38 mmol) in 5 ml acetone was heated at 55°C under nitrogen overnight. Additional 1-iodopropane was added (35.7 μ l, 0.38 mmol) and the mixture was heated at 55°C under nitrogen overnight. The reaction mixture was then cooled to room temperature and diluted with 40 ml ethyl acetate. The ethyl acetate solution was washed sequentially with 30 ml water and 30 ml brine, dried (anhydrous sodium sulfate) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative thick layer chromatography (silica gel), eluting with 3:1 toluene/ethyl acetate to yield the title compound as an off-white solid (21 mg, 17% yield) along with 5-[(4'-hydroxy-biphenyl-4-yl)-propyl-sulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid methyl ester (64 mg, 58% yield).

MS: 462.2 (M+1) 2-Methyl-5-[(4'-propoxy-biphenyl-4-yl)-propyl-sulfamoyl]-benzoic acid methyl ester

MS: 440.1 (M+1) 5-[(4'-hydroxy-biphenyl-4-yl)-propyl-sulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid methyl ester

EXAMPLE 260: 2-isopropyl-5-[4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yl]-sulfamoyl-benzoic acid methyl ester



The title compound was prepared using a procedure analogous to that of EXAMPLE 257 but using 2-isopropyl-5-[4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yl]-sulfamoyl-benzoic acid methyl ester in place of 5-[(4'-hydroxy-biphenyl-4-yl)-propyl-sulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid methyl ester. 80% yield. MS: 564.2 (M+1).

EXAMPLE 261: 4-(5-Methyl-benzoxazol-2-yl)-phenylamine

A mixture of 2-amino-p-cresol (1.5 g, 12 mmol), 4-aminobenzic acid (1.67 g, 12 mmol) and 40 g polyphosphoric acid was heated at 180° C under nitrogen for 6 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and 300 ml water was added to the viscous liquid. The solid that precipitated was collected by filtration and dissolved in 200 ml ethyl acetate. The ethyl acetate solution was washed sequentially with 100 ml saturated aqueous sodium bicarbonate solution, 100 ml water and 100 ml brine, dried (anhydrous sodium sulfate) and concentrated under reduced pressure to yield the title compound as an off-white solid (2.43 g, 89% yield). MS: 225.0 (M+1)

The title compounds of EXAMPLES 262-268 were prepared using procedures analogous to that of EXAMPLE 261 from appropriate starting materials.

Ex.	Chemical Name	Data
262	4-Benzoxazol-2-yl-phenylamine	85% yield. MS: 211.1 (M+1)
263	4-(5-Phenyl-benzoxazol-2-yl)-phenylamine	92% yield. MS: 287.2 (M+1)
264	4-(5-Chloro-benzoxazol-2-yl)-phenylamine	77% yield. MS: 245.1 (M+1)
265	4-Benzothiazol-2-yl-phenylamine	59% yield. MS: 227.2 (M+1)
266	4-(1H-Benzimidazol-2-yl)-phenylamine	79% yield. MS: 210.2 (M+1)
267	3-(5-Methyl-benzoxazol-2-yl)-phenylamine	83% yield. MS: 226.1 (M+1)
268	3-Benzothiazol-2-yl-phenylamine	39% yield. MS: 227.1 (M+1)

EXAMPLE 269 4-(4-Trifluoromethyl-benzoyloxy)-phenylamine

To a solution of p-aminophenol (0.200 g, 1.83 mmol), 4-trifluoromethylbenzyl alcohol (0.26 ml, 1.83 mmol) and triphenylphosphine (0.529 g, 2.02 mmol) in 5 ml anhydrous tetrahydrofuran was added diethyl azodicarboxylate (0.318 ml, 2.02 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature under nitrogen. It was then diluted with 70 ml ethyl acetate and the resulting solution was washed sequentially with 50 ml saturated aqueous sodium bicarbonate solution, 50 ml water and 50 ml brine, dried (anhydrous sodium sulfate) and concentrated under reduced pressure. The solid residue was purified

by flash column chromatography (silica gel, 15 g), eluting with 8:2 hexane/ethyl acetate to yield the title compound as an off-white solid (0.272 g, 55% yield). MS: 284.1 (M+1)

5 The title compounds of EXAMPLES 270-276 were prepared using procedures analogous to that of EXAMPLE 269 from appropriate starting materials.

Ex.	Chemical Name	Data
270	4-(3,5-Dimethyl-benzoyloxy)-phenylamine	21% yield. MS: 228.3 (M+1)
271	4-(4-Butoxy-benzoyloxy)-phenylamine	19% yield. MS: 272.4 (M+1)
272	4-(2-Chloro-4-fluoro-benzoyloxy)-phenylamine	27% yield. MS: 262.2 (M+1)
273	4-(2,3-Difluoro-benzoyloxy)-phenylamine	29% yield. MS: 236.2 (M+1)
274	4-(3,5-Difluoro-benzoyloxy)-phenylamine	19% yield. MS: 236.2 (M+1)
275	4-(3,4-Difluoro-benzoyloxy)-phenylamine	29% yield. MS: 236.2 (M+1)
276	4-(4-Trifluoromethoxy-benzoyloxy)-phenylamine	26% yield. MS: 284.2 (M+1)

EXAMPLE 277 4-(4-Trifluoromethyl-benzoylsulfamyl)-phenylamine

10 Sodium hydride [0.153 g (50% in mineral oil), 3.2 mmol] was added to a solution of 4-aminothiophenol (0.20 g, 1.6 mmol) in 5 ml anhydrous tetrahydrofuran. The resulting mixture was stirred at room temperature under nitrogen for 15 min, then 4-trifluoromethylbenzyl chloride (0.236 ml, 1.6 mmol) was added. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature under nitrogen. Water (80 ml) was then added and the resulting mixture was extracted with 2 X 50 ml ethyl acetate. The combined ethyl acetate extracts were washed sequentially with 80 ml saturated aqueous sodium bicarbonate solution, 60 ml water and 80 ml brine, dried (anhydrous sodium sulfate) and concentrated under reduced pressure. The solid residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 15 g), eluting with 85:15 hexane/ethyl acetate to yield the title compound as an off-white solid (0.318 g, 70% yield). MS: 284.1 (M+1)

15

20

The title compounds of EXAMPLE 278-304 were prepared using procedures analogous to that of EXAMPLE 277 from appropriate starting materials.

Ex.	Chemical Name	Data
278	3-(4-Trifluoromethyl-benzylsulfanyl)-phenylamine	66% yield. MS: 284.1 (M+1)
279	4-(3-Trifluoromethyl-benzylsulfanyl)-phenylamine	58% yield. MS: 284.1 (M+1)
280	4-(4-t-Butyl-benzylsulfanyl)-phenylamine	42% yield. MS: 272.2 (M+1)
281	4-(4-Isopropyl-benzylsulfanyl)-phenylamine	56% yield. MS: 258.2 (M+1)
282	4-(4-Trifluoromethoxy-benzylsulfanyl)-phenylamine	46% yield. MS: 300.1 (M+1)
283	4-(4-Chloro-benzylsulfanyl)-phenylamine	45% yield. 250.1 (M+1)
284	4-(4-Ethyl-benzylsulfanyl)-phenylamine	45% yield. MS: 244.1 (M+1)
285	4-(4-Phenyl-benzylsulfanyl)-phenylamine	21% yield. MS: 282.1 (M+1)
286	4-(3-Phenoxy-benzylsulfanyl)-phenylamine	60% yield. MS: 306.1 (M+1)
287	4-[2-(4-Chloro-phenyl)-thiazol-4-ylmethylsulfanyl]-phenylamine	25% yield. MS: 333.1 (M+1)
288	4-(Quinoln-2-ylmethylsulfanyl)-phenylamine	63% yield. MS: 267.1 (M+1)
289	4-(5-Phenyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethylsulfanyl)-phenylamine	46% yield. MS: 284.2 (M+1)
290	4-(Naphthalen-2-ylmethylsulfanyl)-phenylamine	63% yield. MS: 266.3 (M+1)
291	4-(4-Fluoro-benzylsulfanyl)-phenylamine	41% yield. MS: 234.3 (M+1)
292	4-(3,4-Difluoro-benzylsulfanyl)-phenylamine	66% yield. MS: 262.2 (M+1)
293	4-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylsulfanyl)-phenylamine	45% yield. MS: 352.2 (M+1)
294	4-(3-Trifluoromethyl-benzylsulfanyl)-phenylamine	22% yield. MS: 284.3 (M+1)
295	4-(3,4-Dimethyl-benzylsulfanyl)-phenylamine	84% yield. MS: 244.3 (M+1)
296	4-(2,4-Bis-trifluoromethyl-benzylsulfanyl)-phenylamine	39% yield. MS: 251.3 (M+1)

Ex.	Chemical Name	Data
297	4-(2-Chloro-4-fluoro-benzylsulfanyl)-phenylamine	85% yield. MS: 288.2 (M+1)
298	4-(5,6-Difluoro-benzothiazol-2-ylmethylsulfanyl)-phenylamine	22% yield. MS: 309.2 (M+1)
299	4-(5-Fluoro-benzothiazol-2-ylmethylsulfanyl)-phenylamine	38% yield. MS: 291.1 (M+1)
300	4-(5,7-Difluoro-benzothiazol-2-ylmethylsulfanyl)-phenylamine	36% yield. MS: 309.0 (M+1)
301	4-(5-Trifluoromethyl-benzothiazol-2-ylmethylsulfanyl)-phenylamine	17% yield. MS: 341.2 (M+1)
302	4-(3-Trifluoromethoxy-benzylsulfanyl)-phenylamine	39% yield. MS: 300.1 (M+1)
303	4-(4-Cyclohexylmethylsulfanyl)-phenylamine	49% yield. MS: 222.1 (M+1)
304	4-(2-trifluoromethoxy-benzylsulfanyl)-phenylamine	43% yield. MS: 300.3 (M+1)

EXAMPLE 305 4-(3,5-Dimethyl-benzylsulfanyl)-nitrobenzene

To a solution of 4-nitrothiophenol (0.400 g, 2.57 mmol), 3,5-dimethylbenzyl alcohol (0.38 ml, 2.57 mmol) and triphenylphosphine (0.743 g, 2.84 mmol) in 10 ml anhydrous tetrahydrofuran was added diethyl azodicarboxylate (0.446 ml, 2.84 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature under nitrogen. It was then diluted with 90 ml ethyl acetate and the resulting solution was washed sequentially with 70 ml saturated aqueous sodium bicarbonate solution, 70 ml water and 70 ml brine, dried (anhydrous sodium sulfate) and concentrated under reduced pressure. The solid residue was triturated with 95:5 hexane/ethyl acetate (20 ml) and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (silica gel, 15 g), eluting with 95:5 hexane/ethyl acetate to yield title compound as a yellow solid (0.35 g, 50% yield). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 2.30 (s, 6H), 4.18 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.0 (s, 2H), 7.33 (d, 2H), 8.10 (d, 2H).

15

The title compounds of EXAMPLE 306-309 were prepared using procedures analogous to that of EXAMPLE 305 from appropriate starting materials.

EXAMPLE 306 4-(4-Butoxy-benzylsulfanyl)-nitrobenzene

20 26% yield. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 0.97 (t, 3H), 1.4-1.53 (q, 2H), 1.7-1.8 (q, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.2 (s, 2H), 6.85 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 8.1 (d, 2H).

EXAMPLE 307 4-(2,3-Difluoro-benzylsulfanyl)-nitrobenzene

55% yield. ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl): δ4.28 (s, 2H), 7.0-7.16 (c, 3H), 7.37 (d, 2H), 8.13 (d, 2H).

5

EXAMPLE 308 4-(3,5-Difluoro-benzylsulfanyl)-nitrobenzene

33% yield. ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl): δ4.20 (s, 2H), 6.73 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 8.12 (m, 2H).

EXAMPLE 309 4-(4-Trifluoromethylsulfanyl-benzylsulfanyl)-nitrobenzene

55% yield. MS: 344.1 (M+1).

The title compounds of EXAMPLE 310-312 were prepared using procedures analogous to that of EXAMPLE 305 from appropriate starting materials but using 4-nitrophenol or 3-nitrophenol in place of 4-nitrothiophenol.

15

EXAMPLE 310 4-[2-(4-Nitro-phenoxy)-ethyl]-2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-thiazole

78% yield. MS: 411.1 (M+1)

EXAMPLE 311 4-[2-(4-Nitro-phenoxy)-ethyl]-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole

70% yield. MS: 395.1 (M+1)

20

EXAMPLE 312 3-(4-trifluoromethylbenzyloxy)-nitrobenzene

22% yield. MS: 298.1 (M+1)

25

EXAMPLE 313 4-(4-tert-butylphenoxy)nitrobenzene

Sodium hydride [0.16 g (50% in mineral oil), 3.33 mmol] was added to a solution of 4-tert-butylphenol (0.6 g, 3.33 mmol) in 6 ml dimethylformamide at room temperature. After 15 min 1-chloro-4-nitrobenzene (0.262 g, 1.66 mmol) was added and the reaction mixture was heated at 80 °C overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with 50 ml ethyl acetate. The ethyl acetate solution was washed sequentially with 3 X 40 ml water and 40 ml brine, dried (anhydrous sodium sulfate) and concentrated under reduced pressure. The crude product (0.9 g) was purified by flash column chromatography (15 g silica gel), eluting with 98:2 hexane/ethyl acetate to yield the title compound as a yellowish solid (0.499 g, quantitative yield).

30

35

¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl): δ1.35 (s, 9H), 7.0 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 8.19 (d, 2H).

EXAMPLE 314 4-(3,5-Dimethyl-benzylsulfanyl)-phenylamine

A mixture of 4-(3,5-dimethyl-benzylsulfanyl)-nitrobenzene (0.35 g, 1.28 mmol) calcium chloride (0.071 g, 0.84 mmol) and iron powder (-325 mesh) (0.573 g, 10.3 mmol) in 4 ml water and 17 ml ethanol was heated at reflux under nitrogen for 4.5 h. The reaction mixture was then cooled to room temperature, filtered through Celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residual oil was purified by column chromatography, eluting with 9:1 hexane/ethyl acetate to yield the title compound as a yellowish oil (0.29 g, 91% yield). MS: 244.3 (M+1)

The title compounds of EXAMPLE 315-327 were prepared using procedures analogous to that of EXAMPLE 314 from appropriate starting materials.

EXAMPLE 315 4-(4-Butoxy-benzylsulfanyl)-phenylamine

80% yield. ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl): 8.08 (m, 3H), 1.4-1.52 (c, 2H), 1.7-1.8 (c, 2H), 3.85-3.98 (m, 4H), 6.57 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.13 (d, 2H).

Ex.	Chemical Name	Data
316	4-(2,3-Difluoro-benzylsulfanyl)-phenylamine	91% yield. MS: 252.2 (M+1)
317	4-(3,5-Difluoro-benzylsulfanyl)-phenylamine	84% yield. MS: 252.2 (M+1)
318	4-(4-Trifluoromethylsulfanyl-benzylsulfanyl)-phenylamine	88% yield. MS: 316.1 (M+1)
319	4'-Propoxy-biphenyl-4-ylamine	55% yield. MS: 228.3 (M+1)
320	4-(5-Cyclohexyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-phenylamine	29% yield. MS: 244.2 (M+1)
321	2-(4-tert-Butyl-phenyl)-benzoxazol-5-ylamine	97% yield. MS: 287.3 (M+1)
322	2-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-benzoxazol-5-ylamine	99% yield. MS: 295.3 (M+1)
323	2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-benzoxazol-5-ylamine	90% yield. MS (279.3 (M+1)
324	4-[2-[2-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-thiazol-4-yl]-ethoxy]-phenylamine	90% yield. MS: 361.2 (M+1)
325	4-[2-[2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-4-yl]-ethoxy]-phenylamine	70% yield. MS:365.2 (M+1)

Ex.	Chemical Name	Data
326	4-(4-tert-Butyl-phenoxy)-phenylamine	80% yield. MS: 242.4 (M+1)
327	3-(4-trifluoromethylbenzyloxy)-phenylamine	77% yield. MS: 286.1 (M+1)

EXAMPLE 326 4'-Trifluoromethoxy-biophenyl-4-ylamine

A mixture of 4-trifluoromethoxybenzeneboronic acid (300 mg, 1.46 mmol), p-bromoaniline (100 mg, 0.58 mmol), dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloromethane adduct (24 mg, 0.029 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (16 mg, 0.029 mmol) and potassium carbonate (0.58 ml of a 2M aqueous solution, 1.16 mmol) in 5 ml 1,4-dioxane was heated at reflux under nitrogen for 20 hr. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with 40 ml water and extracted with 2 X 40 ml ethyl acetate. The combined ethyl acetate extracts were washed with 40 ml brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (silica gel, 15 g), eluting with 10:1 hexane/ethyl acetate to yield the title compound as a tan solid (70 mg, 48% yield). MS: 254.1 (M+1)

EXAMPLE 329 2-Cyclohexyl-5-(4-nitro-phenyl)-1,3,4-oxadiazole

A mixture of 5-(4-nitro-phenyl)-1H-tetrazole (0.5 g, 2.62 mmol) and cyclohexane carbonyl chloride (0.35 ml, 2.62 mmol) in 3 ml anhydrous pyridine was stirred at room temperature under nitrogen for 20 min, then heated to 60° C for 1 hr and finally heated to 100° C for 2 h. The reaction mixture was cooled to room temperature then poured onto ice (30 g) and the aqueous mixture was extracted with 30 ml ethyl acetate. The ethyl acetate solution was washed sequentially with 30 ml water, 30 ml 1N aqueous hydrochloric acid solution and 30 ml brine, dried (anhydrous sodium sulfate) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (silica gel, 40 g), eluting with 4:1 hexane/ethyl acetate to yield the title compound as a yellowish solid (0.5 g, 100% yield). MS: 274.2 (M+1)

EXAMPLE 330 4-Nitro-4'-propoxybiphenyl

To a solution of 4-hydroxy-4'-nitrobiphenyl in 5 ml acetone was added potassium carbonate (240 mg, 1.74 mmol) and 1-iodopropane (0.17 ml, 1.74 mmol). The reaction mixture was heated at reflux for 24 h. Additional potassium carbonate (240 mg, 1.74 mmol) and 1-iodopropane (0.17 ml, 1.74 mmol) was added and the reaction mixture was heated at reflux for 24 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with 30 ml ethyl

acetate. The ethyl acetate solution was washed sequentially with 25 ml water and 25 ml brine, dried (anhydrous sodium sulfate) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (silica gel), eluting with 14:1 hexane/ethyl acetate to yield the title compound (0.287 g, 80% yield) MS: 258.3 (M-1)

5

EXAMPLE 331 2-(4-tert-Butyl-phenyl)-5-nitro-benzoxazole

4-tert-Butyl-N-(2-hydroxy-5-nitro-phenyl)-benzamide

4-Dimethylaminopyridine (2.62 g, 21.4 mmol) was added portionwise with stirring to a solution of 4-tert-butylbenzoyl chloride (3.8 ml, 19.5 mmol) and 2-amino-4-nitrophenol (3.0 g, 19.5 mmol) in 60 ml methylene chloride. The resulting solution was stirred overnight at room temperature. The reaction solution was diluted with 60 ml methylene chloride and washed with 3 X 50 ml water. The methylene chloride solution was separated, filtered to remove precipitated solid, dried (anhydrous sodium sulfate) and concentrated to dryness under reduced pressure to yield the title compound as a brownish solid (5.01 g, 82% yield).

15 **2-(4-tert-Butyl-phenyl)-5-nitro-benzoxazole**

Diethyl azodicarboxylate (0.275 ml, 1.75 mmol) was added dropwise with stirring to a solution of 4-tert-butyl-N-(2-hydroxy-5-nitro-phenyl)-benzamide (0.5 g, 1.59 mmol) and triphenylphosphine (0.458 g, 1.75 mmol) in 15 ml anhydrous tetrahydrofuran. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature, then diluted with 75 ml ethyl acetate.

20 The ethyl acetate solution was washed sequentially with 50 ml water and 50 ml brine, dried (anhydrous sodium sulfate) and concentrated to dryness under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (40 g silica gel), eluting with 9:1 hexane/ethyl acetate to yield a yellowish solid (0.305 g), which was further purified by column chromatography (15 g silica gel), eluting with 95:5 hexane/ethyl acetate, to yield the title compound as a yellowish solid (0.125 g, 27% yield). MS: 297.3 (M+1)

25

The title compounds of EXAMPLE 332-333 were prepared using procedures analogous to that of EXAMPLE 331 from appropriate starting materials.

30 **EXAMPLE 332 2-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-5-nitro-benzoxazole**

4-Trifluoromethoxy-N-(2-hydroxy-5-nitro-phenyl)-benzamide

100 % yield

2-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-5-nitro-benzoxazole

35 68% yield. MS: 328.2 (M+1)

EXAMPLE 333 2-(4-Trifluoromethoxy-phenyl)-5-nitro-benzoxazole

40 **4-Trifluoromethoxy-N-(2-hydroxy-5-nitro-phenyl)-benzamide**

83% yield

2-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-5-nitro-benzoxazole

83% yield. MS: 309.3 (M+1).

5 EXAMPLE 334 5-Chlorosulfonyl-2-methyl-benzoic acid

A mixture of o-toluic acid (15 g, 0.11 mol) and chlorosulfonic acid (30 ml) was heated at 100 °C under nitrogen for 2.5 h. The reaction mixture was then poured onto ice (500 ml) and the resulting precipitate was filtered, yielding the title compound as an off-white solid (20 g, 78% yield). MP 151-155 °C.

10

The title compounds of EXAMPLE 335-337 were prepared using a procedure analogous to that of EXAMPLE 334 from appropriate starting materials.

EXAMPLE 335 3-Chlorosulfonyl-2,6-dimethyl-benzoic acid

15 28% yield. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.44 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 7.41 (d, 1H), 8.02 (d, 1H).

EXAMPLE 336 5-Chlorosulfonyl-2,3-dimethyl-benzoic acid

77% yield. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.49 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H).

20 EXAMPLE 337 5-Chlorosulfonyl-2-ethyl-benzoic acid

76% yield. MS: 247.0 (M-1).

EXAMPLE 338 5-Chlorosulfonyl-2-methyl-benzoic acid methyl ester

25 Chlorosulfonic acid (108.2 ml) was carefully added over 1 min with stirring under nitrogen to 2-methyl-benzoic acid methyl ester (55.9 ml, 0.4 mol). The reaction mixture was placed in an oil bath preheated to 100 °C for 15 min, then poured onto ice (1000 ml). The resulting precipitate was filtered and dissolved in ethyl acetate (400 ml). The ethyl acetate solution was washed sequentially with 10X 300 ml saturated aqueous sodium bicarbonate, 300 ml water and 300 ml brine, dried (anhydrous sodium sulfate) and concentrated under reduced
30 pressure to yield the title compound as a yellowish oil (37.3 g, 37% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, 2.74 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.52 (d, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.58 (d, 1H).

The title compounds of EXAMPLE 339-343 were prepared using procedures analogous to that of EXAMPLE 338 from appropriate starting materials.

35

EXAMPLE 339 5-Chlorosulfonyl-2-ethyl-benzoic acid methyl ester

42% yield. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.29 (t, 3H), 3.11 (q, 2H), 3.98 (s, 3H), 7.54 (d, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.53 (d, 1H).

EXAMPLE 340 5-Chlorosulfonyl-2-isopropyl-benzoic acid methyl ester

5 47% yield. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.3 (d, 6H), 3.87 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 7.87 (d, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.41 (d, 1H).

EXAMPLE 341 5-Chlorosulfonyl-2,3-dimethyl-benzoic acid methyl ester

10 41% yield. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.45 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.92 (d, 1H), 8.31 (d, 1H).

EXAMPLE 342 5-Chlorosulfonyl-2-ethoxy-benzoic acid ethyl ester

15 10% yield. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (t, 3H), 1.52 (t, 3H), 4.24 (q, 2H), 4.40 (q, 2H), 7.10 (d, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.43 (d, 1H).

EXAMPLE 343 5-Chlorosulfonyl-2-methylsulfonyl-benzoic acid methyl ester

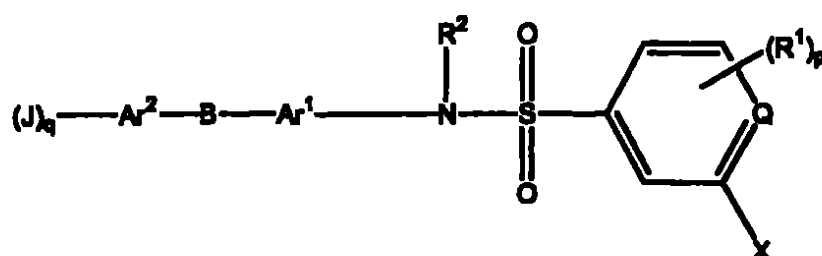
58% yield. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.55 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.47 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.84 (d, 1H).

20 Throughout this application, various publications are referenced. The disclosures of these publications in their entireties are hereby incorporated by reference into this application for all purposes.

25 It will be apparent to those skilled in the art that various modifications and variations can be made in the present invention without departing from the scope or spirit of the invention. Other embodiments of the invention will be apparent to those skilled in the art from consideration of the specification and practice of the invention disclosed herein. It is intended that the specification and examples be considered as exemplary only, with a true scope and spirit of the invention being indicated by the following claims.

What is claimed is:

1. A compound having a Formula I



5

Formula I

or a prodrug of said compound or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug, wherein

Q is carbon;

10 each R^1 is independently hydrogen, halo, (C_1-C_6) alkyl optionally substituted with one or more halo or with (C_1-C_2) alkoxy, (C_1-C_6) alkoxy optionally substituted with one to eleven halo, (C_1-C_6) alkylthio optionally substituted with one or more halo, or R^1 in conjunction with the two adjacent carbon atoms forms a C_5-C_6 fused fully saturated, partially unsaturated or fully unsaturated five or six membered carbocyclic ring wherein each carbon in the carbon

15 R^2 is hydrogen or (C_1-C_6) alkyl optionally substituted with C_1-C_2 alkoxy;

X is $-COOR^4$, $-O-(CR^3_2)-COOR^4$, $-S-(CR^3_2)-COOR^4$, $-CH_2-(CR^3_w)-COOR^4$, 1H-tetrazol-5-yl-E- or thiazolidinedione-5-yl-G; wherein w is 0, 1 or 2; E is $(CH_2)_r$ and r is 0, 1, 2 or 3, and G is $(CH_2)_s$ or methyldene and s is 0 or 1;

20 each R^3 is independently hydrogen, (C_1-C_4) alkyl optionally substituted with one to nine halo or with (C_1-C_2) alkoxy optionally substituted with one or more halo, or R^3 and the carbon to which it is attached form a 3, 4, 5, or 6 membered carbocyclic ring;

R^4 is H, (C_1-C_4) alkyl; benzyl or p-nitrobenzyl;

25 each R^5 is independently hydrogen, (C_1-C_4) alkyl optionally substituted with one to nine halo or with (C_1-C_2) alkoxy, (C_1-C_4) alkoxy optionally substituted with one to nine halo, (C_1-C_4) alkylthio optionally substituted with one to nine halo or with (C_1-C_2) alkoxy, or R^5 and the carbon to which it is attached form a 3, 4, 5, or 6 membered carbocyclic ring wherein any carbon of a 5- or 6-membered ring may be replaced by an oxygen atom;

30 Ar^1 is phenyl or phenyl fused to a member selected from thiazolyl, furanyl, oxazolyl, pyridine, pyrimidine, phenyl, or thienyl, wherein Ar^1 is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with: halo, (C_1-C_2) alkyl optionally substituted with one to nine halo or (C_1-C_2) alkoxy optionally substituted with one to nine halo or (C_1-C_2) alkylthio optionally substituted with one to nine halo;

B is a bond, CO, (CY₂)_n, CYOH, CY=CY, -L-(CY₂)_n, -(CY₂)_n-L-, -L-(CY₂)_n-L-, NY-OC-CONY-, -SO₂NY-, NY-SO₂-, wherein each L is independently O, S, SO, or SO₂, each Y is independently hydrogen or (C₁-C₃) alkyl, and n is 0, 1, 2 or 3;

- Ar² is a bond, phenyl, phenoxybenzyl, phenoxyphenyl, benzyloxyphenyl, benzyloxybenzyl, pyrimidinyl, pyridinyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl or phenyl fused to a ring selected from the group consisting of: phenyl, pyrimidinyl, thienyl, furanyl, pyrrolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, and imidazolyl;

- each J is independently hydrogen, hydroxy, halo, (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one to eleven halo, (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted with one to eleven halo, (C₁-C₆)alkylthio optionally substituted with one to eleven halo, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₃-C₇)cycloalkoxy, (C₃-C₇)cycloalkylthio, or phenyl optionally substituted with one to four substituents from the group consisting of: halo, (C₁-C₃)alkyl optionally substituted with one to five halo, (C₁-C₃)alkoxy optionally substituted with one to five halo, (C₁-C₃)alkylthio optionally substituted with one to five halo;

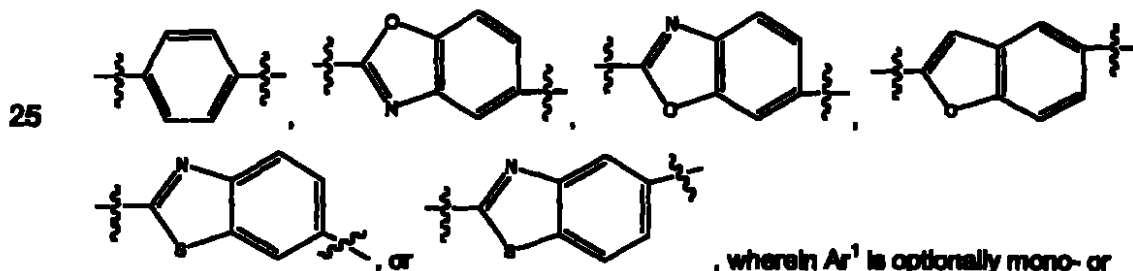
- p and q are each independently 0, 1, 2 or 3; and

with the proviso:

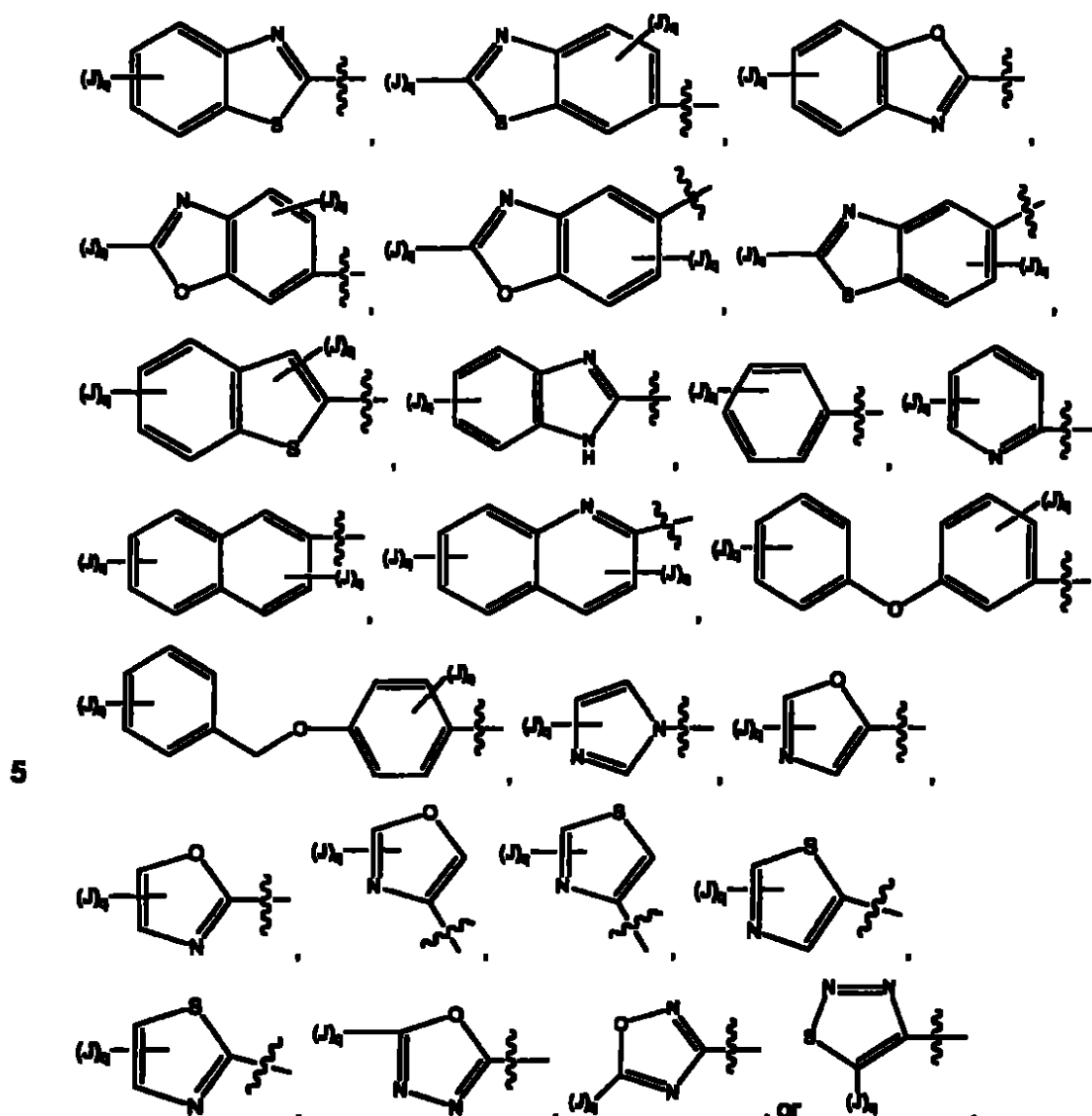
- a) If Ar¹ is phenyl, B is a bond, Ar² is a bond or phenyl, and X is -COOH then q is other than 0 and J is other than hydrogen, halo, (C₁-C₆)alkyl or unsubstituted phenyl;
- b) If Ar¹ is phenyl, B is not a bond, Ar² is phenyl and X is -COOR⁴ then B is attached to Ar¹ para to NR²; and
- c) If B is O, S, SO, NH, CO, CH₂ or SO₂ then R¹ is not H.

2. A compound according to claim 1, wherein p is 1 or 2 and R¹ is bonded to Q.

3. A compound according to claim 1 or 2, wherein Ar¹ is:



4. A compound according to any of claims 1, 2 or 3, wherein Ar² is



5. A compound according to claim 1 or 2, wherein,

Ar¹ is phenyl or phenyl fused to oxazolyl or thiazolyl; and

10 Ar² is phenyl or phenyl fused to a ring selected from the group consisting of: phenyl, pyridinyl, thienyl, thiazolyl, oxazolyl, and imidazolyl.

6. A compound according to claim 1 or 2, wherein

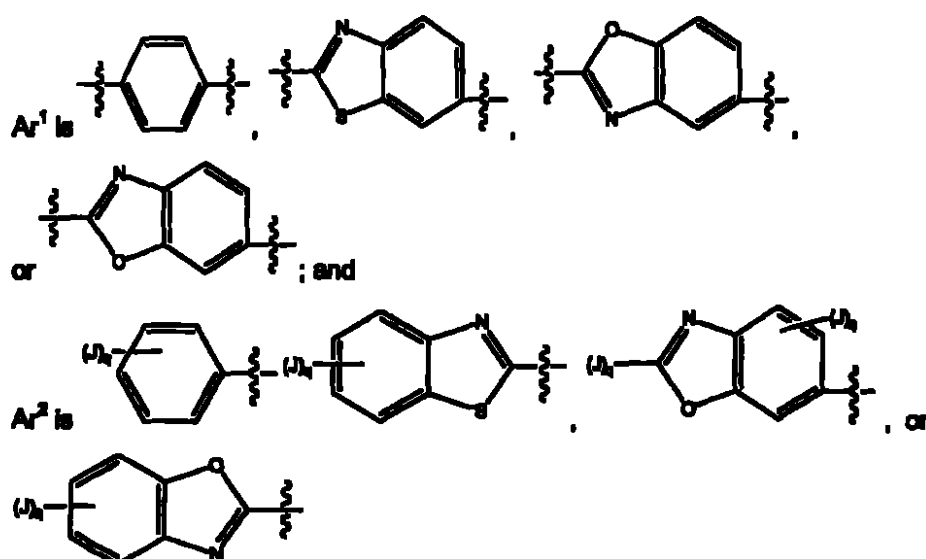
$$X \text{ is } -COOR^4;$$

B is a bond, -L-(CY)_n- or -(CY)_n-L-, and L is O or S, and n is 0, 1 or 2;

15 Ar¹ is phenyl or phenyl fused to oxazolyl or thiazolyl; and

Ar² is phenyl or phenyl fused to a ring selected from the group consisting of: phenyl, pyridinyl, thienyl, thiazolyl, oxazolyl, and imidazolyl.

7. A compound according to claim 6, wherein



- 5 8. A compound according to claim 7, wherein q is 1 or 2 and each J is independently halo, (C₁-C₃)alkyl optionally substituted with one to three halo, or (C₁-C₃)alkoxy optionally substituted with one to three halo.
9. A compound according to claim 8 wherein p is 1 and R⁴ is H or (C₁-C₃)alkyl.
10. A compound according to any of claims 6-9, wherein L is S, n is 1, and halo is fluoro.
- 10 11. A compound selected from the group consisting of:
 - 2-Methyl-5-[4-(5-methyl-benzoxazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid;
 - 5-[4-(5-Chloro-benzoxazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid;
 - 2-Methyl-5-[4-(4-trifluoromethyl-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid;
 - 5-[4-(4-tert-Butyl-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid;
 - 15 2-Ethyl-5-[4-(5-methyl-benzoxazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid;
 - 5-[4-(4-Ethyl-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid;
 - 5-[4-(3,4-Difluoro-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid;
 - 5-[4-(3,4-Dimethyl-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid;
 - 5-[4-(5,7-Difluoro-benzothiazol-2-ylmethylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid;
 - 20 2,3-Dimethyl-5-[4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylsulfamoyl]-benzoic acid;
 - 2-Ethyl-5-[4-(4-trifluoromethoxy-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid;
 - 2-Ethyl-5-[4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylsulfamoyl]-benzoic acid;
 - 2-Isopropyl-5-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-benzoxazol-5-ylsulfamoyl]-benzoic acid; 2-Methyl-5-[4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylsulfamoyl]-benzoic acid;
 - 25 2-Methyl-5-[4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylsulfamoyl]-benzoic acid;
 - 2-Ethyl-5-[4-(6-methyl-benzothiazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid;
 - 2-Methyl-5-[4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfamoyl]-benzoic acid;
 - 2-Isopropyl-5-[propyl-(4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yl)-sulfamoyl]-benzoic acid;

2-Methyl-5-[(4'-propoxy-biphenyl-4-yl)-propyl-sulfamoyl]-benzoic acid;

2-Methyl-5-(4'-propoxy-biphenyl-4-ylsulfamoyl)-benzoic acid;

5-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-ylsulfamoyl)-2-methyl-benzoic acid;

5-[4-(4-Chloro-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-2-methyl-benzoic acid;

5 2-Methyl-5-[4-(3-trifluoromethoxy-benzylsulfanyl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid;

2-Methyl-5-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-benzoxazol-5-ylsulfamoyl]-benzoic acid;

2-Methyl-5-[4-(5-phenyl-benzoxazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid; and

2-isopropyl-5-[4-(5-methyl-benzoxazol-2-yl)-phenylsulfamoyl]-benzoic acid;

or a prodrug of said compound or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or

10 prodrug.

12. A method for treating dyslipidemia, obesity, overweight condition, hypertriglyceridemia, hyperlipidemia, hypoalbuminoproteinemia, metabolic syndrome, diabetes mellitus (Type I and/or Type II), hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, insulin resistance, diabetic complications, atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease, hypercholesterolemia, inflammation, osteoporosis, thrombosis, peripheral vascular disease, cognitive dysfunction, or congestive heart failure in a mammal by administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of any of claims 1-11, or a prodrug of said compound or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug.

20 13. A method for treating negative energy balance in ruminants by administering to a ruminant in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of any of claims 1-11, or a prodrug of said compound or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug.

25 14. A pharmaceutical combination composition comprising: a therapeutically effective amount of a composition comprising

a first compound, said first compound being a compound of any of claims 1-11, or a prodrug of said compound or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug;

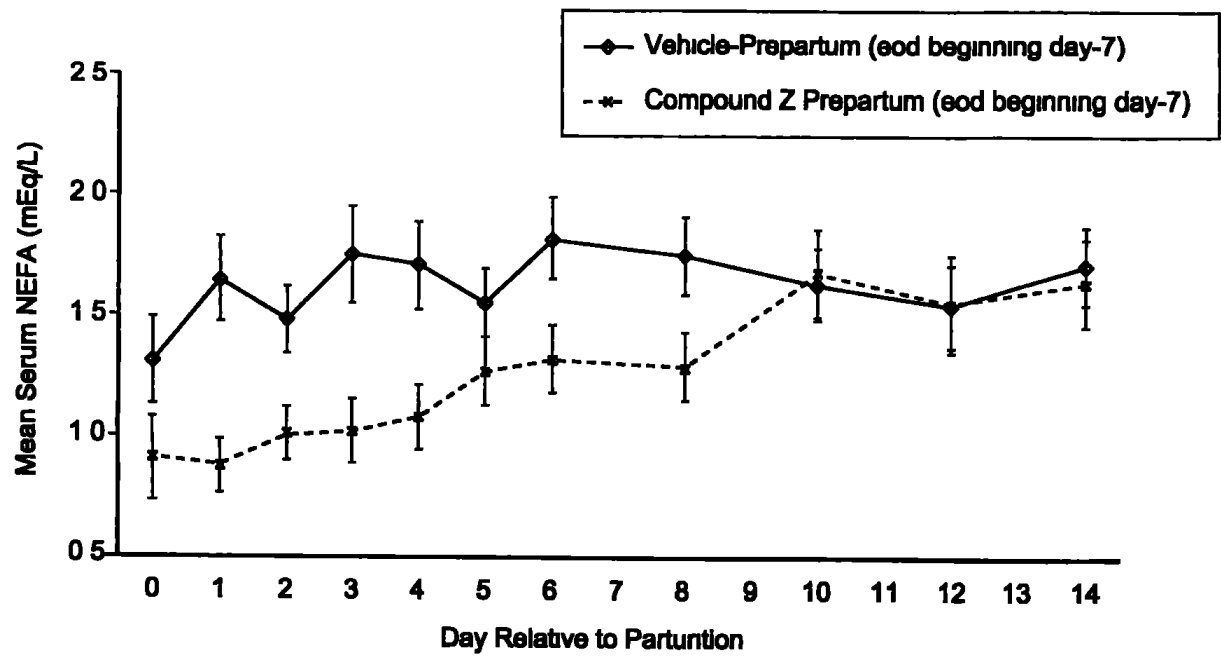
a second compound, said second compound being a lipase inhibitor, an HMG-CoA reductase inhibitor, an HMG-CoA synthase inhibitor, an HMG-CoA reductase gene expression inhibitor, an HMG-CoA synthase gene expression inhibitor, an MTP/Apo B secretion inhibitor, a CETP inhibitor, a bile acid absorption inhibitor, a cholesterol absorption inhibitor, a cholesterol synthesis inhibitor, a squalene synthetase inhibitor, a squalene epoxidase inhibitor, a squalene cyclase inhibitor, a combined squalene epoxidase/squalene cyclase inhibitor, a fibrate, niacin, a combination of niacin and lovastatin, an ion-exchange resin, an antioxidant,

30 an ACAT inhibitor, a bile acid sequestrant, or a prodrug of said compound or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug; and

a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

16. The combination composition of claim 14, wherein the second compound is
rosuvastatin, rivastatin, pitavastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin,
atorvastatin, cerivastatin, or [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-
amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester or a
5 prodrug of said compound or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug.

FIG. 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PL 11 2005/000526

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 7	C07C311/21	C07C323/49	C07C311/44	C07D213/75	C07D231/12
	C07D271/06	C07D285/00	C07D263/54	C07D277/62	C07D235/18
	C07D333/58	C07D307/79	C07D215/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)					
IPC 7 C07C C07D					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)					
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
X	GB 2 378 179 A (* PANTHERIX LTD) 5 February 2003 (2003-02-05) page 28 - page 29; examples 5,8,10,13,15,17,85,90,29,33,35,41,42,52,62 ,67,83				1-8
X	US 3 992 441 A (HELLAND ET AL) 16 November 1976 (1976-11-16) claim 8; examples 38,51,53,56				1-3
X	EP 0 068 408 A (MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD) 5 January 1983 (1983-01-05) example 22; tables 2, and, 10				1,2
X	EP 0 068 407 A (HODOGAYA CHEMICAL CO., LTD; MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD) 5 January 1983 (1983-01-05) examples 3,15				1,2
-/-					
☒ Further documents are listed in the continuation of box C.			☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (see specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document number of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report		
15 July 2005			03/08/2005		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5018 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-8040, Tx: 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018			Authorized officer Slootweg, A		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int'l Application No
 PC., 32005/000526

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 2 090 136 A (MOCHIDA SEIYAKU KK) 7 July 1982 (1982-07-07) examples 13,25,26; table 3	1,2
X	CH 558 789 A (CIBA-GEIGY AG) 14 February 1975 (1975-02-14) column 1, line 35 - line 65; example 1	1-3
X	US 3 806 542 A (WERNER L,US) 23 April 1974 (1974-04-23) claims 3,6; examples 1,4-6,14,15,27	1-3
X	US 3 812 104 A (WERNER L,US) 21 May 1974 (1974-05-21) examples 1,3,5,6,8,14,15,27,37	1-5
X	WO 01/74786 A (DARWIN DISCOVERY LIMITED; LOWE, CHRISTOPHER; DYKE, HAZEL, JOAN; HAUGHA) 11 October 2001 (2001-10-11) examples 1-3,5,6,8,10	1-3
X	US 5 413 892 A (MATSUURA ET AL) 9 May 1995 (1995-05-09) compound 24	1-3
X	US 3 658 990 A (LINCOLN HARVEY WERNER) 25 April 1972 (1972-04-25) examples 1,3,5,6,14,15,23,27	1-3
X	US 2003/187001 A1 (CALDERWOOD DAVID ET AL) 2 October 2003 (2003-10-02) example 244	1-3
A	WO 02/38553 A (ELI LILLY AND COMPANY; MANTLO, NATHAN, BRYAN; COLLADO CANO, IVAN; DOMI) 16 May 2002 (2002-05-16) the whole document	1-15
A	WO 02/100813 A (ELI LILLY AND COMPANY; LIGAND PHARMACEUTICALS, INC; BROOKS, DAWN, ALIS) 19 December 2002 (2002-12-19) the whole document	1-15
A	WO 03/020710 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; STARKE, INGEMAR; DAHLSTROM, MI) 13 March 2003 (2003-03-13) the whole document	1-15
A	WO 03/016265 A (EISAI CO., LTD; CLARK, RICHARD; MATSUURA, FUMIYOSHI; EMORI, EITA; SHIN) 27 February 2003 (2003-02-27) the whole document	1-15
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.

PCT/JP2005/000526

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/072099 A (ELI LILLY AND COMPANY; GIBSON, TRACEY, ANN; MANTLO, NATHAN, BRYAN; THO) 4 September 2003 (2003-09-04) the whole document	1-15
A	WO 03/043997 A (ELI LILLY AND COMPANY; JOHNSTON, RICHARD, DUANE; MANTLO, NATHAN, BRYAN) 30 May 2003 (2003-05-30) the whole document	1-15
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 200410 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 2004-094021 XP002336300 & JP 2003 292439 A (SUMITOMO SEIYAKU KK) 15 October 2003 (2003-10-15) abstract	1-15

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 12-13 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 12-13 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.2

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claim(s) may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, a meaningful search over the whole breadth of the claim(s) is impossible. Of the documents retrieved only a small number of documents disclosing compounds falling within the claims have been cited.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int'l Application No
 PC 1 / 1B2005/000526

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2378179	A	05-02-2003	NONE	
US 3992441	A	16-11-1976	US 3843662 A US 4124590 A AR 214849 A1 AU 6366973 A BE 808939 A4 CA 1012974 A1 DE 2363786 A1 ES 421767 A2 ES 425208 A1 FR 2211261 A2 GB 1458029 A IN 139236 A1 JP 49086522 A JP 58170756 A JP 59024975 B NL 7317455 A US 4377521 A US 4138399 A ZA 7309662 A	22-10-1974 07-11-1978 15-08-1979 19-06-1975 21-06-1974 28-06-1977 11-07-1974 01-07-1977 16-06-1976 19-07-1974 08-12-1976 22-05-1976 19-08-1974 07-10-1983 13-06-1984 28-06-1974 22-03-1983 06-02-1979 29-01-1975
EP 0068408	A	05-01-1983	JP 58192820 A JP 58000914 A JP 1185195 C JP 57081411 A JP 58017167 B AU 533742 B2 AU 8509782 A DE 3316611 A1 EP 0068408 A1 EP 0132540 A1 FR 2526316 A1 GB 2119651 A WO 8300013 A1 NL 8220205 A SE 8203878 A DE 3144689 A1 FR 2493702 A1 GB 2090136 A , B	10-11-1983 06-01-1983 20-01-1984 21-05-1982 05-04-1983 08-12-1983 06-01-1983 10-11-1983 05-01-1983 13-02-1985 10-11-1983 23-11-1983 06-01-1983 02-05-1983 22-06-1982 22-07-1982 14-05-1982 07-07-1982
EP 0068407	A	05-01-1983	JP 58192863 A JP 57212154 A AU 539797 B2 AU 8509682 A DE 3316632 A1 EP 0068407 A1 FR 2526426 A1 GB 2119799 A WO 8300044 A1 NL 8220204 A SE 8203877 A DE 3144688 A1 FR 2508038 A1 GB 2100720 A	10-11-1983 27-12-1982 18-10-1984 06-01-1983 10-11-1983 05-01-1983 10-11-1983 23-11-1983 06-01-1983 02-05-1983 22-06-1982 05-01-1983 24-12-1982 06-01-1983
GB 2090136	A	07-07-1982	JP 58000914 A JP 1185195 C	06-01-1983 20-01-1984

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. nat. Application No
PCT/IB2005/000526

91

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2090135 A		JP 57081411 A	21-05-1982
		JP 58017167 B	05-04-1983
		AU 533742 B2	08-12-1983
		AU 8509782 A	06-01-1983
		DE 3144689 A1	22-07-1982
		EP 0068408 A1	05-01-1983
		EP 0132540 A1	13-02-1985
		FR 2493702 A1	14-05-1982
		WO 8300013 A1	06-01-1983
		NL 8220205 A	02-05-1983
		SE 8203878 A	22-06-1982
CH 558789 A	14-02-1975	NONE	
US 3806542 A	23-04-1974	US 3658990 A	25-04-1972
US 3812104 A	21-05-1974	NONE	
WO 0174786 A	11-10-2001	AU 4435501 A	15-10-2001
		WO 0174786 A1	11-10-2001
US 5413892 A	09-05-1995	JP 6332264 A	02-12-1994
		DE 4417797 A1	01-12-1994
		GB 2278453 A ,B	30-11-1994
US 3658990 A	25-04-1972	US 3806542 A	23-04-1974
US 2003187001 A1	02-10-2003	US 6001839 A	14-12-1999
		AU 752474 B2	19-09-2002
		AU 6047599 A	10-04-2000
		BG 105355 A	30-11-2001
		BR 9913888 A	08-01-2002
		CA 2344262 A1	30-03-2000
		CN 1326457 A	12-12-2001
		CZ 20010959 A3	12-12-2001
		EP 1114052 A1	11-07-2001
		HU 0200355 A2	29-06-2002
		ID 28362 A	17-05-2001
		JP 2002527359 T	27-08-2002
		NO 20011357 A	14-05-2001
		NZ 510587 A	28-11-2003
		PL 347138 A1	25-03-2002
		SK 3852001 A3	04-03-2003
		TR 200101395 T2	21-11-2001
		WO 0017202 A1	30-03-2000
		ZA 200102201 A	15-03-2002
WO 0238553 A	16-05-2002	AU 2859202 A	21-05-2002
		BR 0114986 A	23-09-2003
		CA 2421154 A1	16-05-2002
		CN 1479728 A	03-03-2004
		CZ 20031283 A3	17-09-2003
		EP 1335908 A2	20-08-2003
		HR 20030365 A1	31-08-2003
		HU 0301655 A2	29-12-2003
		JP 2004513166 T	30-04-2004
		MX PA03004141 A	19-08-2003
		NO 20032059 A	24-06-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. Application No.
 PL/152005/000526

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0238553	A		PL 362692 A1	02-11-2004
			SK 5412003 A3	08-01-2004
			WO 0238553 A2	16-05-2002
			ZA 200302517 A	30-06-2004
WO 02100813	A	19-12-2002	BR 0210190 A	06-04-2004
			CA 2449256 A1	19-12-2002
			CN 1543451 A	03-11-2004
			CZ 20033309 A3	12-05-2004
			EE 200400001 A	16-02-2004
			EP 1392637 A2	03-03-2004
			HR 20031001 A2	30-06-2004
			HU 0400280 A2	28-01-2005
			JP 2005509590 T	14-04-2005
			MX PA03011201 A	26-02-2004
			SK 14912003 A3	08-09-2004
			WO 02100813 A2	19-12-2002
			US 2005020684 A1	27-01-2005
			ZA 200308863 A	14-02-2005
WO 03020710	A	13-03-2003	BR 0212277 A	19-10-2004
			CA 2459346 A1	13-03-2003
			CN 1599731 A	23-03-2005
			EP 1430040 A1	23-06-2004
			WO 03020710 A1	13-03-2003
			JP 2005505554 T	24-02-2005
			MX PA04002032 A	07-06-2004
			US 2004254160 A1	16-12-2004
			ZA 200401551 A	24-11-2004
WO 03016265	A	27-02-2003	EP 1452521 A1	01-09-2004
			WO 03016265 A1	27-02-2003
			US 2005014833 A1	20-01-2005
WO 03072099	A	04-09-2003	AU 2003207808 A1	09-09-2003
			EP 1490058 A1	29-12-2004
			WO 03072099 A1	04-09-2003
WO 03043997	A	30-05-2003	AU 2002347985 A1	10-06-2003
			EP 1448538 A1	25-08-2004
			WO 03043997 A1	30-05-2003
			US 2004235912 A1	25-11-2004
JP 2003292439	A	15-10-2003	NONE	

COMPUESTOS DE HETEROARIL- Y FENILSULFAMOÍLO
SUSTITUIDOS

ANTECEDENTE DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a compuestos de heteroaril- y fenilsulfamoílo sustituidos, a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y al uso de tales compuestos como agonistas del receptor activador del proliferador de peroxisoma (PPAR). Los presentes compuestos son particularmente útiles como agonistas de PPAR α y para tratar la

10 aterosclerosis, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes, obesidad, osteoporosis y Síndrome x (también conocido como síndrome metabólico) en mamíferos, incluyendo seres humanos. Los compuestos también son útiles para el tratamiento del balance energético negativo (NEB) y enfermedades asociadas en rumiantes.

15 Se reconoce que la aterosclerosis, una enfermedad de las arterias, es la causa principal de muerte en Estados Unidos y en Europa Occidental. Se conoce bien la secuencia patológica que conduce a la aterosclerosis y a la enfermedad cardíaca oclusiva. La etapa más temprana de esta secuencia es la formación de "estrías de grasa" en las arterias carótida, coronaria y cerebral y

20 en la aorta. Estas lesiones son de color amarillo debido a la presencia de depósitos lipídicos que se encuentran principalmente en las células de músculo liso y en macrófagos de la capa interna de las arterias y de la aorta. Además, se postula que la mayor parte del colesterol que se encuentra en estrías de grasa, a su vez, da lugar al desarrollo de la "placa fibrosa", que consta de

25 células del músculo liso de la capa íntima acumuladas cargadas de lípidos y

rodeadas de lípidos extra-celulares, colágeno, elastina y proteoglicanos. Estas células más la matriz forman una capa fibrosa que cubre un depósito más profundo de restos celulares y lípidos más extracelulares. Los lípidos son principalmente colesterol libre y esterificado. La placa fibrosa se forma
 5 lentamente y probablemente con el tiempo se calcifique y se vuelva necrótica, avanzando a la "lesión complicada", que justifica la oclusión arterial y la tendencia a trombosis mural y espasmos musculares arteriales que caracterizan la aterosclerosis avanzada.

Las pruebas epidemiológicas han establecido firmemente la
 10 hiperlipidemia como factor de riesgo primario en la causa de la enfermedad cardiovascular (CVD) debida a la aterosclerosis. En los últimos años, los líderes de la profesión médica han puesto un renovado énfasis en la disminución de los niveles de colesterol en plasma y baja densidad de colesterol lipoproteico en particular, como etapa esencial en la prevención de
 15 CVD. Ahora se sabe que los límites superiores de "normal" son significativamente más bajos que los apreciados hasta ahora. Como resultado, se ha tomado conciencia de que grandes segmentos de poblaciones occidentales están en un riesgo particularmente alto. Los factores de riesgo independientes adicionales incluyen intolerancia a la glucosa, hipertrofia
 20 ventricular izquierda, hipertensión y ser del sexo masculino. La enfermedad cardiovascular es especialmente prevalente entre sujetos diabéticos, al menos en parte debido a la existencia de múltiples factores de riesgo independientes en esta población. El tratamiento satisfactorio de la hiperlipidemia en la población general y en sujetos diabéticos en particular, es por lo tanto de
 25 excepcional importancia médica.

A pesar del reciente descubrimiento de la insulina y de su posterior uso generalizado en el tratamiento de la diabetes y del posterior descubrimiento de y uso de sulfonilureas, biguanidas y tiazolidendionas, tales como troglitazona, rosiglitazona o pioglitazona, como agentes hipoglucémicos orales, el

5 tratamiento de la diabetes podría mejorarse. El uso de la insulina requiere típicamente múltiples dosis diarias. La determinación de la mejor dosificación de insulina requiere estimaciones frecuentes de nivel de azúcar en orina o sangre. La administración de una dosis excesiva de insulina provoca hipoglucemia, con efectos que varían desde anomalías leves en el nivel de

10 glucosa en sangre a coma, o incluso la muerte. El tratamiento de la diabetes mellitus no dependiente de insulina (diabetes de Tipo II, NIDDM) normalmente consiste en una combinación de dieta, ejercicio, agentes hipoglucémicos orales, por ejemplo, tiazolidendionas y en los casos más graves, insulina. Sin embargo, los agentes hipoglucémicos disponibles clínicamente pueden tener

15 efectos secundarios que limitan su uso. En el caso de la diabetes mellitus dependiente de insulina (Tipo I), la insulina normalmente es la primera vía de terapia.

De esta manera, aunque hay varias terapias anti-aterosclerosis y para la diabetes, hay una necesidad y búsqueda continuas en este campo de la

20 técnica para terapias alternativas.

Además, el balance energético negativo (NEB) es un problema que se encuentra frecuentemente en rumiantes, particularmente vacas lecheras. NEB puede experimentarse en cualquier momento durante la vida de las vacas pero es particularmente prevalente durante el período de transición. El período de

25 transición en rumiantes se define como el espacio de tiempo desde la

gestación tardía a la lactación temprana. Esto se define algunas veces como un período de 3 semanas antes a tres semanas después del parto, pero se ha ampliado a un período de 30 días preparto a 70 días postparto (J N Spain y W A Scheer, Tri-State Dairy Nutrition Conference, 2001, 13).

- 5 El balance energético se define como la ingesta de energía menos la producción de energía y se dice que un animal está en balance energético negativo si la ingesta de energía es insuficiente para hacer frente a las demandas de mantenimiento y producción (por ejemplo, de leche). Una vaca en NEB tiene que encontrar la energía para hacer frente al déficit de sus
- 10 reservas corporales. De esta manera, las vacas en NEB tienden a perder condición corporal y peso vivo, de forma que las vacas que tienen más deficiencia de energía tienden a perder la condición y peso con una mayor velocidad.

- Es importante que el balance de energía y minerales y la salud general
- 15 de la vaca se maneje bien en el período de transición, ya que este intervalo es críticamente importante para la posterior salud, producción y rentabilidad en las vacas lecheras.

- Los ácidos grasos de cadena larga (o ácidos grasos no esterificados, NEFA) también se movilizan a partir de la grasa corporal. Los NEFA, ya
- 20 elevados desde aproximadamente 7 días antes del parto, son una fuente significativa de energía para la vaca durante el período de postparto temprano, y cuanto más alto sea el déficit de energía, más alta será la concentración de NEFA en la sangre. Algunos trabajadores sugieren que en el período de lactancia temprana (véase anteriormente Bell y referencias de ese documento)
- 25 la captación mamaria de NEFA explica algunas síntesis de la grasa de la leche.

Los NEFA circulantes son recogidos por el hígado y se oxidan a dióxido de carbono o cuerpos de cetona, incluyendo 3-hidroxibutirato, por las mitocondrias o se reconvierten mediante esterificación en triglicéridos y se almacenan. En mamíferos no rumiantes se cree que la entrada de NEFA en las mitocondrias se controla mediante la enzima carnitina palmitoiltransferasa (CPT-1), sin embargo, algunos estudios han demostrado que en los rumiantes hay un pequeño cambio en la actividad de CPT-1 durante el período de transición (G. N. Douglas, J. K. Drackley, T. R. Overton, H. G. Bateman, J. Dairy Science, 1998, Supl. 1, 81, 295). Además, la capacidad del hígado del rumiante para sintetizar lipoproteínas de muy baja densidad para exportar los triglicéridos desde el hígado es limitada.

De forma significativa, si la captación de NEFA por el hígado bovino se hace excesiva, la acumulación de cuerpos de cetona puede conducir a cetosis y el almacenamiento excesivo de triglicéridos puede conducir a un hígado graso. El hígado graso puede conducir a la recuperación prolongada de otros trastornos, aumento de la incidencia de problemas de salud y desarrollo de "vacas caldas" que mueren.

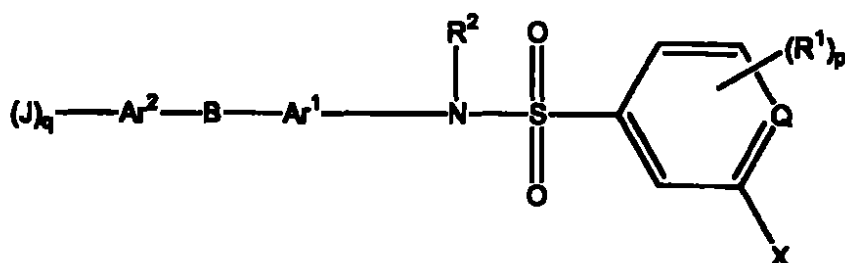
De esta manera, el hígado graso es una enfermedad metabólica de los rumiantes, particularmente de las vacas lecheras de alta producción, en el período de transición que impacta negativamente en la resistencia a enfermedades (desplazamiento abomasal, cojera), función inmune (mastitis, metritis), función reproductora (oestrus, intervalo del parto, viabilidad fetal, cistitis ovárica, metritis, placenta retenida) y producción de leche (rendimiento de leche pico, rendimiento de leche a 305 días). El hígado graso se ha desarrollado en gran parte al día siguiente del parto y precede a una cetosis

inducida (secundaria). Normalmente es el resultado de un aumento de la esterificación de NEFA absorbidos a partir de la sangre junto con la baja capacidad del hígado del rumiante para segregar triglicéridos como lipoproteínas de muy baja densidad.

- 5 Mejorando el balance energético o tratando el balance energético negativo, se reducirá el alcance negativo de las secuelas. Esto se aborda mediante los compuestos de la presente invención.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I



Fórmula I

10

o a un profármaco de dicho compuesto o a una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco, donde

Q es carbono;

cada R¹ es independientemente hidrógeno, halo, alquilo (C₁-C₅)

- 15 opcionalmente sustituido con uno o más halo o con alcoxi (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₅) opcionalmente sustituido con uno a once halo, alquiltio (C₁-C₅) opcionalmente sustituido con uno o más halo, o R¹ junto con los dos átomos de carbono adyacentes forma un anillo carbocíclico C₅-C₆ de cinco o seis miembros condensado, totalmente saturado, parcialmente insaturado o
- 20 totalmente insaturado donde cada carbono en la cadena de carbono puede

reemplazarse opcionalmente por un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre;

R^2 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_5) opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_3 ;

- 5 X es $-COOR^4$, $-O-(CR^3_2)-COOR^4$, $-S-(CR^3_2)-COOR^4$, $-CH_2-(CR^5_w)-COOR^4$, 1*H*-tetrazol-5-il-*E*- o tiazolidinadiona-5-il-*G*-; donde w es 0, 1 ó 2; *E* es $(CH_2)_r$ y r es 0, 1, 2 ó 3 y *G* es $(CH_2)_s$ o metilideno y s es 0 ó 1;

- cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con uno a nueve halo o con alcoxi (C_1-C_3)
10 opcionalmente sustituido con uno o más halo, o R^3 y el carbono al que está unido forman un anillo carbocíclico de 3, 4, 5 ó 6 miembros;

R^4 es H, alquilo (C_1-C_4); bencilo o *p*-nitrobencilo

- cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con uno a nueve halo o con alcoxi (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_4)
15 C_4) opcionalmente sustituido con uno a nueve halo, alquiltio (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con uno a nueve halo o con alcoxi (C_1-C_3), o R^5 y el carbono al que está unido forman un anillo carbocíclico de 3, 4, 5 ó 6 miembros en el que cualquier carbono de un anillo de 5 ó 6 miembros puede reemplazarse por un átomo de oxígeno;

- 20 Ar^1 es fenilo o fenilo condensado a un miembro seleccionado entre tiazolilo, furanilo, oxazolilo, piridina, pirimidina, fenilo o tienilo, donde Ar^1 está opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con: halo, alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con de uno a nueve halo o alcoxi (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno a nueve halo o alquiltio (C_1-C_3)
25 opcionalmente sustituido con uno a nueve halo;

B es un enlace, CO, (CY₂)_n, CYOH, CY=CY, -L-(CY₂)_n-, -(CY₂)_n-L-, -L-(CY₂)₂-L-, NY-OC-CONY-, -SO₂NY-, -NY-SO₂- donde cada L es independientemente O, S, SO o SO₂, cada Y es Independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₃) y n es 0, 1, 2 ó 3;

5 Ar² es un enlace, fenilo, fenoxibencilo, fenoxifenilo, benciloxifenilo, benciloxibencilo, pirimidinilo, piridinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo o fenilo condensado a un anillo seleccionado entre el grupo compuesto por: fenilo, pirimidinilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo e imidazolilo;

10 cada J es independientemente hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido con de uno a once halo, alcoxi (C₁-C₈) opcionalmente sustituido con uno a once halo, alquiltio (C₁-C₈) opcionalmente sustituido con uno a once halo, cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalcoxi (C₃-C₇), cicloalquiltio (C₃-C₇) o fenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por: halo, alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno a cinco halo, alcoxi (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno a cinco halo, alquiltio (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno a cinco halo;

cada uno de p y q son independientemente 0, 1, 2 ó 3; y

con las condiciones:

20 a) si Ar¹ es fenilo, B es un enlace, Ar² es un enlace o fenilo y X es -COOH, entonces q es diferente de 0 y J es diferente de hidrógeno, halo, alquilo (C₁-C₈) o fenilo no sustituido;

b) si Ar¹ es fenilo, B no es un enlace, Ar² es fenilo y X es -COOR⁴ entonces B se une a Ar¹ en posición para a NR²; y

25 c) si B es O, S, SO, NH, CO, CH₂ o SO₂ entonces R¹ no es H.

La presente solicitud también se refiere a procedimientos para tratar dislipidemia, obesidad, afección por sobrepeso, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, hipoalfalipoproteinemia, síndrome metabólico, diabetes mellitus (Tipo I y/o Tipo II), hiperinsulinemia, tolerancia alterada a la glucosa, resistencia
5 a insulina, complicaciones diabéticas, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, inflamación, osteoporosis, trombosis, enfermedad vascular periférica, disfunción cognitiva o insuficiencia cardíaca congestiva en un mamífero administrando a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de
10 cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o un profármaco de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco.

La presente solicitud también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o un profármaco de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente
15 aceptable de dicho compuesto o profármaco y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Además, la presente solicitud se refiere a composiciones de combinación farmacéutica que comprenden: una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende
20 un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de fórmula I, o un profármaco de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco;

un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un inhibidor de lipasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de HMG-CoA
25 sintasa, un inhibidor de la expresión génica de HMG-CoA reductasa, un

inhibidor de la expresión génica de HMG-CoA sintasa, un inhibidor de la secreción de MTP/Apo B, un inhibidor de CETP, un inhibidor de absorción de ácidos biliares, un inhibidor de absorción de colesterol, un inhibidor de síntesis de colesterol, un inhibidor de escualeno sintetasa, un inhibidor de escualeno epoxidasa, un inhibidor de escualeno ciclasa, un inhibidor de escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa combinadas, un fibrato, niacina, una combinación de niacina y lovastatina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT, un secuestrador de ácidos biliares o un profármaco de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco; y

un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Además, la presente invención se refiere a procedimientos para tratar la aterosclerosis en un mamífero que comprenden administrar a un mamífero en necesidad de tratamiento del mismo:

un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de fórmula I, o un profármaco de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco; y

un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un inhibidor de lipasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de HMG-CoA sintasa, un inhibidor de expresión génica de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de expresión génica de HMG-CoA sintasa, un inhibidor de la secreción de MTP/Apo B, un inhibidor de CETP, un inhibidor de la absorción de ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un inhibidor de escualeno sintetasa, un inhibidor de escualeno epoxidasa, un inhibidor de escualeno ciclasa, un inhibidor de escualeno

epoxidasa/escualeno ciclasa combinadas, un fibrato, niacina, una combinación de niacina y lovastatina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT, o un secuestrador de ácidos biliares

donde las cantidades del primer y segundo compuestos dan como
5 resultado un efecto terapéutico.

Además, la presente solicitud también se refiere a kits para conseguir un efecto terapéutico en un mamífero que comprenden envasar conjuntamente un primer agente terapéutico que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o un profármaco de dicho compuesto o
10 una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco y un vehículo farmacéuticamente aceptable, un segundo agente terapéutico que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de HMG CoA reductasa, un inhibidor de CETP, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, niacina, niacina de liberación
15 lenta, una combinación de niacina y lovastatina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrador de ácidos biliares y un vehículo farmacéuticamente aceptable y directrices para la administración de dichos primer y segundo agentes para conseguir el efecto terapéutico.

20 Otro aspecto de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula I, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo del balance energético negativo en rumiantes.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento paliativo, profiláctico o
25 curativo del balance energético negativo o una enfermedad de rumiante

asociada con el balance energético negativo en rumiantes, donde se previene o alivia la acumulación excesiva de triglicéridos en el tejido hepático y/o se previene o alivia el excesivo aumento de los niveles de ácidos grasos no esterificados en suero.

5 Otro aspecto de la invención es aquel en el que la enfermedad del rumiante asociada con el balance energético negativo en rumiantes, como se menciona en los aspectos de la invención en este documento, incluye una o más enfermedades seleccionadas independientemente entre síndrome de hígado graso, distocia, disfunción inmune, trastorno de la función inmune, 10 envenenamiento, cetosis primaria y secundaria, síndrome de las vacas caídas, indigestión, inapetencia, placenta retenida, abomaso desplazado, mastitis (endo-)metritis, infertilidad, baja fertilidad y cojera, preferiblemente síndrome de hígado graso, cetosis primaria, síndrome de las vacas caídas, (endo-)metritis y fertilidad reducida.

15 Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I, en la mejora de la fertilidad, incluyendo disminución de las velocidades de retorno a servicio, ciclo oestrus normal, mejores velocidades de concepción y mejor viabilidad fetal.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I en 20 la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la homeorresis eficaz para acomodar el parto y la lactogénesis.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para mejorar o mantener el funcionamiento del hígado del rumiante y las señales homeostáticas durante el período de 25 transición.

En un aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I se administra durante el período de 30 días antes del parto a 70 días después del parto.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I se administra antes del parto y, opcionalmente, también en el parto.

- 5 En otro aspecto más de la invención, el compuesto de fórmula I se administra después del parto.

En otro aspecto más de la invención el compuesto de fórmula I se administra en el parto.

- 10 Más preferiblemente, el compuesto de fórmula I se administra durante el período de 3 semanas antes del parto a 3 semanas después del parto.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I se administra hasta tres veces durante los primeros siete días después del parto.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula I se administra una vez durante las primeras 24 horas después del parto.

- 15 En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I se administra antes del parto y hasta cuatro veces después del parto.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en el parto y después hasta cuatro veces después del parto.

- 20 Otro aspecto de la invención es el uso del compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo del balance energético negativo en rumiantes y para aumentar la calidad de la leche del rumiante y/o el rendimiento de la leche. En un aspecto preferido de la invención, el aumento de la calidad de la leche se observa en una reducción de los niveles de cuerpos de cetona en la leche del rumiante.

En otro aspecto de la invención, el rendimiento pico de leche se aumenta.

Preferiblemente, el rumiante es una vaca o una oveja.

En otro aspecto de la invención, se obtiene un aumento total del
5 rendimiento de la leche del rumiante durante los 305 días del período de lactancia bovino.

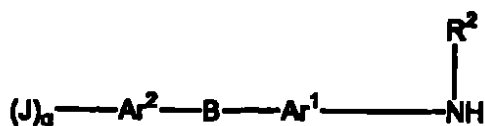
En otro aspecto de la invención, se obtiene un aumento total del rendimiento de la leche del rumiante durante los primeros 60 días del período de lactancia bovino.

10 Preferiblemente, el aumento total del rendimiento de la leche del rumiante o el aumento del rendimiento pico de leche o el aumento de la calidad de la leche se obtiene de una vaca lechera.

En otro aspecto de la invención, el aumento de la calidad de la leche del rumiante y/o el rendimiento de la leche se obtiene después de la administración
15 de un compuesto de fórmula I a un rumiante sano.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, para uso en medicina veterinaria.

La presente solicitud también se refiere a compuestos que tienen la Fórmula II



Fórmula II

20

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde

R^2 es hidrógeno o alquilo (C_1 - C_4);

Ar^1 es fenilo opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con: halo, alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno a cinco halo o alcoxi (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno a cinco halo o alquiltio (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno a cinco halo;

5 B es $(CY_2)_n$, O, S; $-CH_2S-$ o $-CH_2O$ y n es 1 ó 2;

Ar^2 es fenilo o fenilo condensado a un anillo seleccionado entre el grupo compuesto por: fenilo, pirimidinilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo e imidazolilo;

 cada J es independientemente hidrógeno, hidroxilo; halo; alquilo (C_1-C_8)
 10 opcionalmente sustituido con uno a once halo; alcoxi (C_1-C_8) opcionalmente sustituido con uno a once halo; alquiltio (C_1-C_8) opcionalmente sustituido con uno a once halo; cicloalquilo (C_3-C_7); cicloalcoxi (C_3-C_7); cicloalquiltio (C_3-C_7); o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más: halo o alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con de uno a cinco halo o alcoxi (C_1-C_3)
 15 opcionalmente sustituido con uno a cinco halo o alquiltio (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno a cinco halo; y

q es 0, 1, 2 ó 3.

 Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada sólo son ilustrativas y explicativas y no
 20 restringen la invención, como se reivindica.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA

 La Figura 1 muestra los niveles de NEFA en suero para las vacas de transición a las que se administró el compuesto Z: ácido 2-metil-5-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-il-sulfamoil)-benzoico (EJEMPLO 193), comparado con
 25 los controles.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención puede entenderse más fácilmente mediante referencia a la siguiente descripción detallada de realizaciones ilustrativas de la invención y de los ejemplos incluidos en ella.

5 Antes de describir los presentes compuestos, composiciones y procedimientos, se entenderá que esta invención no está limitada a procedimientos sintéticos específicos de fabricación que por supuesto pueden variar. También se entenderá que la terminología usada en este documento es para el propósito únicamente de describir realizaciones particulares y no
10 pretende ser limitante.

La presente invención también se refiere a las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención. Los ácidos que se usan para preparar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos base mencionados
15 anteriormente de esta invención son aquellos que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato,
20 metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-*bis*-(2-hidroxi-3-naftoato)).

La invención también se refiere a sales de adición de bases de los compuestos de la presente invención. Las bases químicas que pueden usarse como reactivos para preparar sales básicas farmacéuticamente aceptables de
25 aquellos compuestos de la presente invención que son ácidos en la naturaleza

son aquellas que forman sales básicas no tóxicas con tales compuestos. Tales sales básicas no tóxicas incluyen, pero sin limitación, las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), sales amonio o de adición de aminas solubles en agua tales como *N*-metilglucamina-(meglumina), y el alcanolamonio inferior y otras sales básicas de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

El químico especialista habitual reconocerá que ciertos compuestos de esta invención contendrán uno o más átomos que pueden estar en una configuración estereoquímica o geométrica particular, dando lugar a estereoisómeros e isómeros configuracionales. Todos esos isómeros y mezclas de los mismos se incluyen en esta invención. También se incluyen los hidratos y solvatos de los compuestos de esta invención.

Cuando los compuestos de la presente invención poseen dos o más centros estereogénicos y la estereoquímica absoluta o relativa se da en el nombre, las designaciones *R* y *S* se refieren respectivamente a cada centro estereogénico en orden numérico ascendente (1, 2, 3, etc.) de acuerdo con los esquemas de numeración IUPAC convencionales para cada molécula. Cuando los compuestos de la presente invención poseen uno o más centros estereogénicos y no se da la estereoquímica en el nombre o en la estructura, se entiende que el nombre o la estructura pretende abarcar todas las formas del compuesto, incluyendo la forma racémica.

Los compuestos de esta invención pueden contener dobles enlaces de tipo olefina. Cuando están presentes tales enlaces, los compuestos de la invención existen en forma de configuraciones *cis* y *trans* y mezclas de las

mismas. El término "*cis*" se refiere a la orientación de dos sustituyentes uno con respecto al otro y al plano del anillo (ambos "arriba" o ambos "abajo"). De forma análoga, el término "*trans*" se refiere a la orientación de dos sustituyentes uno con respecto al otro y al plano del anillo (estando los sustituyentes en los lados opuestos del anillo).

Alfa y Beta se refieren a la orientación de un sustituyente con respecto al plano del anillo. Beta está por encima del plano del anillo y Alfa está por debajo del plano del anillo.

Esta invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los descritos por las Fórmulas I y II, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por uno o más átomos que tienen una masa atómica o números másicos específicos. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor y cloro tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{18}F y ^{38}Cl respectivamente. Los compuestos de la presente invención, profármacos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o de los profármacos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular del fármaco y/o sustrato. Los isótopos tritio (es decir, ^3H) y carbono-14 (es decir, ^{14}C) se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H), puede producir ciertas ventajas terapéuticas resultantes

de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requerimientos de dosificación, y por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente realizando los procedimientos descritos en los esquemas y/o en los Ejemplos mostrados más adelante, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible.

En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a un número de términos que se definirán para que tengan los siguientes significados:

El término "tratar" o "tratamiento" como se usa en este documento incluye tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico) y paliativo.

Como se usa en este documento, "cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto" significa una cantidad que es eficaz para mostrar actividad terapéutica o biológica en el/los sitio(s) de actividad en un sujeto mamífero, sin efectos secundarios adversos indebidos (tales como toxicidad, irritación o respuesta alérgica indebidos), en proporción a una relación razonable de beneficio/riesgo, cuando se usa como en la presente invención.

La expresión "enfermedad cerebrovascular", como se usa en este documento, se selecciona, pero sin limitación, entre el grupo compuesto por ataques isquémicos (por ejemplo, transitorios), apoplejía isquémica (transitoria), apoplejía aguda, apoplejía cerebral, apoplejía hemorrágica, deficiencias neurológicas post-apoplejía, apoplejía primera, apoplejía recurrente, tiempo de recuperación reducido después de una apoplejía y

provisión de terapia trombolítica para apoplejía. Las poblaciones de pacientes preferibles incluyen pacientes con o sin apoplejía o enfermedad cardíaca coronaria pre-existente.

La expresión "enfermedad arterial coronaria", como se usa en este documento, se selecciona, pero sin limitación, entre el grupo compuesto por placa aterosclerótica (por ejemplo, prevención, regresión, estabilización), placa vulnerable (por ejemplo, prevención, regresión, estabilización), área de placa vulnerable (reducción), calcificación arterial (por ejemplo, estenosis aórtica calcificada), aumento del nivel de calcio arterial coronario, reactividad vascular disfuncional, trastornos de vasodilatación, espasmo de arteria coronaria, infarto de miocardio primero, re-infarto de miocardio, cardiomiopatía isquémica, reestenosis del stent, reestenosis de PTCA, reestenosis arterial, reestenosis por injerto de derivación coronaria, reestenosis de derivación vascular, disminución del tiempo de ejercicio rutinario, angina de pecho/dolor de pecho, angina de pecho inestable, disnea por esfuerzo, disminución de la capacidad para el ejercicio, isquemia (reducir el tiempo a), isquemia silenciosa (reducir el tiempo a), aumento de la gravedad y la frecuencia de síntomas isquémicos, reperfusión después de terapia trombolítica para infarto de miocardio agudo.

El término "hipertensión", como se usa en este documento, se selecciona, pero sin limitación, entre el grupo compuesto por trastornos lipídicos con hipertensión, hipertensión sistólica e hipertensión diastólica.

La expresión "disfunción ventricular", como se usa en este documento, se selecciona, pero sin limitación, entre el grupo compuesto por disfunción sistólica, disfunción diastólica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca

congestiva, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía dilatada idiopática y cardiomiopatía no dilatada.

La expresión "arritmia cardíaca", como se usa en este documento, se selecciona, pero sin limitación, entre el grupo compuesto por arritmias
5 auriculares, arritmias supraventriculares, arritmias ventriculares y síndrome de muerte súbita.

La expresión "enfermedad vascular pulmonar", como se usa en este documento, se selecciona, pero sin limitación, entre el grupo compuesto por hipertensión pulmonar, bloqueo de la arteria periférica y embolia pulmonar.

10 La expresión "enfermedad vascular periférica", como se usa en este documento, se selecciona, pero sin limitación, entre el grupo compuesto por enfermedad vascular periférica y claudicación.

La expresión "enfermedad hemostática vascular", como se usa en este documento, se selecciona, pero sin limitación, entre el grupo compuesto por
15 trombosis de vena profunda, complicaciones vaso-oclusivas de anemia de células en hoz, venas varicosas, embolia pulmonar, ataques isquémicos transitorios, eventos embólicos, incluyendo apoplejía, en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas, eventos embólicos, incluyendo apoplejía, en pacientes con dispositivos de asistencia ventricular derecha o izquierda, eventos
20 embólicos, incluyendo apoplejía, en pacientes con soporte de bomba de globo intra-aórtica, eventos embólicos, incluyendo apoplejía, en pacientes con corazones artificiales, eventos embólicos, incluyendo apoplejía, en pacientes con cardiomiopatía, eventos embólicos, incluyendo apoplejía, en pacientes con fibrilación auricular o aleteos auriculares.

El término "diabetes", como se usa en este documento, se refiere a cualquiera de varios estados diabetogénicos incluyendo diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, Síndrome X, síndrome metabólico, trastornos lipídicos asociados con la resistencia a insulina, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes no dependiente de insulina, complicaciones diabéticas microvasculares, reducción de la velocidad de conducción de los nervios, reducción o pérdida de visión, retinopatía diabética, aumento del riesgo de amputación, disminución de la función renal, insuficiencia renal, síndrome de resistencia a insulina, síndrome pluri-metabólico, adiposidad central (visceral) (cuerpo superior), dislipidemia diabética, disminución de la sensibilidad a insulina, retinopatía/neuropatía diabética, nefropatía/micro y macro angiopatía y micro/macroalbuminuria diabética, cardiomiopatía diabética, gastroparesis diabética, obesidad, aumento de la glicosilación de hemoglobina (incluyendo HbA1C), mejor control de la glucosa, trastorno de la función renal (diálisis, etapa final) y función hepática (leve, moderada y grave).

Las expresiones "enfermedad inflamatoria, trastornos autoinmunes y otras enfermedades sistémicas", como se usan en este documento, se seleccionan, pero sin limitación, entre el grupo compuesto por esclerosis múltiple, artritis reumatoide, osteoartritis, síndrome del Intestino irritable, enfermedad de intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis, vasculitis, lupus eritematoso, sarcoidosis, amiloidosis, apoptosis y trastornos de los sistemas complementarios.

La expresión "disfunción cognitiva", como se usa en este documento, se selecciona, pero sin limitación, entre el grupo compuesto por demencia secundaria a aterosclerosis, ataques isquémicos cerebrales transitorios,

neurodegeneración (incluyendo enfermedad de Parkinson, de Huntington, deposición amiloide y esclerosis lateral amiotrófica), deficiencia neuronal y comienzo o progreso retardado de la enfermedad de Alzheimer.

El "período de transición" significa de 30 días antes del parto a 70 días
5 después del parto.

El término "tratar", "se trata" o "tratamiento" como se usa en este documento incluye tratamiento profiláctico, paliativo y curativo.

"Balance energético negativo" como se usa en este documento significa que la energía mediante la comida no reúne los requisitos de mantenimiento y
10 producción (leche).

El término "vaca" como se usa en este documento incluye novilla y vacas primíparas y multíparas.

"Rumiante sano" significa que el rumiante no muestra señales de las siguientes indicaciones: síndrome de hígado graso, distocia, disfunción inmune, trastorno de la función inmune, envenenamiento, cetosis primaria y secundaria,
15 síndrome de las vacas caldas, indigestión, inapetencia, placenta retenida, abomaso desplazado, mastitis, (endo-)metritis, infertilidad, baja fertilidad y/o cojera.

"Calidad" de la leche como se usa en este documento se refiere a los
20 niveles en leche de proteínas, grasas, lactosa, células somáticas y cuerpos de cetona. Un aumento en la calidad de la leche se obtiene con un aumento del contenido en grasas, proteínas o lactosa, o con una disminución de los niveles de células somáticas o de los niveles de cuerpos de cetona.

Un aumento del rendimiento de la leche significa un aumento del contenido de sólidos de la leche, grasas de la leche o proteínas de la leche, así como, o en lugar de, un aumento del volumen de leche producido.

5 "Acumulación excesiva de triglicéridos" como se usa en este documento significa un contenido de triglicéridos mayor que el fisiológico del 10% p/p en el tejido hepático.

"Aumento excesivo de los niveles de ácidos grasos no esterificados en suero" como se usa en este documento significa niveles de ácidos grasos no esterificados de más de 800 $\mu\text{mol/l}$ en suero.

10 A menos que se especifique otra cosa, "preparto" significa desde 3 semanas antes del parto hasta el día del parto.

A menos que se especifique otra cosa, "postparto" significa desde el momento en que se "expulsa" el recién nacido del útero hasta 6 semanas después de que se expulsa del útero.

15 "En el parto" significa las 24 horas después de que se expulse el recién nacido del útero.

"Periparturiento" significa el período desde el comienzo del período del preparto hasta el final del período del postparto.

20 "Síndrome metabólico", también conocido como "Síndrome X", se refiere a un trastorno clínico común que se define como la presencia de concentraciones incrementadas de insulina junto con otros trastornos que incluyen obesidad visceral, hiperlipidemia, dislipidemia, hiperglucemia, hipertensión y potencialmente hiperuricemia y disfunción renal.

Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que un vehículo, diluyente, excipientes y/o sal deben ser compatibles con el resto de ingredientes de la formulación, y no perjudiciales para el receptor del mismo.

"Compuestos", cuando se usa en este documento incluye cualquier
5 derivado o variación farmacéuticamente aceptable, incluyendo isómeros conformacionales (por ejemplo, isómeros *cis* y *trans*) y todos los isómeros ópticos (por ejemplo, enantiómeros y diastereómeros), mezclas racémicas, diastereoméricas y otras de tales isómeros, así como solvatos, hidratos, isomorfos, polimorfos, tautómeros, ésteres, formas de sal y profármacos. Por
10 "tautómeros" se entiende compuestos químicos que pueden existir en dos o más formas de diferente estructura (isómeros) en equilibrio, difiriendo las formas, normalmente, en la posición de un átomo de hidrógeno. Pueden producirse diversos tipos de tautomería, incluyendo tautomería ceto-enol, anillo-cadena y anillo-anillo. La expresión "profármaco" se refiere a compuestos
15 que son precursores de fármacos que después de la administración liberan el fármaco *in vivo* mediante algún procedimiento químico o fisiológico (por ejemplo, un profármaco que se lleva al pH fisiológico o a través de la acción enzimática se convierte en la forma de fármaco deseada). Los profármacos ilustrativos tras la escisión liberan el ácido libre correspondiente, y tales restos
20 formadores de ésteres hidrolizables de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, aquellos que tienen un resto carboxilo en el que el hidrógeno libre se reemplaza por alquilo (C₁-C₄), alcanoloxi (C₂-C₇)-metilo, 1-(alcanoloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono,
25 alcóxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-

(alcoxicarbonilo)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarbonilo)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, *N*-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(*N*-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-*N,N*-alquilamino (C_1-C_2)-alquilo (C_2-C_3) (tal como β -dimetilaminoetilo), carbamoll-alquilo (C_1-C_2), *N,N*-di-alquil (C_1-C_2)carbamoll-alquilo (C_1-C_2) y piperidino-, pirrolidino- o morfolino-alquilo (C_2-C_3).

Los siguientes párrafos describen anillo(s) ilustrativo(s) para las descripciones genéricas de anillos contenidas en este documento.

Los anillos aromáticos de cinco a seis miembros ilustrativos que tienen opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados Independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre incluyen fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridiazinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

Los anillos carbocíclicos de cinco a ocho miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y fenilo.

Otros anillos carbocíclicos de cinco miembros ilustrativos incluyen 2*H*-pirrolilo, 3*H*-pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, 2*H*-imidazolilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2-ditiolilo, 1,3-ditiolilo, 3*H*-1,2-oxatolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-

oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3,4-oxatriazolilo, 1,2,3,5-oxatriazolilo, 3*H*-1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo, 1,3,4-dioxazolilo, 5*H*-1,2,5-oxatiazolilo y 1,3-oxatiolilo.

Otros anillos carbocíclicos de seis miembros ilustrativos incluyen 2*H*-
 5 piranilo, 4*H*-piranilo, piridinilo, piperidinilo, 1,2-dioxinilo, 1,3-dioxinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-dítianilo, tiomorfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-trítianilo, 4*H*-1,2-oxazinilo, 2*H*-1,3-oxazinilo, 6*H*-1,3-oxazinilo, 6*H*-1,2-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, 2*H*-1,2-oxazinilo, 4*H*-1,4-oxazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, 1,4-
 10 oxazinilo, *o*-isoxazinilo, *p*-isoxazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, 1,2,6-oxatiazinilo, 1,4,2-oxadiazinilo y 1,3,5,2-oxadiazinilo.

Otros anillos de siete miembros ilustrativos incluyen azepinilo, oxepinilo y tiepinilo.

Otros anillos carbocíclicos de ocho miembros ilustrativos incluyen
 15 ciclooctilo, ciclooctenilo y ciclooctadlenilo.

Los anillos bicíclicos ilustrativos que constan de dos anillos de cinco o seis miembros condensados parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados
 20 independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno incluyen indolizinilo, indolilo, isoindolilo, 3*H*-indolilo, 1*H*-isoindolilo, indolinilo, ciclopenta(b)piridinilo, pirano(3,4-*b*)pirrolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzo(b)tienilo, benzo(c)tienilo, 1*H*-indazolilo, indoxazinilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, 4*H*-quinolizinilo, quinollnilo, isoquinolinilo, cinnolinilo,
 25 ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, indenilo,

isoindenilo, naftilo, tetralinilo, decalinilo, 2H-1-benzopiranilo, pirido(3,4-b)-piridinilo, pirido(3,2-b)-piridinilo, pirido(4,3-b)-piridinilo, 2H-1,3-benzoxazinilo, 2H-1,4-benzoxazinilo, 1H-2,3-benzoxazinilo, 4H-3,1-benzoxazinilo, 2H-1,2-benzoxazinilo y 4H-1,4-benzoxazinilo.

- 5 El contenido de átomos de carbono de diversos restos que contienen hidrocarburos se indica mediante un prefijo que designa el número mínimo y máximo de átomos de carbono en el resto, es decir, el prefijo C_i-C_j indica un resto del número entero "i" al número entero "j" de átomos de carbono, inclusive. De esta manera, por ejemplo, alquilo C₁-C₃ se refiere a alquilo de uno
10 a tres átomos de carbono, inclusive, o metilo, etilo, propilo e isopropilo, y todas las formas isoméricas y formas lineales y ramificadas de los mismos.

Por "arilo" se entiende un anillo aromático de seis miembros opcionalmente sustituido, incluyendo anillos poliaromáticos. Los ejemplos de arilo incluyen fenilo, naftilo y bifenilo.

- 15 "Heteroarilo" como se usa en este documento significa un anillo aromático de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido, incluyendo anillos poliaromáticos en los que los átomos de carbono apropiados están sustituidos con nitrógeno, azufre u oxígeno. Los ejemplos de heteroarilo incluyen piridina, pirimidina, tiazol, oxazol, quinolina, quinazolina, benzotiazol y
20 benzoxazol.

Por "halo" o "halógeno" se entiende cloro, bromo, yodo o fluoro.

- Por "alquilo" se entiende un hidrocarburo saturado de cadena lineal o un hidrocarburo saturado de cadena ramificada. Los ejemplos de tales grupos alquilo (asumiendo que la longitud indicada abarca el ejemplo particular) son
25 metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, butilo terciario, pentilo,

isopentilo, neopentilo, pentilo terciario, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, hexilo, isohexilo, heptilo y octilo. Este término también incluye un hidrocarburo saturado (de cadena lineal o ramificada) en el que un átomo de hidrógeno se retira de cada uno de los carbonos terminales.

- 5 "Alquenilo" indicado en este documento puede ser lineal o ramificado, y también pueden ser grupos cíclicos (por ejemplo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo) o bicíclicos o contener grupos cíclicos. Contienen 1-3 dobles enlaces carbono-carbono, que pueden ser *cis* o *trans*.

- 10 Por "alcoxi" se entiende un alquilo saturado de cadena lineal o un alquilo saturado de cadena ramificada unido a través de un oxi. Los ejemplos de tales grupos alcoxi (asumiendo que la longitud indicada abarca el ejemplo particular) son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi terciario, pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, pentoxi terciario, hexoxi, isohexoxi, heptoxi y octoxi.

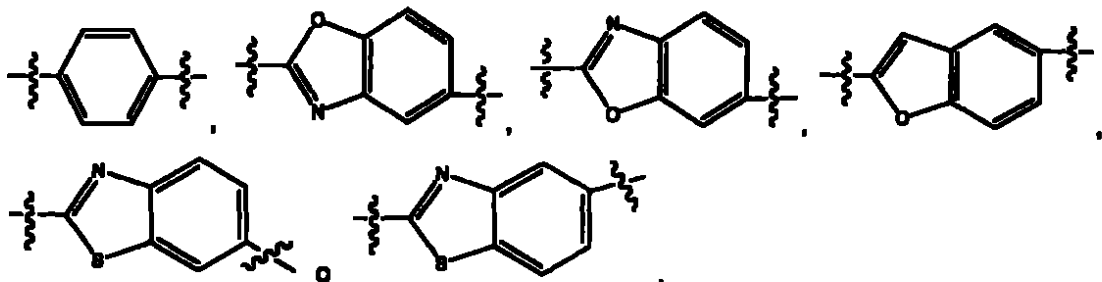
- 15 Se entenderá que si un resto carbocíclico o heterocíclico puede enlazarse o unirse de otra forma a un sustrato indicado a través de diferentes átomos del anillo sin indicar un punto de unión específico, entonces se contemplan todos los puntos posibles, a través de un átomo de carbono o, por ejemplo, un átomo de nitrógeno trivalente. Por ejemplo, el término "piridilo" significa 2-, 3- o 4-piridilo, el término "tienilo" significa 2- o 3-tienilo, y así
20 sucesivamente.

La expresión "inhibidor de HMG CoA reductasa" se selecciona, pero sin limitación, entre el grupo compuesto por lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluindostatina, velostatina, dihidrocompactina, compactina, fluvastatina, atorvastatina, glenvastatina, dalvastatina, carvastatina, crivastatina,

bervastatina, cerivastatina, rosuvastatina, pitavastatina, mevastatina o rivastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

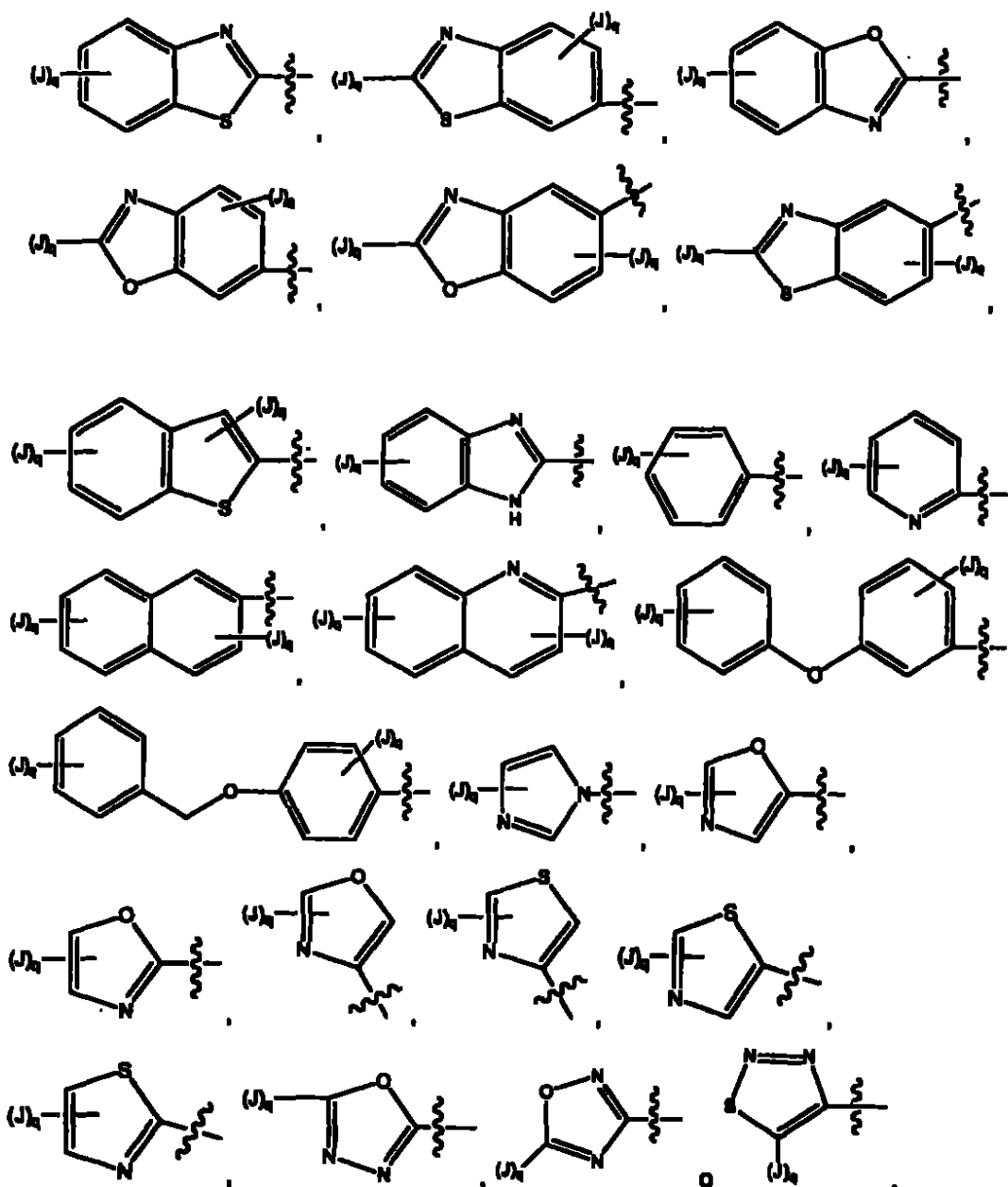
La expresión "agente antihipertensivo" se selecciona, pero sin limitación, entre un bloqueante de los canales de calcio (incluyendo, pero sin limitación, 5 verapamil, diltiazem, mibefradil, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, avanidpina, amlodipina, besilato de amlodipina, manidipina, cilinidipina, lercanidipina y felodipina), un inhibidor de ACE (incluyendo, pero sin limitación, benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, trandolapril, ramipril, zestril, zofenopril, cilaapril, 10 temocapril, espirapril, moexipril, delapril, imidapril, ramipril, terazosina, urapidina, indoramina, amolsulalol y alfuzosina), un antagonista de A-II (incluyendo, pero sin limitación, losartan, irbesartan, telmisartan y valsartan), un diurético (incluyendo, pero sin limitación, amilorida y bendroflumetiazida), un bloqueante del receptor beta-adrenérgico (tal como carvedilol) o un bloqueante 15 del receptor alfa-adrenérgico (incluyendo, pero sin limitación, doxazosina, prazosina y trimazosina) o una sal farmacéuticamente aceptable de tales compuestos.

En una realización de la presente invención, p es 1 ó 2 y R¹ se une a Q.
En otra realización de la presente invención, Ar¹ es:



20

En otra realización de la presente invención, Ar² es



En otra realización de la presente invención,

Ar^1 es fenilo o fenilo condensado a oxazolilo o tiazolilo; y

5 Ar^2 es fenilo o fenilo condensado a un anillo seleccionado entre el grupo compuesto por: fenilo, piridinilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo e imidazolilo.

En otra realización de la presente invención, halo es fluoro.

En otra realización de la presente invención, B es un enlace o $-L-(CY_2)_n-$ o $-(CY_2)_n-L-$, y L es O o S, y n es 0, 1 ó 2.

En otra realización de la presente invención,

X es $-COOR^4$;

5 B es un enlace;

Ar^1 es fenilo o fenilo condensado a oxazolilo o tiazolilo; y

Ar^2 es fenilo o fenilo condensado a un anillo seleccionado entre el grupo compuesto por: fenilo, piridinilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo e imidazolilo.

En otra realización de la presente invención,

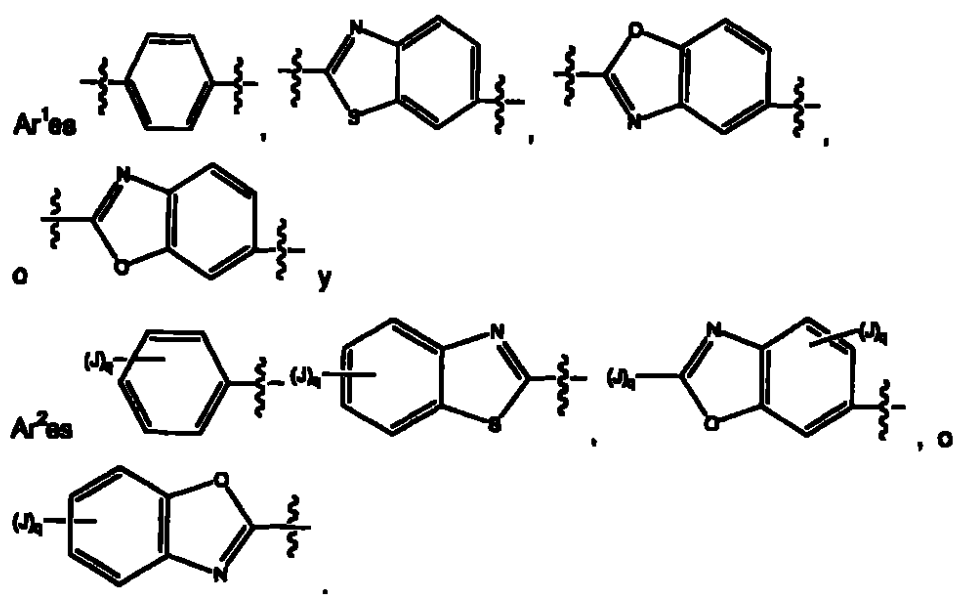
10 X es $-COOR^4$;

B es $-L-(CY_2)_n-$ o $-(CY_2)_n-L-$, y L es O o S, y n es 0, 1 ó 2;

Ar^1 es fenilo o fenilo condensado a oxazolilo o tiazolilo; y

Ar^2 es fenilo o fenilo condensado a un anillo seleccionado entre el grupo compuesto por: fenilo, piridinilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo e imidazolilo.

15 En otra realización de la presente invención,



En otra realización de la presente invención, q es 1 ó 2 y cada J es independientemente halo, alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno a tres halo, o alcoxi (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno a tres halo.

En otra realización de la presente invención, p es 1 y R⁴ es H o alquilo (C₁-C₃).

En otra realización de la presente invención, L es S y n es 1.

En otra realización de la presente invención, el compuesto de fórmula I se selecciona entre el grupo compuesto por:

- Ácido 2-metil-5-[4-(5-metil-benzooxazol-2-il)-fenilsulfamoil]benzoico;
- 10 Ácido 5-[4-(5-cloro-benzooxazol-2-il)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico;
- Ácido 2-metil-5-[4-(4-trifluorometil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico;
- Ácido 5-[4-(4-*terc*-butil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico;
- Ácido 2-etil-5-[4-(5-metil-benzooxazol-2-il)-fenilsulfamoil]-benzoico;
- Ácido 5-[4-(4-etil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico;
- 15 Ácido 5-[4-(3,4-difluoro-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico;
- Ácido 5-[4-(3,4-dimetil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico;
- Ácido 5-[4-(5,7-difluoro-benzotiazol-2-ilmetilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico;
- Ácido 2,3-dimetil-5-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico;
- 20 Ácido 2-etil-5-[4-(4-trifluorometoxi-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico;
- Ácido 2-etil-5-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico;
- Ácido 2-isopropil-5-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-benzooxazol-5-ilsulfamoil]-benzoico; y
- Ácido 2-metil-5-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico;

o un profármaco de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco.

En otra realización de la presente invención, el compuesto de fórmula I se selecciona entre el grupo compuesto por:

- 5 Ácido 2-etil-5-[4-(6-metil-benzotiazol-2-il)-fenilsulfamoil]-benzoico;
Ácido 2-metil-5-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico;
Ácido 2-isopropil-5-[propil-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-sulfamoil]-benzoico;
 - Ácido 2-metil-5-[(4'-propoxi-bifenil-4-il)-propil-sulfamoil]-benzoico;
 - 10 Ácido 2-metil-5-(4'-propoxi-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico;
Ácido 2-etil-5-[4-(4-trifluorometoxi-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico;
Ácido 5-(4'-terc-butil-bifenil-4-ilsulfamoil)-2-metil-benzoico;
Ácido 5-[4-(4-cloro-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico;
 - Ácido 2-metil-5-[4-(3-trifluorometoxi-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico;
 - 15 Ácido 2-metil-5-[2-(4-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-5-ilsulfamoil]-benzoico;
 - Ácido 2-metil-5-[4-(5-fenil-benzooxazol-2-il)-fenilsulfamoil]-benzoico; y
Ácido 2-isopropil-5-[4-(5-metil-benzooxazol-2-il)-fenilsulfamoil]-benzoico;
 - 20 o un profármaco de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco.
- En una realización de los procedimientos de la presente invención, se trata la aterosclerosis.
- En una realización de los procedimientos de la presente invención, se
- 25 trata la enfermedad vascular periférica.

En una realización de los procedimientos de la presente invención, se trata la dislipidemia.

En una realización de los procedimientos de la presente invención, se trata la diabetes.

5 En una realización de los procedimientos de la presente invención, se trata la hipoalfalipoproteinemia.

En una realización de los procedimientos de la presente invención, se trata la hipercolesterolemia.

10 En una realización de los procedimientos de la presente invención, se trata la hipertrigliceridemia.

En una realización de los procedimientos de la presente invención, se trata la obesidad.

En una realización de los procedimientos de la presente invención, se trata la osteoporosis.

15 En una realización de los procedimientos de la presente invención, se trata el síndrome metabólico.

En otra realización de la presente invención, la composición farmacéutica es para el tratamiento de aterosclerosis en un mamífero que comprende una cantidad para tratar la aterosclerosis de un compuesto de fórmula I, o un profármaco de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25 En una realización de las composiciones, procedimientos y kits de la combinación farmacéutica de la presente invención, el segundo compuesto es un inhibidor de HMG-CoA reductasa o un inhibidor de CETP.

En una realización de las composiciones, procedimientos y kits de la combinación farmacéutica de la presente invención, el segundo compuesto es rosuvastatina, rivastatina, pitavastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina o cerivastatina o un profármaco de dicho compuesto
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco.

En una realización de las composiciones, procedimientos y kits de la combinación farmacéutica de la presente invención, el segundo compuesto es éster etílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-*bis*-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolina-1-carboxílico.

10 En una realización de las composiciones, procedimientos y kits de la combinación farmacéutica de la presente invención, la composición comprende además un inhibidor de la absorción de colesterol.

En una realización de las composiciones, procedimientos y kits de la combinación farmacéutica de la presente invención, el inhibidor de la absorción
15 de colesterol es ezetimibe.

En una realización de las composiciones, procedimientos y kits de la combinación farmacéutica de la presente invención, la composición comprende además un agente antihipertensivo.

En una realización de las composiciones, procedimientos y kits de la
20 combinación farmacéutica de la presente invención, dicho agente antihipertensivo es un bloqueante de los canales de calcio, un inhibidor de ACE, un antagonista de A-II, un diurético, un bloqueante del receptor beta-adrenérgico o un bloqueante del receptor alfa-adrenérgico.

En una realización de las composiciones, procedimientos y kits de la
25 combinación farmacéutica de la presente invención, el agente antihipertensivo

es un bloqueante de los canales de calcio, siendo dicho bloqueante de los canales de calcio verapamil, diltiazem, mibefradil, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, avanidipina, amlodipina, besilato de amlodipina, manidipina, cilinidipina, lercanidipina, felodipina o un profármaco de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco.

En otra realización de la presente invención, el compuesto de fórmula II es:

4-(5-Cloro-benzooxazol-2-il)-fenilamina;
 10 4-(4-Trifluorometil-bencilsulfanil)-fenilamina;
 4-(4-*tert*-Butil-bencilsulfanil)-fenilamina;
 4-(4-Etil-bencilsulfanil)-fenilamina;
 4-(3,4-Difluoro-bencilsulfanil)-fenilamina;
 4-(3,4-Dimetil-bencilsulfanil)-fenilamina;
 15 4-(5,7-Difluoro-benzotiazol-2-ilmetilsulfanil)-fenilamina;
 4'-Trifluorometoxi-bifenil-4-ilamina;
 4-(4-Trifluorometoxi-bencilsulfanil)-fenilamina; o
 4-Trifluorometoxi-fenil)-benzooxazol-5-ilamina; o una sal
 farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 En general, los compuestos de esta invención pueden fabricarse mediante procedimientos que incluyen procedimientos análogos a los conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en este documento. Ciertos procedimientos para la fabricación de los compuestos de esta invención se proporcionan como características

adicionales de la invención y se ilustran mediante los siguientes esquemas de reacción. Pueden describirse otros procedimientos en la sección experimental.

Los Esquemas de Reacción descritos en este documento pretenden proporcionar una descripción general de la metodología empleada en la preparación de muchos de los Ejemplos dados. Sin embargo, será evidente a partir de las descripciones detalladas dadas en la sección Experimental que los modos de preparación empleados se extienden más allá de los procedimientos generales descritos en este documento. En particular, se observa que los compuestos preparados de acuerdo con estos Esquemas pueden modificarse adicionalmente para proporcionar nuevos Ejemplos dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, una funcionalidad de éster puede hacerse reaccionar adicionalmente usando procedimientos bien conocidos para los especialistas en la técnica para dar otro éster, una amida, un ácido, un carbinol o una cetona.

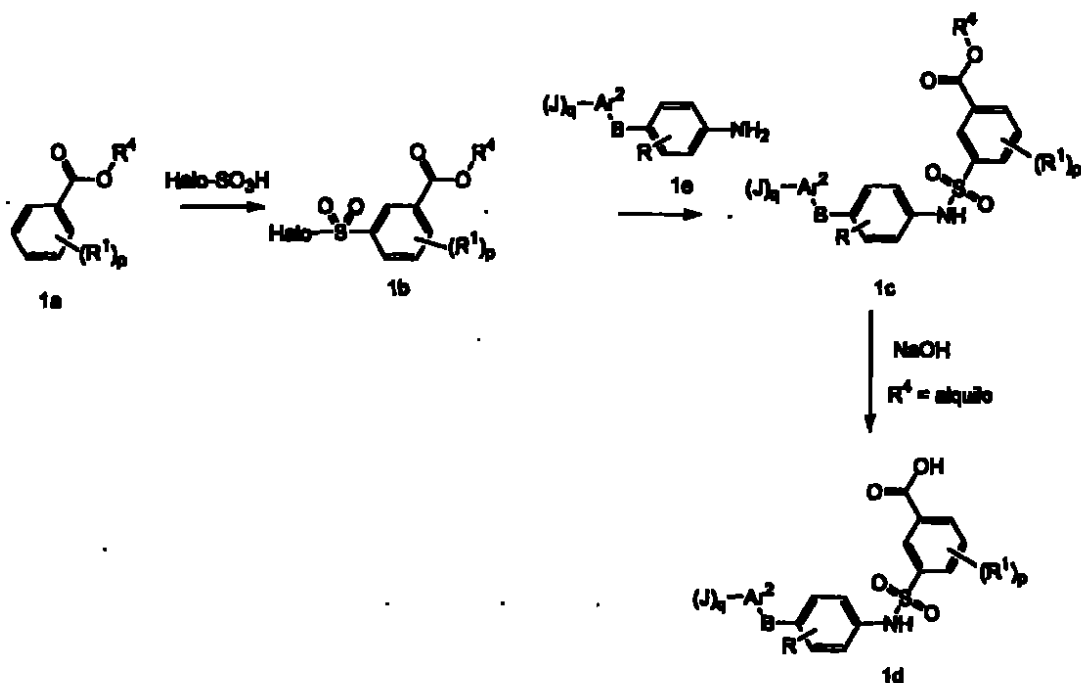
Como indicación inicial, en la preparación de los compuestos de la presente invención, se observa que algunos de los procedimientos de preparación útiles para la preparación de los compuestos descritos en este documento puede requerir la protección de la funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria, amina secundaria, carboxilo en intermedios). La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los procedimientos preparativos y puede determinarse fácilmente por parte de un especialista en la técnica. El uso de tales procedimientos de protección/desprotección también está dentro del conocimiento del especialista en la técnica. Para una descripción general

sobre grupos protectores y su uso véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley y Sons, Nueva York, 1991.

Por ejemplo, en los esquemas de reacción mostrados a continuación, ciertos compuestos contienen aminas primarias o funcionalidades de ácido carboxílico, que pueden interferir con reacciones en otros sitios de la molécula si se dejan desprotegidos. Por consiguiente, tales funcionalidades pueden protegerse mediante un grupo protector apropiado, que puede retirarse en una etapa posterior. Los grupos protectores adecuados para la protección de amina y ácido carboxílico incluyen aquellos grupos protectores usados normalmente en la síntesis peptídica (tales como *N*-*t*-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo y 9-fluorenilmetilenoxycarbonilo para aminas y alquilo inferior o ésteres de bencilo para ácidos carboxílicos) que generalmente no son químicamente reactivos en las condiciones de reacción descritas y pueden retirarse típicamente sin alterar químicamente otra funcionalidad del compuesto.

15

Esquema 1



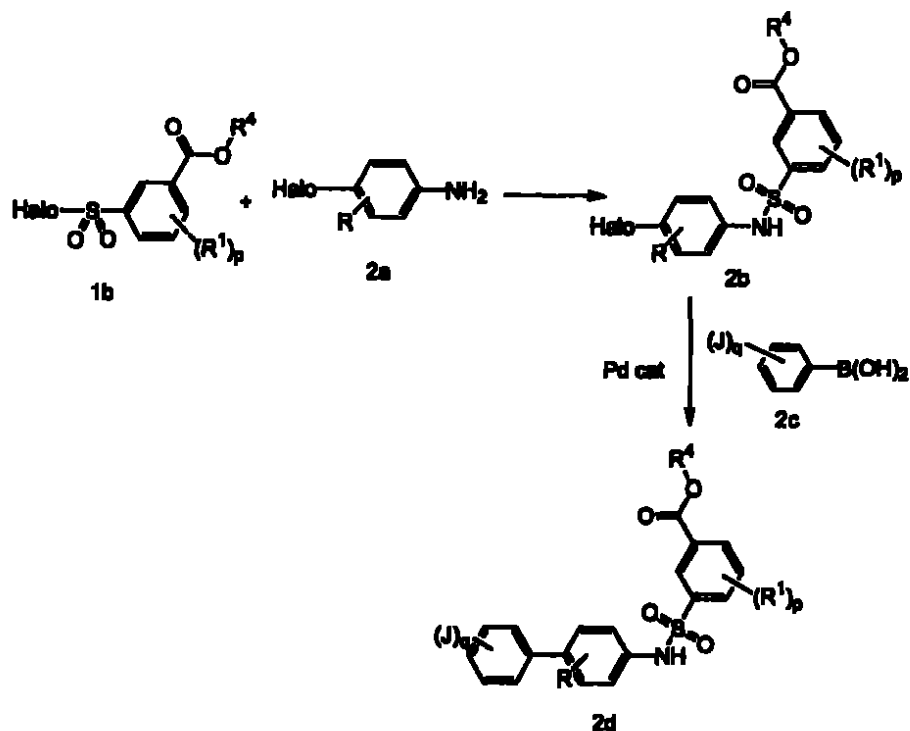
De acuerdo con el Esquema de reacción 1, los compuestos de fórmula 1d, que son compuestos de fórmula I en la que x es $-COOR^4$, R^2 es H, R (opcionalmente presente) es halo, alquilo, alcoxi o alquiltio y R^1 , B, Ar^2 , J, p y q son como se han descrito anteriormente se preparan mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento del ácido benzoico o éster 1a (que están disponibles en el mercado o se conocen en la bibliografía o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos familiares para los especialistas en la técnica) con ácido clorosulfónico (halo es cloro) a temperaturas entre aproximadamente 90 y 110°C, preferiblemente 100°C, durante un período de aproximadamente 15 min a 3 h, preferiblemente 2,5 h para el ácido y 15 min para el éster, conduce al sulfonilo halogenado 1b.

La reacción del cloruro de sulfonilo 1b con anilinas sustituidas apropiadamente 1e (la preparación de las anilinas 1e se describe en los Esquemas 4, 5, 6, 7 y 8) para formar las sulfanilidas 1c puede realizarse en

condiciones de reacción bien conocidas para los especialistas en la técnica. Por ejemplo, la reacción del cloruro de sulfonilo 1b y una anilina 1e puede realizarse en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida o una mezcla de acetona y agua, en presencia de una base tal como piridina, 5 carbonato potásico o carbonato sódico, a temperaturas entre 20°C y 65°C, preferiblemente a temperatura ambiente durante un período de aproximadamente 10 a 36 h, preferiblemente de aproximadamente 20 h. Si 1b es un éster clorosulfonilbenzoico ($R^4 = CH_3$), puede preferirse realizar la reacción en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano en presencia de 10 una base de amina tal como piridina y trietilamina.

El producto éster 1c puede convertirse en el ácido benzoico 1d por hidrólisis con un hidróxido de metal alcalino, preferiblemente hidróxido sódico, en una mezcla de un alcohol, preferiblemente metanol, y agua a una temperatura de aproximadamente 50 a 100°C preferiblemente a temperatura 15 de reflujo, durante un período de aproximadamente 2 a 30 h.

Esquema 2

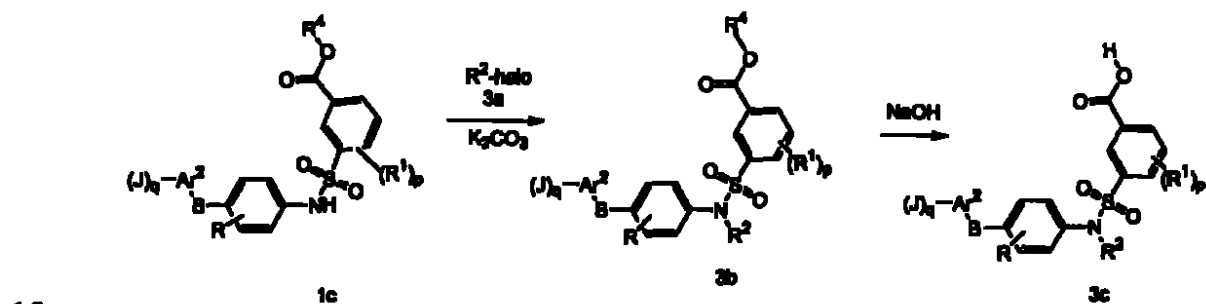


De acuerdo con el Esquema de reacción 2, los compuestos de Fórmula I
deseados donde x es -COOR⁴, R² es H, B es un enlace, Ar² es fenilo, R
(opcionalmente presente) es halo, alquilo, alcoxi o alquilitio, y R¹, J, p y q son
5 como se han descrito anteriormente, se preparan haciendo reaccionar un
sulfonilo halogenado (donde halo es cloro) 1b y 4-haloanilina 2a (donde halo es
bromo o yodo) en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano o una mezcla
disolvente tal como acetona y agua, en presencia de una base de amina tal
como piridina/trietilamina o una base inorgánica tal como carbonato potásico o
10 carbonato sódico, a una temperatura de aproximadamente 20°C a 50°C,
preferiblemente a temperatura ambiente, durante un período de
aproximadamente 20 h para formar la sulfanilida halogenada 2b.

La reacción de la sulfanilida halogenada 2b en un disolvente tal como
tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o dioxano/agua con un derivado de
15 ácido bencenobórico apropiadamente sustituido 2c bajo catálisis de paladio en

presencia de una base tal como carbonato potásico, carbonato de cesio o carbonato sódico, a temperaturas entre 80°C y 110°C, preferiblemente a reflujo, durante 6-30 h, preferiblemente 20 h, usando procedimientos conocidos para los especialistas en la técnica, conduce a la bifenilsulfanilida 2d. los catalizadores de paladio adicionales, ligandos fosfina, disolventes, bases y temperaturas de reacción que pueden usarse se ilustran en Chemical Reviews 102, 1359 (2002). Por ejemplo, la reacción de bromosulfanilida como sulfanilida halogenada 2b con un ácido arilbórico 2c en presencia de una cantidad catalítica de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) aducto de 10 diclorometano y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, con carbonato potásico como base y dioxano acuoso como disolvente, produce la bifenililida 2d. Como se ha mostrado en el Esquema 1, el grupo éster del compuesto 2d (X, -COOR⁴) puede convertirse en un grupo ácido por hidrólisis básica.

Esquema 3



De acuerdo con el Esquema de reacción 3, los compuestos de Fórmula I deseados donde x es -COOR⁴, R² es alquilo, R (opcionalmente presente) es halo, alquilo, alcoxi o alquiltio, y R¹, R², B, Ar², J, p y q son como se han descrito anteriormente, se preparan tratando una sulfanilida 1c con un alquilo halogenado apropiado (donde halo es bromo o yodo) 3a o con un alquilsulfonato en presencia de un carbonato de metal alcalino tal como

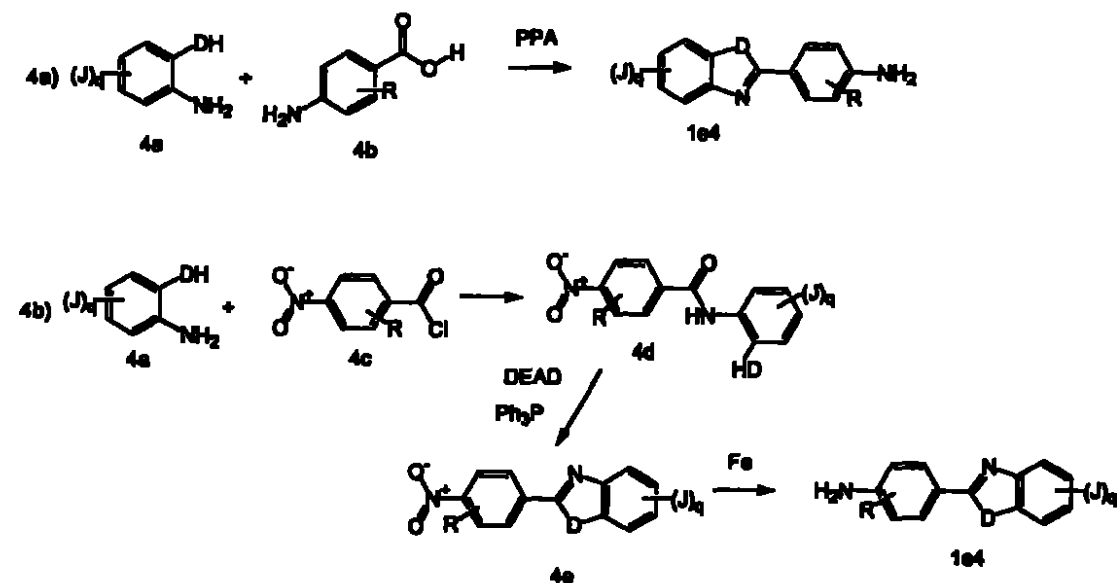
20

carbonato potásico, sódico o de cesio en un disolvente inerte tal como acetona o dimetilformamida a temperaturas entre 60°C y 80°C, preferiblemente acetona a temperatura de reflujo para producir el éster de *n*-alquilsulfanilida 3b.

El éster de *n*-alquilsulfanilida 3b puede convertirse en el ácido 3c por hidrólisis básica tal como en las condiciones de reacción ilustradas previamente en el Esquema 1,

Los Esquemas 4, 5, 6, 7 y 8 describen la preparación de anilinas 1e, usadas en la síntesis mostrada en el Esquema 1. Como alternativa, las anilinas 1e del Esquema 1 están disponibles en el mercado o se conocen en la bibliografía o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica.

Esquema 4



Los compuestos de Fórmula 1e deseados donde R² es hidrógeno, R (opcionalmente presente) es halo, alquilo, alcoxi o alquiltio, B es un enlace, Ar² es un anillo fenilo condensado a un anillo imidazol, oxazol o tiazol (D es N, O o

S) y J y q son como se han descrito anteriormente, pueden prepararse mediante 4a y 4b (Esquema 4) o por vías sintéticas similares familiares para los especialistas en la técnica.

En el Esquema 4a, un derivado de 2-aminofenol, 2-aminotiofenol o 2-aminoanilina 4a se calienta con un ácido 4-aminobenzoico apropiadamente sustituido 4b en ácido polifosfórico a entre aproximadamente 170°C y 200°C durante 4-10 h, preferiblemente a 190°C durante 6 h, para producir los derivados de 4-benzoxazol-2-il-fenilamina, 4-benzotiazol-2-il-fenilamina o 4-bencimidazol-2-il-fenilamina correspondientes 1e4.

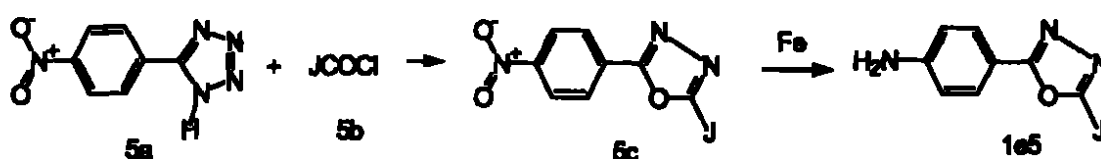
10 Como alternativa, como se resume en el Esquema 4b, la acilación de un derivado de 2-aminofenol, 2-aminotiofenol o 2-aminoanilina 4a con cloruro de 4-nitrobenzoilo o bromuro de 4-nitrobenzoilo 4c, en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno, en presencia de una base de amina tal como 4-dimetilaminopiridina, a una temperatura de 20°C a 50°C durante 10-30 h, 15 preferiblemente a temperatura ambiente durante 20 h, produce la benzamida correspondiente 4d.

En las condiciones de reacción de acilación, el derivado de tiofenol 4d (D = S) se cicla espontáneamente en el derivado de benzotiazol 4e (D = S). El derivado de fenol 4d (D = O) puede ciclarse en el derivado de benzoxazol 4e (D = O) mediante tratamiento con dietilazodicarboxilato (DEAD) y trifenilfosfina (Ph₃P), en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida, cloruro de metileno o dioxano, preferiblemente tetrahidrofurano de 15°C a 35°C durante 10-30 h, preferiblemente a temperatura ambiente durante una noche.

El grupo nitro de 4e puede reducirse para formar la anilina 1e4 mediante 25 procedimientos familiares para los especialistas en la técnica. Por ejemplo, el

calentamiento del compuesto nitro 4e con polvo de hierro y cloruro de calcio en alcohol acuoso tal como etanol de aproximadamente 60°C a 100°C durante de 4 a 10 h, preferiblemente a temperatura de reflujo durante 5 h produce la anilina 1e4. Otros reactivos reductores tales como hierro y ácido acético, cinc y ácido clorhídrico acuoso y la hidrogenación catalítica se ejemplifican en Richard Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Nueva York, 1989 412.

Esquema 5

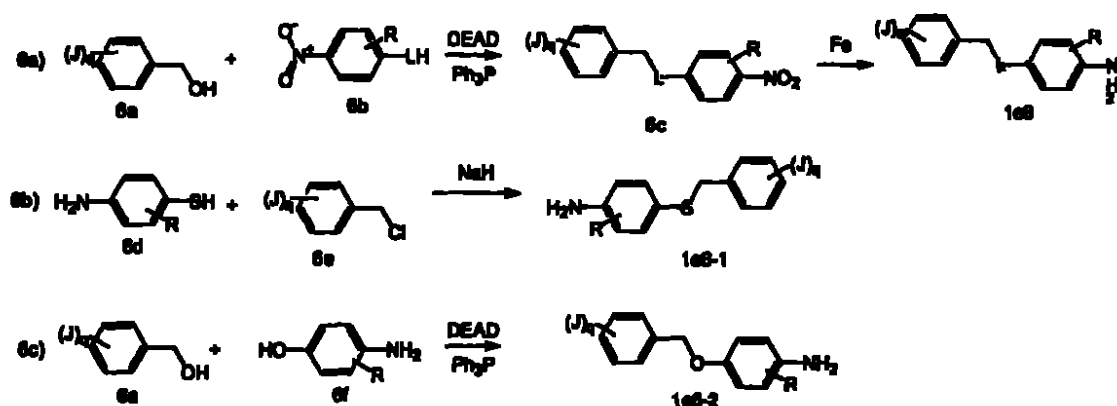


Los compuestos de Fórmula 1e5 deseados donde R^2 es hidrógeno, B es un enlace, Ar^2 es un anillo oxadiazol y J es como se ha descrito anteriormente, pueden prepararse mediante el Esquema 5 o mediante vías sintéticas similares familiares para los especialistas en la técnica.

La acilación del 5-(4-nitrofenil)-1H-tetrazol 5a disponible en el mercado con un cloruro de acilo 5b en piridina a temperatura ambiente, seguido del calentamiento a 60°C durante 1 h y a 100°C durante 2 h, produce el 2-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol 5c.

La reducción del grupo nitro para dar la amina mediante procedimientos conocidos para los especialistas en la técnica produce la anilina 1e5. Por ejemplo, la reducción puede realizarse, como se ha mostrado previamente en el Esquema 4b, con polvo de hierro y cloruro de calcio en etanol acuoso.

Esquema 6



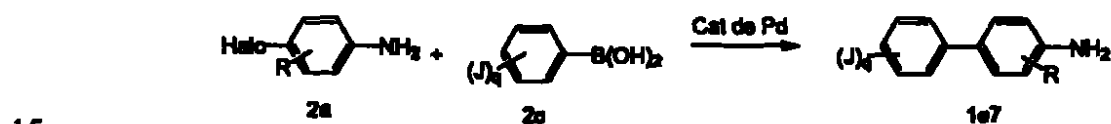
Los compuestos de Fórmula 1e6 deseados donde R^2 es hidrógeno, R (opcionalmente presente) es halo, alquilo, alcoxi o alquiltio, B es $-\text{L}-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{L}-$, Ar^2 es fenilo y J y q son como se han descrito anteriormente, pueden prepararse mediante la síntesis representada en 6a, 6b y 6c del Esquema 6 o mediante vías sintéticas similares familiares para los especialistas en la técnica.

Los derivados de benciloxinitrobenceno o bencilsulfanilnitrobenceno (6c) pueden prepararse mediante la reacción de Mitsunobu, por ejemplo, mediante la reacción de 4-nitrofenol o 4-nitrotiofenol 6b con un alcohol de bencilo apropiado 6a, en presencia de dietilazodicarboxilato (DEAD) y trifetilfosfina (Ph_3P), en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida, cloruro de metileno o dioxano, a entre aproximadamente 15°C y 35°C durante de aproximadamente 10 a 30 h, preferiblemente en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante una noche (Esquema 6a). Las condiciones de reacción, disolventes, temperatura y tiempo de reacción para la reacción de Mitsunobu se analizan en Organic Reactions, Vol 42, 1992, 335, John Wiley, 2002. La reducción del grupo nitro de 6c mediante procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica, incluyendo los ilustrados en el Esquema 4b, produce la anilina correspondiente 1e6.

Por ejemplo, en el Esquema 6b, la bencilsulfanililina 1e6-1 puede sintetizarse tratando el 4-aminotiofenol 6d con un cloruro de bencilo sustituido apropiadamente 6e en presencia de una base tal como hidruro sódico, carbonato de cesio o *terc*-butóxido sódico, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida o dimetoxietano, preferiblemente tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente 20°C a 70°C durante de aproximadamente 8 a 30 h, preferiblemente a temperatura ambiente durante una noche.

La 4-benciloxianilina 1e6-2 puede prepararse mediante la reacción de Mitsunobu (Esquema 6c), donde la reacción de 4-aminofenol 6f con un alcohol de bencilo apropiado 6a, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, se media por dietilazodicarboxilato (DEAD) y trifenilfosfina (Ph₃P), a temperatura ambiente durante una noche como se ejemplifica para 6c.

Esquema 7



Los compuestos de Fórmula 1e deseados donde R² es hidrógeno, R (opcionalmente presente) es halo, alquilo, alcoxi o alquiltio, B es un enlace, Ar² es fenilo y J y q son como se han descrito anteriormente, pueden prepararse mediante la síntesis representada en Esquema 7 o mediante vías sintéticas similares familiares para los especialistas en la técnica.

Los derivados de bifenilamina 1e7 pueden sintetizarse mediante un acoplamiento de Suzuki de 4-haloanilina 2a donde halo es bromo o yodo y un derivado de ácido bencenobórico apropiadamente sustituido 2c, usando

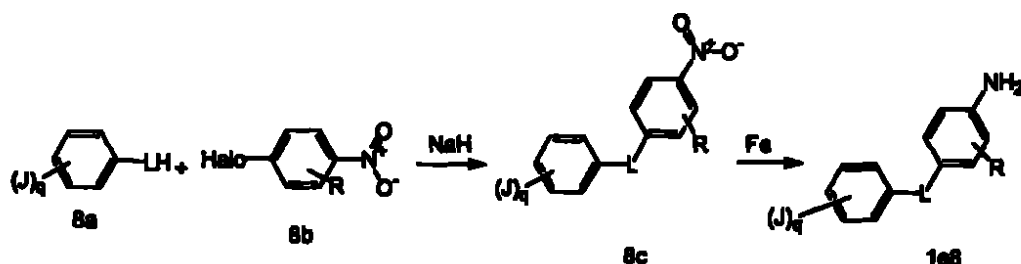
procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica que se han ejemplificado en el Esquema 2c. Los derivados de ácido bencenobórico 2c están disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente mediante procedimientos bibliográficos conocidos para los especialistas en la técnica

5 como se ha ilustrado en el Esquema 2c. Por ejemplo, la reacción de 4-bromoanilina con un ácido arilbórico 2c en presencia de una cantidad catalítica de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) aducto de diclorometano y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, con carbonato potásico como base y dioxano

acuoso como disolvente, a temperatura de reflujo durante una noche produce

10 el derivado de bifenilamina 1e7.

Esquema 8



Los compuestos de Fórmula 1e deseados donde R² es hidrógeno, R (opcionalmente presente) es halo, alquilo, alcoxi o alquiltio, B es L, Ar² es fenilo

15 y J y q son como se han descrito anteriormente, pueden prepararse mediante la síntesis representada en Esquema 8 o mediante vías sintéticas similares familiares para los especialistas en la técnica.

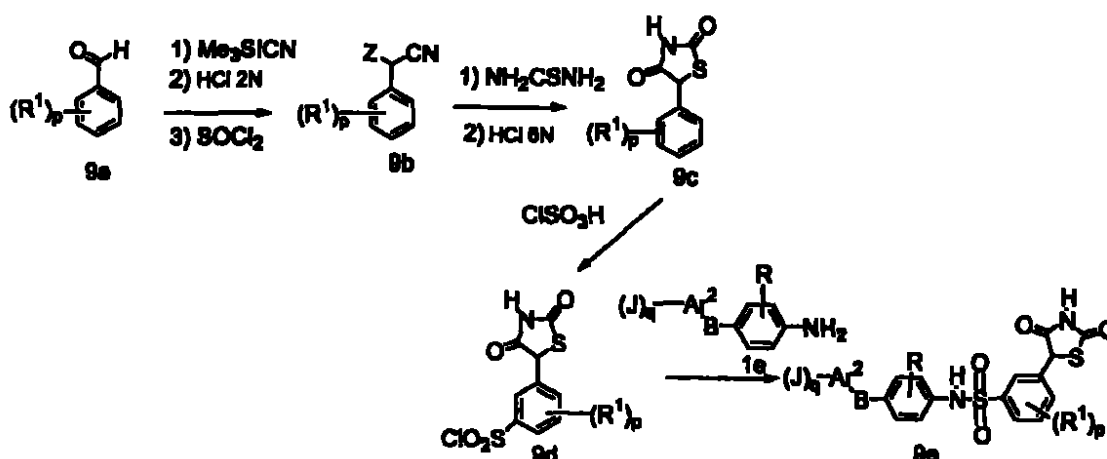
Los derivados de fenoxianilina y fenilsulfanilanilina 1e8 (Esquema 8) pueden prepararse por reacción de 4-halonitrobenceno 8b, donde halo es cloro, bromo o yodo, con un fenol o tiofenol apropiado 8a en presencia de una base

20 tal como hidruro sódico, *tert*-butóxido sódico o carbonato de cesio en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano o dimetoxietano, a

entre aproximadamente 60°C y 90°C durante aproximadamente de 10 a 30 h, preferiblemente a 80°C durante una noche, para producir el derivado nitro 8c. La anilina 1e8 puede producirse reduciendo el derivado nitro 8c, usando procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica, tal como los

5 ejemplificados previamente en el Esquema 4b.

Esquema 9



Los compuestos de Fórmula I en la que x es tiazolidinadiona-5-il-G-, G es (CH₂)_s, s es 0, R² es H, R (opcionalmente presente) es halo, alquilo, alcoxi o alquiltio y R¹, B, Ar², J, p y q son como se han descrito anteriormente, pueden prepararse mediante la secuencia sintética indicada en el Esquema 9, como se muestra por J. Med. Chem., 29, 773 (1986) y Chem. Pharm. Bull., 30, 3601 (1982). Un benzaldehído apropiadamente sustituido 9a se trata con cianuro de trimetilsililo y una cantidad catalítica de yoduro de cinc en cloruro de metileno

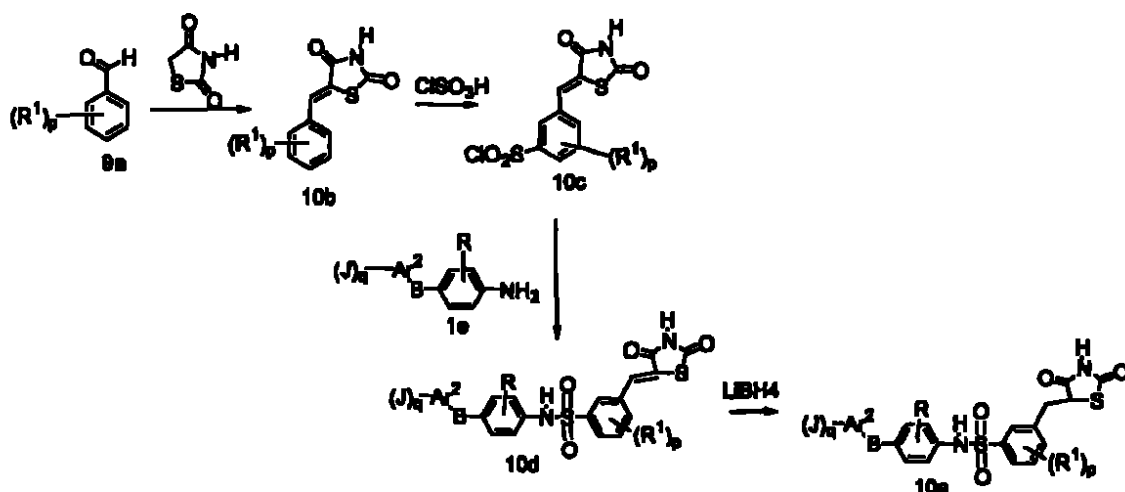
10 anhidro o cloroformo de aproximadamente 20°C a 30°C durante de aproximadamente 15 a 30 h, preferiblemente en cloruro de metileno a temperatura ambiente durante una noche para producir la cianohidrina 9b (Z=OH).

La cianohidrina 9b (Z=OH) se convierte en el clorocianuro 9b (Z = Cl) con cloruro de tionilo en cloroformo o cloruro de metileno de aproximadamente 30°C a 65°C durante de aproximadamente 30 a 60 min, preferiblemente en cloroformo a temperatura de reflujo durante 45 min. La reacción del
5 clorocianuro 9b (Z = Cl) con tiourea en un disolvente alcohólico tal como etanol de aproximadamente 60°C a 80°C durante de aproximadamente 4 a 10 h, preferiblemente en etanol a temperatura de reflujo durante 5 h seguido de la hidrólisis de la iminotiazolidinona intermedia con ácido acuoso de aproximadamente 95°C a 120°C durante aproximadamente de 4 a 10 h,
10 preferiblemente ácido clorhídrico acuoso 6 N a temperatura de reflujo durante 5 h conduce a la tiazolidinadiona 9c.

Como alternativa, el benzaldehído apropiado 9a se trata con cianuro sódico en una mezcla de agua, ácido acético y etilen glicol monometil éter a temperatura ambiente durante 1,5 h seguido de la adición de tiourea y ácido
15 clorhídrico concentrado y el calentamiento a aproximadamente 100°C durante 18 h para producir la tiazolidinadiona 9c (Chem. Pharm. Bull., 45, 1984 (1997)).

El calentamiento de la tiazolidinadiona 9c en ácido clorosulfónico puro de aproximadamente 90°C a 110°C durante de aproximadamente 15 a 30 min, preferiblemente a 100°C durante 15 min produce el cloruro de sulfonilo 9d. La
20 reacción del cloruro de sulfonilo 9d con anilinas apropiadamente sustituidas 1e usando procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica, tal como la reacción descrita en el Esquema 1, conduce a los derivados de tiazolidinadiona deseados 9e.

Esquema 10

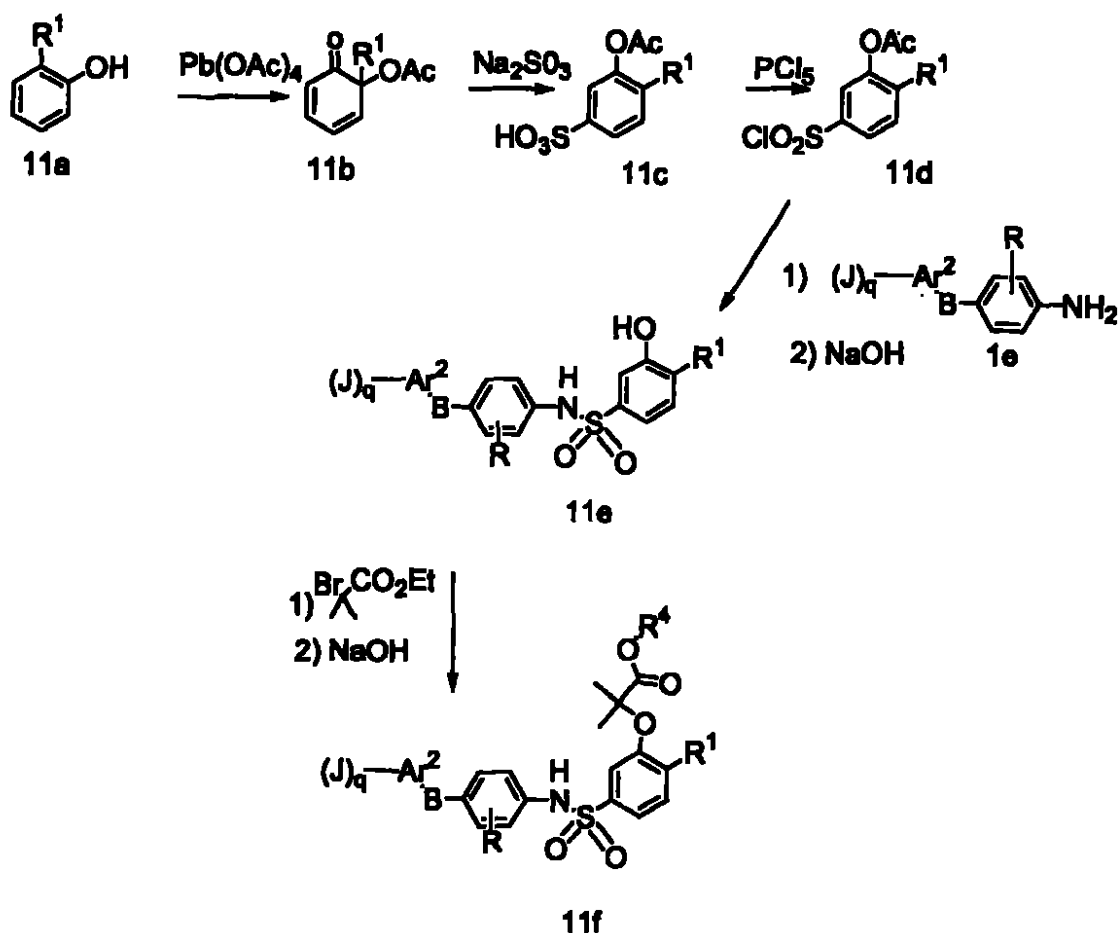


Los compuestos de Fórmula I en la que x es tiazolidinadiona-5-il-G-, G es metilidina o $(CH_2)_s$ y s es 1, R^2 es H, R (opcionalmente presente) es halo, alquilo, alcoxi o alquiltio y R^1 , B, Ar^2 , J, p y q son como se han descrito
 5 anteriormente, pueden sintetizarse mediante la secuencia de reacción indicada en el Esquema 10, como se muestra por Chem. Pharm. Bull., 45, 1984 (1997). La condensación de un benzaldehído apropiadamente sustituido 9a y tiazolidinadiona mediada por piperidina en ácido acético o etanol o acetato amónico en ácido acético de aproximadamente 110°C a 120°C durante de
 10 aproximadamente 8 a 30 h, preferiblemente piperidina en ácido acético a reflujo durante aproximadamente 20 h o por piperidina y ácido benzoico en tolueno a reflujo durante de aproximadamente 3 a 10 h conduce a la bencilideno-tiazolidinadiona 10b.

El calentamiento de la tiazolidinadiona 10b en ácido clorosulfónico puro
 15 de aproximadamente 90°C a 110°C durante de aproximadamente 15 a 25 min, preferiblemente a aproximadamente 100°C durante 15 min produce el cloruro de sulfonilo 10c.

La reacción del cloruro de sulfonilo 10c con anilinas apropiadamente sustituidas 1e usando procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica, tales como el procedimiento descrito en el Esquema 1, conduce a los derivados de bencilideno-tiazolidinadiona 10d.

- 5 La reducción del enlace olefínico de 10d usando procedimientos familiares para los especialistas en la técnica, tales como borohidruro de litio en piridina/tetrahidrofurano de aproximadamente 65 °C a 90°C durante aproximadamente de 2 a 6 h o borohidruro sódico/cloruro de litio en piridina/tetrahidrofurano de aproximadamente 65°C a 90°C durante de
- 10 aproximadamente 3 a 6 h, o hidrogenación catalítica con Pd al 10%-C en 1,4-dioxano o metanol de aproximadamente 344,737 a 413,685 kPa (50 a 60 psi) durante de aproximadamente 36 a 60 h, preferiblemente borohidruro de litio en piridina/tetrahidrofurano a reflujo durante 3 h, produce el derivado de tiazolidinadiona deseado 10e.



- Los compuestos de Fórmula I, en la que x es $-\text{O}-(\text{CR}^3)_2-\text{COOR}^4$, R^3 es CH_3 , R^1 es alquilo, R^2 es H, R (opcionalmente presente) es halo, alquilo, alcoxi o alquiltio y B, Ar^2 , J y q son como se han descrito anteriormente, pueden prepararse mediante la vía sintética indicada en el Esquema 11 como se muestra por Monat. Chem. 99, 2048 (1968). La reacción del fenol sustituido 11a con tetraacetato de plomo en ácido acético de aproximadamente 20°C a 30°C durante aproximadamente de 3 a 6 h, preferiblemente a temperatura ambiente durante 3 h produce el acetato de quinol 11b.
- Después del tratamiento con sulfito sódico en agua de aproximadamente 20°C a 30°C durante aproximadamente de 3 a 6 h, preferiblemente a

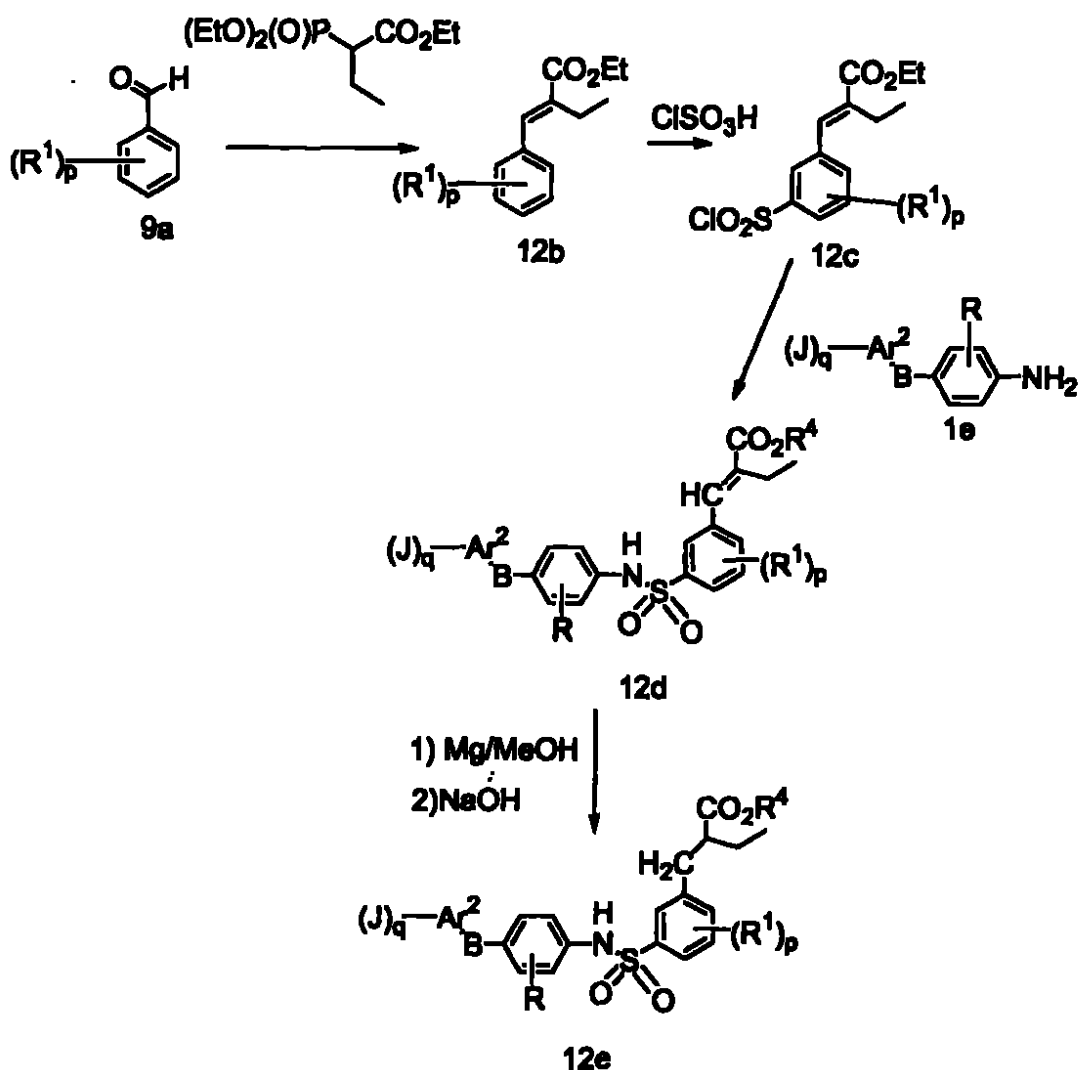
temperatura ambiente durante 3 h, el acetato de quinol 11 b se convierte en el ácido sulfónico 11c.

El cloruro de sulfonilo 11d se prepara calentando el ácido sulfónico 11c con pentacloruro de fósforo de aproximadamente 110°C a 130°C durante de
5 aproximadamente 25 a 55 min, preferiblemente a aproximadamente 120°C durante aproximadamente 30 min.

La reacción del cloruro de sulfonilo 11d con anilinas apropiadamente sustituidas 1e usando procedimientos conocidos para los especialistas en la técnica, tales como el procedimiento descrito en el Esquema 1, seguido de
10 hidrólisis alcalina del acetato produce la sulfonamida 11e.

La alquilación de la sulfonamida 11e con 2-bromoisobutirato de etilo y carbonato potásico en dimetilformamida o etanol de aproximadamente 80°C a 100°C durante aproximadamente de 12 a 24 h, preferiblemente dimetilformamida a aproximadamente 95°C durante aproximadamente 18 h,
15 seguido de hidrólisis básica del producto, conduce al ácido deseado 11f.

Esquema 12



Los compuestos de Fórmula I donde X es $-CH_2(CR^5_w)-COOR^4$ y R^5 es CH_3CH_2 , W es 1, R^2 es H, R (presente opcionalmente) es halo, alquilo, alcoxi o alquiltio y R^1 , B, Ar^2 , J, p y q son como se han definido anteriormente, pueden
5 sintetizarse mediante la secuencia de reacción señalada en el esquema 12. La reacción de un benzaldehído apropiadamente sustituido 9a con el carbanión formado a partir de 2-fosfonobutirato de dietilo y *t*-butoxido potásico o hidruro sódico en tetrahidrofurano o dimetoxietano a entre aproximadamente 20°C y

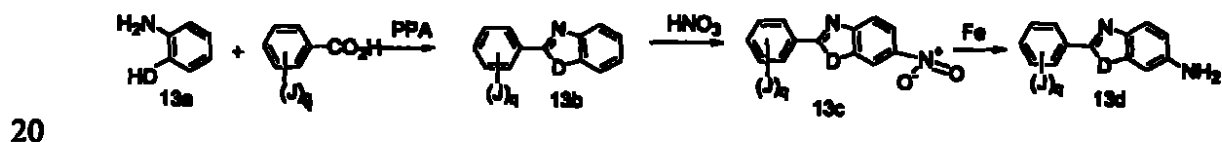
30°C durante entre aproximadamente 2 y 5 horas, preferiblemente a temperatura ambiente durante 3 horas, proporciona el éster oleifínico 12b.

El éster 12b se convierte en el cloruro de sulfonilo 12c calentando en ácido clorosulfónico de aproximadamente 55°C a 70°C durante 5 aproximadamente 15-25 min, preferiblemente a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 15 min.

La reacción del cloruro de sulfonilo 12c con anilinas apropiadamente sustituidas 1e usando procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica, tales como el procedimiento descrito en el Esquema 1, produce la 10 sulfonamida 12d.

La reducción del enlace olefínico de 12c usando procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica, tales como magnesio en metanol o etanol de aproximadamente 60°C a 85°C hasta que se consume el magnesio, o hidrogenación catalítica con Pd al 10%-C en 1,4-dioxano o metanol de 15 aproximadamente 344,737 a 413,685 kPa (50 a 60 psi) durante aproximadamente de 36 a 80 h, preferiblemente magnesio en metanol a aproximadamente 65°C, seguido de hidrólisis alcalina del producto, produce el ácido deseado 12e.

Esquema 13

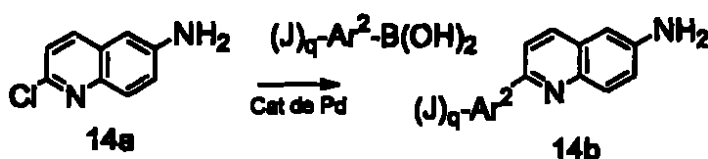


Los compuestos de Fórmula 1 en la que Ar¹ es diferente de fenilo pueden prepararse mediante la secuencia de reacción indicada en el Esquema 1 reemplazando la anilina 1e por anilinas condensadas a un miembro

seleccionado entre tiazolilo, furanilo, oxazolilo, piridina, pirimidina, fenilo o tienilo que se preparan a partir de intermedios que están disponibles en el mercado o se conocen en la bibliografía mediante procedimientos conocidos para los especialistas en la técnica.

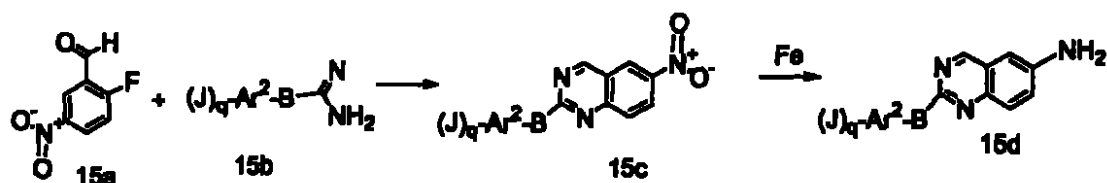
5 Por ejemplo, el Esquema 13 representa un procedimiento en el que Ar^1 es benzooxazol o benzotiazol, B es un enlace, Ar^2 es fenilo y J y q son como se han definido anteriormente. En la primera etapa del Esquema 13, se hace reaccionar un 2-aminofenol o 2-aminotiofenol (donde D es O o S) 13a con un ácido benzoico apropiado en ácido polifosfórico a aproximadamente 190°C
10 durante aproximadamente 6 h como se ha ejemplificado en el Esquema 4a, produciendo el benzoxazol o benzotiazol 13b. La nitración de 13b con ácido nítrico concentrado y ácido sulfúrico a aproximadamente 75°C durante aproximadamente 30 min y a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 1 h conduce al derivado nitro 13c, que se reduce para dar el
15 aminobenzoxazol o aminobenzotiazol 13d usando los procedimientos mostrados en el Esquema 4b.

Esquema 14



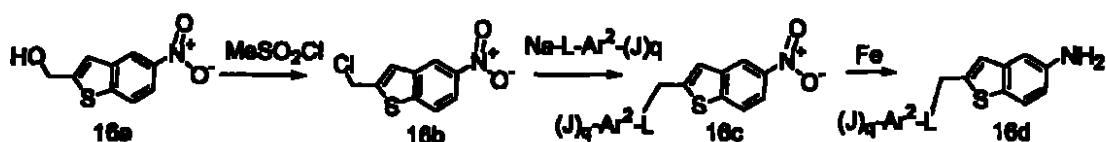
Los compuestos en los que Ar^1 es quinolina, B es un enlace, Ar^2 es fenilo y J y q son como se han definido anteriormente pueden prepararse, por
20 ejemplo, a partir de la cloroquinolina 14a, que se conoce en la bibliografía [J. Amer. Chem. Soc, 60, 2104 (1938)], por reacción con un ácido aril- o alquilbórico usando los procedimientos ilustrados en el Esquema 2.

Esquema 15



Los compuestos en los que Ar^1 es quinazolina y B, Ar^2 , J y q son como se han definido anteriormente pueden prepararse, por ejemplo, mediante el procedimiento descrito en Synlett, pág. 1993 (1999). La reacción de una amidina apropiada 15b con el nitrobenzaldehído 15a en acetonitrilo en presencia de carbonato potásico y tamices moleculares a temperatura de reflujo durante aproximadamente de 5 a 10 h produce la nitroquinazolina 15c. La reducción de 15c en la amina deseada 15d puede realizarse mediante los procedimientos descritos en el Esquema 4b.

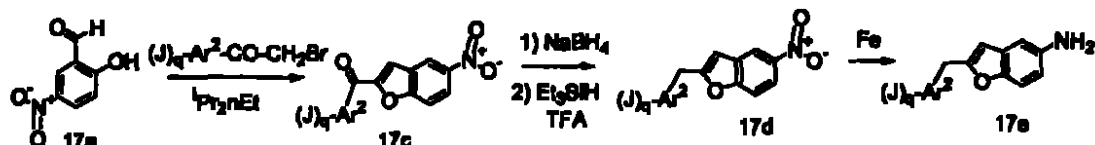
Esquema 16



Los compuestos en los que Ar^1 es benzotiofeno, B es $-L-CH_2-$, L es O o S, y Ar^2 , J y q son como se han definido anteriormente pueden prepararse, por ejemplo, a partir del hidroximetilbenzotiofeno 16a, que se conoce en la bibliografía (J. Heterocycl. Chem., 20, 129 (1983)). La reacción de 16a con cloruro de metanosulfonilo y piridina en cloruro de metileno, como se muestra por J. Med. Chem., 35, 457 (1992), a temperatura ambiente durante una noche conduce al clorometilbenzotiofeno 16b. El tratamiento de 16b con un alcohol apropiado o mercaptano en presencia de una base tal como hidruro sódico o *tert*-butóxido sódico en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano,

dimetoxietano o dimetilformamida a aproximadamente 20°C a 60°C durante aproximadamente de 6 a 30 h, preferiblemente a temperatura ambiente durante una noche, produce el derivado nitro 16c. La reducción de 16c en la amina deseada 16d puede realizarse mediante los procedimientos descritos en el Esquema 4b.

Esquema 17



Los compuestos en los que Ar^1 es benzofurano, B es CH_2 y Ar^2 , J y q son como se han definido anteriormente pueden prepararse como se muestra por J. Med. Chem., 39, 3897 (1996), por ejemplo, mediante la reacción de 5-nitrosalicilaldehído 17a con una bromometilarilcetona apropiada y una base tal como diisopropiletilamina, fluoruro potásico o carbonato potásico en un disolvente tal como dimetilformamida, etanol o acetona, a una temperatura de aproximadamente 75 a 95°C, durante de aproximadamente 3 a 24 h, preferiblemente diisopropiletilamina en dimetilformamida a 92°C durante 4 h. La cetona 17c se reduce en el alcohol correspondiente con borohidruro sódico en metanol, que se convierte en el compuesto nitro 17d con trietilsilano en ácido trifluoroacético. La reducción de 17d en la amina deseada puede realizarse mediante los procedimientos descritos en el Esquema 4b.

Los compuestos de esta invención también pueden usarse junto con otros agentes farmacéuticos (por ejemplo, agentes que disminuyen el nivel de colesterol LDL, agentes que disminuyen el nivel de triglicéridos) para el tratamiento de las enfermedades/afecciones descritas en este documento. Por

ejemplo, pueden usarse junto con un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de CETP, un inhibidor de la secreción de MTP/Apo B, otro modulador de PPAR y otros agentes de disminución del nivel de colesterol

5 tales como un fibrato, niacina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT y un secuestrador de ácidos biliares. Otros agentes farmacéuticos también incluirían los siguientes: un inhibidor de la recaptación de ácidos biliares, un inhibidor del transportador de ácidos biliares ileo, un inhibidor de ACC, un antihipertensivo (tal como NORVASC®), un

10 modulador selectivo del receptor de estrógenos, un modulador selectivo del receptor de andrógenos, un antibiótico, un antidiabético (tal como metformina, un activador de PPAR γ , una sulfonilurea, insulina, un inhibidor de aldosa reductasa (ARI) y un inhibidor de sorbitol deshidrogenasa (SDI)), y aspirina (ácido acetilsalicílico). Una forma de liberación lenta de niacina está disponible

15 y se conoce como Niaspan. La niacina también puede combinarse con otros agentes terapéuticos tales como estatinas, en concreto, lovastatina, que es un inhibidor de HMG-CoA reductasa y se describe con detalle más adelante. Esta terapia de combinación se conoce como ADVICOR® (Kos Pharmaceuticals Inc.). En el tratamiento con terapia de combinación, los compuestos de esta

20 invención y otras terapias de fármacos se administran a mamíferos (por ejemplo, seres humanos, hombres o mujeres) mediante procedimientos convencionales.

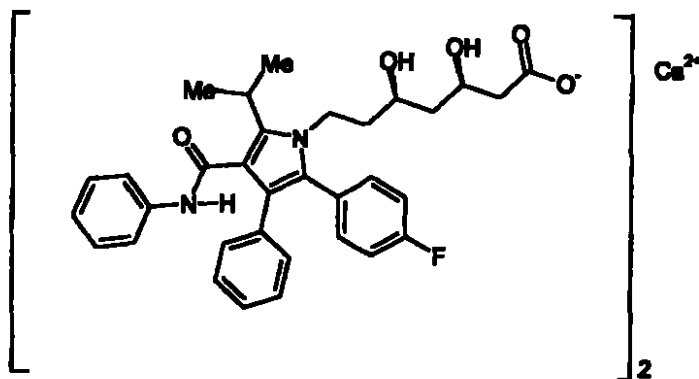
El término inhibidor de HMG-CoA reductasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de hidroximetilglutaril-coenzima A en ácido mevalónico

25 catalizada con la enzima HMG-CoA reductasa. Tal inhibición se determina

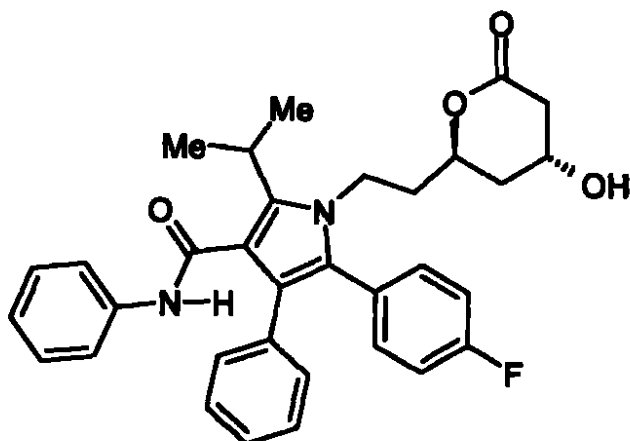
153
B3

fácilmente por parte de los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Meth. Enzymol. 1981; 71: 455-509 y referencias citadas en ese documento). A continuación se describen y referencian varios de estos compuestos aunque otros inhibidores de HMG-CoA reductasa serán
5 conocidos para los especialistas en la técnica.

La atorvastatina calcio (es decir, atorvastatina hemicalcio), descrita en la Patente de Estados Unidos N° 5.273.995, que se incorpora en este documento como referencia, se comercializa actualmente como Lipitor® y tiene la fórmula



10 La atorvastatina calcio es un inhibidor selectivo y competitivo de HMG-CoA. Como tal, la atorvastatina calcio es un potente compuesto de disminución de lípidos. La forma de ácido carboxílico libre de atorvastatina puede existir predominantemente como la lactona de fórmula



y se describe en la Patente de Estados Unidos N° 4.681.893, que se incorpora en este documento como referencia.

Las estatinas también incluyen compuestos tales como rosuvastatina
5 descrita en el documento U.S. RE37.314 E, pitivastatina descrita en los
documentos EP 304063 B1 y US 5.011.930, simvastatina, descrita en el
documento U.S. 4.444.784, que se incorpora en este documento como
referencia; pravastatina, descrita en el documento U.S. 4.346.227 que se
incorpora en este documento como referencia; cerivastatina, descrita en el
10 documento U.S. 5.502.199, que se incorpora en este documento como
referencia; mevastatina, descrita en el documento U.S. 3.983.140, que se
incorpora en este documento como referencia; velostatina, descrita en los
documentos U.S. 4.448.784 y U.S. 4.450.171, ambos incorporados en este
documento como referencia; fluvastatina, descrita en el documento U.S.
15 4.739.073, que se incorpora en este documento como referencia; compactina,
descrita en el documento U.S. 4.804.770, que se incorpora en este documento
como referencia; lovastatina, descrita en el documento U.S. 4.231.938, que se
incorpora en este documento como referencia; dalvastatina, descrita en la
Publicación de Solicitud de Patente Europea N° 738510 A2; fluindostatina,

descrita en la Publicación de Solicitud de Patente Europea Nº 363934 A1; y dihidrocompactina, descrita en el documento U.S. 4.450.171, que se incorpora en este documento como referencia.

Cualquier compuesto que disminuya la expresión génica de HMG-CoA reductasa puede usarse en el aspecto de combinación de la invención. Estos agentes pueden ser inhibidores de la transcripción de HMG-CoA reductasa que bloquean la transcripción del ADN o inhibidores de traducción que previenen o disminuyen la traducción de ARNm codificante para HMG-CoA reductasa en las proteínas. Tales compuestos pueden afectar directamente a la transcripción o traducción o pueden biotransformarse en compuestos que tengan las actividades mencionadas anteriormente por una o más enzimas en la cascada biosintética del colesterol o pueden conducir a la acumulación de un metabolito de isopreno que tiene las actividades mencionadas anteriormente. Tales compuestos pueden provocar este efecto disminuyendo los niveles de SREBP (proteína de unión al receptor de esterol) inhibiendo la actividad de la proteasa del sitio 1 (S1P) o agonizando el receptor oxogénico o SCAP. Tal regulación se determina fácilmente por parte de los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (Meth. Enzymol. 1985; 110:9-19). Más adelante se describen y referencian varios compuestos, aunque otros inhibidores de la expresión génica de HMG-CoA reductasa serán conocidos para los especialistas en la técnica. La Patente de Estados Unidos Nº 5.041.432 (cuya descripción se incorpora en este documento como referencia) describe ciertos derivados de lanosterol 15-sustituídos. Otros esteroides oxigenados que suprimen la síntesis de HMG-CoA reductasa se analizan por parte de E. I. Mercer (Prog. Lip. Res. 1993; 32: 357-416).

Cualquier compuesto que tenga actividad como inhibidor de CETP puede servir como el segundo compuesto en el aspecto de terapia de combinación de la presente invención. El término inhibidor de CETP se refiere a compuestos que inhiben el transporte mediado por la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) de diversos ésteres de colesterol y triglicéridos de HDL a LDL y VLDL. Tal actividad inhibidora de CETP se determina fácilmente por parte de los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Patente de Estados Unidos N° 6.140.343). Los especialistas en la técnica conocerán diversos inhibidores de CETP, por ejemplo, los descritos en la Patente de Estados Unidos de cesión común con la presente N° 6.140.343 y la Patente de Estados Unidos de cesión común con la presente N° 6.197.786. Los inhibidores de CETP descritos en estas patentes incluyen compuestos tales como éster etílico del ácido [2R,4S]-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico, que también se conoce como torcetrapib. La Patente de Estados Unidos N° 5.512.548 describe ciertos derivados de polipéptidos que tienen actividad como inhibidores de CETP, mientras que ciertos derivados de rosenonolactona inhibidores de CETP y análogos que contienen fosfato de éster de colesterol se describen en *J. Antibiot.*, 49 (8): 815-816 (1996) y *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 6: 1951-1954 (1996), respectivamente.

Puede usarse cualquier otro modulador de PPAR en el aspecto de combinación de esta invención. En particular, los moduladores de PPAR β y/o PPAR γ pueden ser útiles junto con los compuestos de la presente invención.

Puede usarse cualquier inhibidor de la secreción de MTP/Apo B (proteína microsomal de transferencia de triglicéridos y/o apolipoproteína B) en

el aspecto de combinación de esta invención. El término inhibidor de la secreción de MTP/Apo B se refiere a compuestos que inhiben la secreción de triglicéridos, éster de colesterol y fosfolípidos. Tal inhibición se determina fácilmente por parte de los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos
5 convencionales (por ejemplo, Wetterau, J. R. 1992; Science 258: 999). A continuación se describen y referencian varios de estos compuestos aunque otros inhibidores de la secreción de MTP/Apo B serán conocidos para los especialistas en la técnica, incluyendo imputaprida (Bayer) y otros compuestos tales como los descritos en los documentos WO 98/40640 y WO 98/23593,
10 (dos publicaciones ilustrativas).

Por ejemplo, los siguientes inhibidores de MTP/Apo B son particularmente útiles:

[2-(1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico;

15 [2-(2-acetilamino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico;

éster metílico del ácido (2-{6-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-etil)-carbámico;

[2-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-amida del
20 ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico;

[2-(2,2-difenil-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico; y

[2-(2-etoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico.

(S)-N-{2-[bencil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletíl}-1-metil-5-[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-carboxamido]-1H-indol-2-carboxamida;

(Pentilcarbamoil-fenil-metil)-amida del ácido (S)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico;

5 1H-indol-2-carboxamida, 1-metil-N-[(1S)-2-[metil(fenilmetil)amino]-2-oxo-1-feniletíl]-5-[[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]; y

N-[(1S)-2-(bencilmetilamino)-2-oxo-1-feniletíl]-1-metil-5-[[[4'-(trifluorometil)bifenil-2-il]carbonil]amino]-1H-indol-2-carboxamida.

Puede usarse cualquier inhibidor de la absorción de colesterol como
 10 aditivo en el aspecto de combinación de la presente invención. El término inhibidor de la absorción de colesterol se refiere a la capacidad de un compuesto para evitar que el colesterol contenido en el lumen del intestino entre en las células intestinales y/o pase desde dentro de las células intestinales al sistema linfático y/o al torrente circulatorio. Tal actividad
 15 inhibidora de la absorción de colesterol se determina fácilmente por parte de los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, J. Lipid Res. (1993) 34: 377-395). Los inhibidores de la absorción de colesterol son conocidos para los especialistas en la técnica y se describen, por ejemplo, en el documento PCT WO 94/00480. Un ejemplo de un inhibidor de la
 20 absorción de colesterol es ZETIA™ (ezetimibe) (Schering-Plough/Merck).

La diabetes puede tratarse administrando a un paciente que tenga diabetes (especialmente de Tipo II), resistencia a insulina, tolerancia alterada a la glucosa, síndrome metabólico o similar, o cualquiera de las complicaciones diabéticas tales como neuropatía, nefropatía, retinopatía, o cataratas, una
 25 cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención

154

junto con otros agentes (por ejemplo, insulina) que pueda usarse para tratar la diabetes. Esto incluye las clases de agentes anti-diabéticos (y agentes específicos) descritos en este documento.

Puede usarse cualquier inhibidor de glucógeno fosforilasa como
5 segundo agente junto con el compuesto de la presente invención. El término inhibidor de glucógeno fosforilasa se refiere a los compuestos que inhiben la bioconversión del glucógeno en glucosa-1-fosfato que se cataliza por la enzima glucógeno fosforilasa. Tal actividad inhibidora de glucógeno fosforilasa se determina fácilmente por parte de los especialistas en la técnica de acuerdo
10 con ensayos convencionales (por ejemplo, J. Med. Chem. 41 (1998) 2934-2938). Varios de los inhibidores de glucógeno fosforilasa son conocidos para los especialistas en la técnica incluyendo los que se describen en los documentos WO 96/39384 y WO 96/39385.

Puede usarse cualquier inhibidor de aldosa reductasa junto con un
15 compuesto de la presente invención. El término inhibidor de aldosa reductasa se refiere a los compuestos que inhiben la bioconversión de la glucosa en sorbitol, que se cataliza por la enzima aldosa reductasa. La inhibición de aldosa reductasa se determina fácilmente por parte de los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, J. Malone, *Diabetes*, 29:
20 861-864 (1980). "Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control"). Varios inhibidores de aldosa reductasa son conocidos para los especialistas en la técnica, tales como los descritos en la Patente de Estados Unidos N° 6.579.879, que incluye 6-(5-cloro-3-metil-benzofuran-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona.

Puede usarse cualquier inhibidor de sorbitol deshidrogenasa junto con un compuesto de la presente invención. El término inhibidor de sorbitol deshidrogenasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de sorbitol en fructosa que se cataliza por la enzima sorbitol deshidrogenasa. Tal actividad inhibidora de sorbitol deshidrogenasa se determina fácilmente por parte de los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, *Analyt. Biochem* (2000) 280: 329-331). Se conocen varios inhibidores de sorbitol deshidrogenasa, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos Nº 5.728.704 y 5.866.578 describen compuestos y un procedimiento para tratar o prevenir complicaciones diabéticas inhibiendo la enzima sorbitol deshidrogenasa.

Puede usarse cualquier inhibidor de glucosidasa junto con un compuesto de la presente invención. Un inhibidor de glucosidasa inhibe la hidrólisis enzimática de los carbohidratos complejos por glucósido hidrolasas, por ejemplo amilasa o maltasa, en azúcares simples biodisponibles, por ejemplo, glucosa. La rápida acción metabólica de las glucosidasas, particularmente después de la ingesta de altos niveles de carbohidratos, da como resultado un estado de hiperglucemia alimentaria que, en sujetos adiposos o diabéticos, conduce a una mayor secreción de insulina, aumento de la síntesis de grasas y reducción de la degradación de grasas. Después de tales hiperglucemias, aparece frecuentemente la hipoglucemia, debido al aumento de los niveles de insulina presente. Además, se sabe que el quimo restante en el estómago promueve la producción de jugos gástricos, que inicia o favorece el desarrollo de gastritis o úlceras duodenales. Por consiguiente, se sabe que los inhibidores de glucosidasa tienen utilidad en la aceleración del paso de carbohidratos a

través del estómago e inhibición de la absorción de glucosa desde el intestino. Además, la conversión de carbohidratos en lípidos del tejido graso y la posterior incorporación de grasas alimentarias en depósitos de tejidos grasos se reduce o retarda por tanto, con el beneficio concomitante de la reducción o
5 prevención de anomalías perjudiciales resultantes de las mismas. Tal actividad inhibidora de glucosidasa se determina fácilmente por parte de los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Biochemistry (1969) 8: 4214).

Un inhibidor de glucosidasa generalmente preferido incluye un inhibidor
10 de amilasa. Un inhibidor de amilasa es un inhibidor de glucosidasa que inhibe la degradación enzimática de almidón o glucógeno en maltosa. Tal actividad inhibidora de amilasa se determina fácilmente por parte de los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Methods Enzymol. (1955) 1: 149). La inhibición de tal degradación enzimática es
15 beneficiosa en cantidades reductoras de azúcares biodisponibles, incluyendo glucosa y maltosa, y las condiciones perjudiciales concomitantes resultantes de la misma.

Varios inhibidores de glucosidasa son conocidos para un especialista en la técnica y se proporcionan ejemplos más adelante. Los inhibidores de
20 glucosidasa preferidos son aquellos inhibidores que se seleccionan entre el grupo compuesto por acarbosa, adiposina, voglibosa, miglitol, emiglital, camiglibosa, tendamistato, trestatina, pradimicina-Q y salbostatina. El inhibidor de glucosidasa, acarbosa, y los diversos derivados amino de azúcares relacionados con el mismo se describen en las Patentes de Estados Unidos Nº
25 4.062.950 y 4.174.439, respectivamente. El inhibidor de glucosidasa, adiposina,

se describe en la Patente de Estados Unidos N° 4.254.256. El inhibidor de glucosidasa, voglibosa, 3,4-didesoxi-4-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino]-2-C-(hidroximetil)-D-epi-inositol y los diversos pseudo-aminoazúcares *N*-sustituidos relacionados con el mismo, se describen en la Patente de Estados Unidos N° 4.701.559. El inhibidor de glucosidasa, miglitol, (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-(2-hidroxi-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinatriol y las diversas 3,4,5-trihidroxipiperidinas relacionadas con el mismo, se describen en la Patente de Estados Unidos N° 4.639.436. El inhibidor de glucosidasa, emiglitalo, *p*-[2-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)piperidino]etoxi]-benzoato de etilo, los diversos derivados relacionados con el mismo y las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables del mismo, se describen en la Patente de Estados Unidos N° 5.192.772. El inhibidor de glucosidasa, MDL-25637, 2,6-didesoxi-7-O-β-D-glucopirano-syl-2,6-imino-D-glicero-L-gluco-heptitol, los diversos homodisacáridos relacionados con el mismo y las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables del mismo, se describen en la Patente de Estados Unidos N° 4.634.765. El inhibidor de glucosidasa, carniglibosa, 6-desoxi-6-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)piperidino]-α-D-glucopiranosida de metilo sesquihidrato, los derivados desoxi-nojirimicina relacionados con el mismo, las diversas sales farmacéuticamente aceptables del mismo y los procedimientos sintéticos para su preparación, se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 5.157.116 y 5.504.078. El inhibidor de glucosidasa, salbostatina y los diversos pseudosacáridos relacionados con el mismo, se describen en la Patente de Estados Unidos N° 5.091.524.

Varios inhibidores de amilasa son conocidos para un especialista en la técnica. El inhibidor de amilasa, tendamistat y los diversos péptidos cíclicos

relacionados con el mismo, se describen en la Patente de Estados Unidos N° 4.451.455. El inhibidor de amilasa AI-3688 y los diversos polipéptidos cíclicos relacionados con el mismo se describen en la Patente de Estados Unidos N° 4.623.714. El inhibidor de amilasa, trestatina, que consta de una mezcla de
5 trestatina A, trestatina B y trestatina C y los diversos aminoazúcares que contienen trehalosa relacionados con el mismo se describen en la Patente de Estados Unidos N° 4.273.765.

Otros compuestos anti-diabéticos, que pueden usarse como segundo agente junto con un compuesto de la presente invención, incluyen, por ejemplo,
10 los siguientes: biguanidas (por ejemplo, metformina), secretagogos de insulina (por ejemplo, sulfonilureas y glinidas), glitazonas, agonistas de PPAR γ no glitazona, agonistas de PPAR β , inhibidores de DPP-IV, inhibidores de PDE5, inhibidores de GSK-3, antagonistas de glucagón, inhibidores de f-1,6-BPase (Metabasis/Sankyo), GLP-1/análogos (AC 2993, también conocido como
15 exendina-4), insulina y miméticos de insulina (Meck natural products). Otros ejemplos incluirían inhibidores de PKC- β y agentes de ruptura de AGE.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse junto con otros agentes anti-obesidad. Cualquier agente anti-obesidad puede usarse como segundo agente en las combinaciones y ejemplos que se proporcionan en este
20 documento. Tal actividad anti-obesidad se determina fácilmente por parte de los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales conocidos en la técnica.

Los agentes anti-obesidad adecuados incluyen fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, fentermina, agonistas del receptor adrenérgico β_3 ,
25 inhibidores de la proteína de secreción de apolipoproteína-B/transferencia de

triglicéridos microsomales (apo-B/MTP), agonistas de MCR-4, agonistas de colecistoquinina-A (CCK-A), inhibidores de la recaptación de monoamina (por ejemplo, sibutramina), agentes simpatomiméticos, agentes serotoninérgicos, antagonistas del receptor cannabinoide-1 (CB-1) (por ejemplo, rimonabant (SR-
5 141,716A)), agonistas de dopamina (por ejemplo, bromocriptina), análogos del receptor de la hormona estimuladora de melanocitos, agonistas de 5HT_{2c}, antagonistas de la hormona de concentración de melanina, leptina (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas del receptor de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (por ejemplo, tetrahidrolipstatina, es decir,
10 orlistat), agonistas de bombesina, agentes anorécticos (por ejemplo, un agonista de bombesina), antagonistas del neuropéptido-Y, tiroxina, agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosteronas o análogos de la mismas, agonistas o antagonistas del receptor de glucocorticoides, antagonistas del receptor de orexina, antagonistas de la proteína de unión a urocortina, agonistas del
15 receptor del péptido-1 de tipo glucagón, factores neurotróficos ciliares (por ejemplo, Axokine™), proteínas relacionadas con agutí humanas (AGRP), antagonistas del receptor de grelina, antagonistas o agonistas inversos del receptor de histamina 3, agonistas del receptor de neuromedina U y similares.

Rimonabant (SR141716A también conocido con el nombre comercial
20 Acomplia™ está disponible de Sanofi-Synthelabo) puede prepararse como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 5.624.941. Otros antagonistas adecuados de CB-1 incluyen los descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 5.747.524, 6.432.984 y 6.518.264; Publicaciones de Patente de Estados Unidos N° US2004/0092520, US2004/0157839, US2004/0214855 y
25 US2004/0214838; Solicitud de Patente de Estados Unidos con el N° de serie

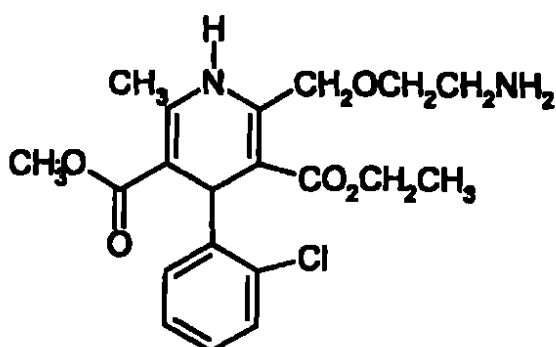
10/971599 presentada el 22 de octubre de 2004; y Publicaciones de Patente PCT N° WO 02/076949, WO 03/075860, WO04/048317, WO04/013120 y WO 04/012671.

Los inhibidores preferidos de la proteína de secreción de
5 apolipoproteína-B/transferencia de triglicéridos microsomales (apo-B/MTP) para uso como agentes anti-obesidad son inhibidores de MTP selectivos de intestino tales como dirlotapide descrito en la Patente de Estados Unidos N° 6.720.351; 4-(4-(4-(4-((2-((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)-2-(4-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)piperazin-1-il)fenil)-2-sec-butil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona
10 (R103757) descrita en las Patentes de Estados Unidos N° 5.521.186 y 5.929.075; e implitapide (BAY 13-9952) descrito en la Patente de Estados Unidos N° 6.265.431. Como se usa en este documento, el término "selectivo de intestino" significa que el inhibidor de MTP tiene una elevada exposición a tejidos gastro-intestinales frente a exposición sistémica.

15 Puede usarse cualquier tiromimético como segundo agente junto con un compuesto de la presente invención. Tal actividad tiromimética se determina fácilmente por parte de los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Atherosclerosis (1996) 126: 53-63). Varios agentes tiromiméticos son conocidos para los especialistas en la técnica, por
20 ejemplo los descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 4.766.121; 4.826.876; 4.910.305; 5.061.798; 5.284.971; 5.401.772; 5.654.468; y 5.569.674. Otros agentes anti-obesidad incluyen sibutramina que puede prepararse como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 4.929.629, y bromocriptina que puede prepararse como se describe en las Patentes de
25 Estados Unidos N° 3.752.814 y 3.752.888.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse junto con otros agentes antihipertensivos. Puede usarse cualquier agente antihipertensivo como segundo agente en las combinaciones y ejemplos que se proporcionan en este documento. Tal actividad antihipertensiva se determina
5 fácilmente por parte de los especialistas en la técnica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, mediciones de presión sanguínea).

La amlodipina y los compuestos dihidropiridina relacionados se describen en la Patente de Estados Unidos Nº 4.572.909, que se incorpora en este documento como referencia, como potentes agentes anti-isquémicos y
10 antihipertensivos. La Patente de Estados Unidos Nº 4.879.303, que se incorpora en este documento como referencia, describe la sal bencenosulfonato de amlodipina (también denominada besilato de amlodipina). La amlodipina y el besilato de amlodipina son bloqueantes de los canales de calcio potentes y de larga duración. Como tales, amlodipina, besilato de
15 amlodipina, maleato de amlodipina y otras sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de amlodipina tienen utilidad como agentes antihipertensivos y como agentes antiisquémicos. El besilato de amlodipina se comercializa actualmente como Norvasc®. Amlodipina tiene la fórmula



Los materiales y reactivos de partida para los compuestos descritos anteriormente de la presente invención y los agentes de combinación, también están disponibles fácilmente o pueden sintetizarse fácilmente por parte de los especialistas en la técnica usando procedimientos convencionales de síntesis orgánica. Por ejemplo, muchos de los compuestos usados en este documento se relacionan con, o se derivan de compuestos en los que hay un gran interés científico y necesidad comercial, y por consiguiente muchos de esos compuestos están disponibles en el mercado o se indican en la bibliografía o se preparan fácilmente a partir de otras sustancias comúnmente disponibles mediante procedimientos que se indican en la bibliografía.

Algunos de los compuestos de la presente invención o intermedios en su síntesis tienen átomos de carbono asimétricos y por lo tanto son enantiómeros o diastereómeros. Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales en función de sus diferencias físicas y químicas mediante procedimientos conocidos per se, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse, por ejemplo, mediante procedimientos de HPLC quiral o convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Además, una mezcla enantiomérica de los compuestos o un intermedio en su síntesis que contiene un resto ácido o básico puede separarse en sus enantiómeros puros correspondientes formando una sal diastereomérica con una base o ácido quiral ópticamente puro (por ejemplo, 1-fenil-etilamina o ácido tartárico) y

separando los diastereómeros por cristalización fraccionada seguido de neutralización para romper la sal, proporcionado de esta manera los enantiómeros puros correspondientes. Todos esos isómeros, incluyendo los diastereómeros, enantiómeros y mezclas de los mismos se consideran parte de la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención son atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de la presente invención.

Más específicamente, los compuestos de la presente invención pueden obtenerse por cristalización fraccionada del intermedio básico con un ácido quiral ópticamente puro para formar una sal diastereomérica. Se usan técnicas de neutralización para retirar la sal y proporcionar los compuestos enantioméricamente puros. Como alternativa, los compuestos de la presente invención pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida resolviendo el racemato del compuesto final o un intermedio en su síntesis (preferiblemente el compuesto final) empleando cromatografía (preferiblemente cromatografía líquida de alta resolución [HPLC]) o una resina asimétrica (preferiblemente Chiralcel™ AD u OD (obtenida de Chiral Technologies, Exton, Pensilvania)) con una fase móvil que consta de un hidrocarburo (preferiblemente heptano o hexano) que contiene isopropanol entre el 0 y 50% (preferiblemente entre 2 y 20%) y entre el 0 y 5% de una alquilamina (preferiblemente 0,1% de dietilamina). La concentración de las fracciones que contienen el producto produce los materiales deseados.

Algunos de los compuestos de la presente invención son ácidos y forman una sal con un catión farmacéuticamente aceptable. Algunos de los compuestos de la presente invención son básicos y forman una sal con un

anión farmacéuticamente aceptable. Todas estas sales están dentro del alcance de la presente invención y pueden prepararse mediante procedimientos convencionales tales como combinando las entidades ácidas y básicas, normalmente en una relación estequiométrica, en medio acuoso, no acuoso o parcialmente acuoso, según sea apropiado. Las sales se recuperan por filtración, por precipitación con un no disolvente seguido de filtración, por evaporación del disolvente o, en el caso de soluciones acuosas, por liofilización, según sea apropiado. Los compuestos pueden obtenerse en forma cristalina por disolución en disolvente(s) apropiado(s) tales como etanol, hexanos o mezclas de agua/etanol.

Los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales de tales compuestos y profármacos se adaptan al uso terapéutico como agentes que activan la actividad del receptor activador del proliferador de peroxisoma (PPAR) en mamíferos, particularmente seres humanos. De esta manera, se cree que los compuestos de la presente invención, activando el receptor de PPAR, estimulan la transcripción de genes clave implicados en la oxidación de ácidos grasos y también de los implicados en la unión de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (por ejemplo, transcripción del gen de apolipoproteína AI), reduciendo por tanto toda la grasa corporal y aumentando el nivel de colesterol HDL. En virtud de su actividad, estos agentes también reducen los niveles en plasma de triglicéridos, colesterol VLDL, colesterol LDL y sus componentes asociados en mamíferos, particularmente seres humanos, así como aumentan el colesterol HDL y la apolipoproteína AI. Por lo tanto, estos compuestos son útiles para el tratamiento y corrección de las diversas dislipidemias que se observa que se asocian con el desarrollo e incidencia de

la aterosclerosis y enfermedad cardiovascular, incluyendo hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia.

Los presentes compuestos también son útiles para la modulación de los lípidos o lipoproteínas en plasma y/o suero o tejido, tales como los subtipos de HDL (por ejemplo, aumentan, incluyendo HDL pre-beta, partículas 1, 2 y 3 de HDL) que se miden mediante precipitación o por el contenido de apo-proteína, tamaño, densidad, perfil RMN, FPLC, carga y número de partículas y sus constituyentes; y los subtipos de LDL (incluyendo subtipos LDL, por ejemplo, disminuyendo LDL de baja densidad, LDL oxidado, VLDL, apo(a) y Lp(a)) que se mide por precipitación, o por el contenido de apo-proteína, tamaño, densidad, perfil RMN, FPLC, carga; IDL y restos (disminuye); fosfolípidos (por ejemplo, aumenta los fosfolípidos HDL); apo-lipoproteínas (aumenta A-I, A-II, A-IV, disminuye el nivel total y de LDL y B-100, disminuye B-48, modula C-II, C-III, E, J); paraoxonasa (aumenta, efectos anti-oxidantes, efectos anti-inflamatorios); disminuye la (hiper)lipemia post-prandial; disminuye los triglicéridos, disminuye el no HDL; eleva los niveles de HDL en sujetos con bajo HDL y optimiza y aumenta las relaciones entre HDL y LDL (por ejemplo, más de 0,25).

Dada la correlación positiva entre triglicéridos, colesterol LDL y sus apolipoproteínas asociadas en la sangre con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, vasculares cerebrales y vasculares periféricas, los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales de tales compuestos y profármacos, en virtud de su acción farmacológica, son útiles para la prevención, interrupción y/o regresión de la aterosclerosis y sus estados de enfermedad asociados. Éstos incluyen trastornos cardiovasculares (por

ejemplo, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial coronaria, disfunción ventricular, arritmia cardíaca, enfermedad vascular pulmonar, enfermedad hemostática vascular, isquemia cardíaca e infarto de miocardio), complicaciones debidas a enfermedades cardiovasculares y disfunción
5 cognitiva (incluyendo, pero sin limitación, demencia secundaria a aterosclerosis, ataques isquémicos cerebrales transitorios, neurodegeneración, deficiencia neuronal y comienzo o progreso retardado de la enfermedad de Alzheimer).

De esta manera, dada la capacidad de los compuestos de la presente
10 invención, sus profármacos y las sales de tales compuestos y profármacos para reducir el nivel de los triglicéridos en plasma y el nivel de colesterol total en plasma, y aumentar el nivel de colesterol HDL en plasma, estos son de uso en el tratamiento de la diabetes, incluyendo tolerancia alterada a la glucosa, complicaciones diabéticas, resistencia a insulina y síndrome metabólico, como
15 se ha descrito anteriormente. Además, los compuestos son útiles para el tratamiento del síndrome del ovario poliquístico. Además, los compuestos son útiles para el tratamiento de la obesidad dada la capacidad de los compuestos de esta invención, sus profármacos y las sales de tales compuestos y profármacos para aumentar la oxidación de ácidos grasos hepáticos.

20 La utilidad de los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales de tales compuestos y profármacos como agentes médicos en el tratamiento de las enfermedades/afecciones anteriores en mamíferos (por ejemplo, seres humanos, hombres y mujeres) se demuestra por la actividad de los compuestos de la presente invención en uno o más de los ensayos
25 convencionales y ensayos *in vivo* descritos a continuación. Los ensayos *in vivo*

(con modificaciones apropiadas dentro de la práctica de la técnica) pueden usarse para determinar la actividad de otros agentes de control de lípidos o triglicéridos así como los compuestos de la presente invención. De esta manera, los protocolos descritos a continuación también pueden usarse para

5 demostrar la utilidad de las combinaciones de los agentes (es decir, los compuestos de la presente invención) descritos en este documento. Además, tales ensayos proporcionan un medio por el cual pueden compararse las actividades de los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales de dichos compuestos y profármacos (o los otros agentes descritos en

10 este documento) entre sí y con las actividades de otros compuestos conocidos. Los resultados de estas comparaciones son útiles para determinar los niveles de dosificación en mamíferos, incluyendo seres humanos, para el tratamiento de tales enfermedades. Los siguientes protocolos, por supuesto, pueden variarse por parte de los especialistas en la técnica.

15

Ensayo PPAR FRET

La medición del reclutamiento de coactivadores por una asociación de receptor nuclear-ligando es un procedimiento para evaluar la capacidad de un ligando de producir una respuesta funcional a través de un receptor nuclear. El ensayo de PPAR FRET (Transferencia de Energía de Resonancia de

20 Fluorescencia) mide la interacción dependiente de ligando entre el receptor nuclear y el coactivador. El complejo GST/dominio de unión al ligando (LBD) de PPAR (α , β y γ) se marca con un anticuerpo anti-GST señalizado con europio, mientras que un péptido sintético SRC-1 (Coactivador-1 del Receptor de Esterol) que contiene una molécula de biotina de cadena larga en el extremo

25 amino, se marca con alofococlanina unida a estreptavidina (APC). La unión del

ligando al LBD de PPAR produce un cambio conformacional que permite que se una al SRC-1. Tras la unión al SRC-1, la molécula donadora FRET (europio) se acerca mucho a la molécula aceptora (APC), dando como resultado una transferencia de energía de fluorescencia entre el donador (excitación a 337 nm y emisión a 620 nm) y el aceptor (excitación a 620 nm y emisión a 665 nm). Los aumentos en la relación entre la emisión a 665 nm y la emisión a 620 nm es una medida de la capacidad del ligando-LBD de PPAR de reclutar el péptido sintético SRC-1 y, por lo tanto, una medida de la capacidad de un ligando de producir una respuesta funcional a través del receptor PPAR.

10 [1] Expresión de GST/LBD de PPAR. El LBD de PPAR α humano (aminoácidos 235-507) se condensa al extremo carboxi de la glutatión S-transferasa (GST) en pGEX-6P-1 (Pfizer, Inc.). La proteína de fusión GST/LBD de PPAR α se expresa en células BL21[DE3]pLysS usando inducción con IPTG 50 μ M a temperatura ambiente durante 16 horas (células inducidas a una A_{600} de ~ 0,6). La proteína de fusión se purifica sobre perlas de glutatión sepharose 4B, se eluye en glutatión reducido 10 mM y se dializa frente a 1 x PBS a 4°C. La proteína de fusión se cuantifica por el ensayo de Bradford (M.M. Bradford, Analst. Biochem. 72:248-254, 1976), y se almacena a -20°C en 1 x PBS que contiene glicerol al 40% y ditioneitol 5 mM.

20 [2] Ensayo FRET. La mezcla de reacción de ensayo FRET consta de tampón 1 x FRET (Tris-Cl 50 mM pH 8,0, KCl 50 mM, BSA 0,1 mg/ml, EDTA 1 mM y ditioneitol 2 mM) que contiene GST/LBD de PPAR α 20 nM, una concentración 40 nM de péptido SRC-1 (aminoácidos 676-700, 5'-biotina de cadena larga-CPSSHSSLTERHKILHRLQLQEGSPS-NH₂, adquirido en American
25 Peptide Co., Sunnyvale, CA), una concentración 2 nM de anticuerpo anti-GST

conjugado con europio (Wallac, Gaithersburg, MD), una concentración 40 nM de APC conjugado con estreptavidina (Wallac), y compuesto de control y ensayo. El volumen final se lleva a 100 µl con agua y se transfiere a una placa de 96 pocillos negra (Microfluor B, Dynex (Chantilly, VA)). Las mezclas de reacción se incuban durante 1 hora a 4°C y la fluorescencia se lee en un lector de placas Victor 2 (Wallac). Los datos se presentan como una relación entre la emisión a 665 nm y la emisión a 615 nm.

Evaluación de la actividad moduladora de lípidos en ratones

[1] Reducción de triglicéridos. La actividad de tratamiento hipolipidémica de los compuestos de la presente invención puede demostrarse por procedimientos basados en procedimientos convencionales. Por ejemplo, la actividad in vivo de estos compuestos para reducir los niveles de triglicéridos en plasma puede determinarse en ratones B6CBAF1/J híbridos.

Se obtienen ratones B6CBAF1/J macho (de 8-11 semanas de edad) a partir de The Jackson Laboratory y se encierran 4-5/jaula y se mantienen en un ciclo de 12 horas de luz/12 de horas de oscuridad. A los animales se les deja acceso *ad lib.* a pienso de roedores Purina y agua. A los animales se les administra diariamente (9 AM) por medio de una sonda oral vehículo (agua o metilcelulosa al 0,5%, Tween 80 al 0,05%) o vehículo que contiene compuesto de ensayo a la concentración deseada. Se determinan los niveles de triglicéridos en plasma 24 horas después de la administración de la última dosis (día 3) a partir de sangre recogida del seno retroorbital con tubos de hematocrito heparinizados. Las determinaciones de los triglicéridos se realizan usando un kit Triglyceride E disponible en el mercado en Wako (Osaka, Japón).

[2] Elevación del colesterol HDL. La actividad de los compuestos de la

presente invención para elevar el nivel plasmático de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en un mamífero puede demostrarse en ratones transgénicos que expresan los transgenes apoA1 y CETP humanos (HuA1CETPTg). Los ratones transgénicos para uso en este estudio se han descrito previamente en

5 Walsh y col., *J. Lipid Res* 1993, 34:617-623, Agellon y col., *J. Biol. Chem.* 1991, 266: 10796-10801. Se obtienen ratones que expresan los transgenes apoA1 y CETP humanos emparejando ratones transgénicos que expresan el transgen apoA1 humano (HuA1Tg) con ratones CETP (HuCETPTg).

Se agrupan ratones HuA1CETPTg macho (de 8-11 semanas edad) de

10 acuerdo con sus niveles de apoA1 humana y se les deja acceso libre a pienso de roedores Purina y a agua. A los animales se les administra diariamente por medio de sonda oral vehículo (agua o metilcelulosa al 0,5%, Tween 80 al 0,05%) o vehículo que contiene compuesto de ensayo a la dosis deseada durante 5 días. El colesterol-HDL y la apoA1 humana se determinan

15 inicialmente (día 0) y 90 minutos después de la dosificación (día 5) usando procedimientos basados en procedimientos convencionales. La HDL de ratón se separa de lipoproteínas que contienen apoB por precipitación con sulfato de dextrano como se describe en otras partes de este documento (Francone y col., *J. Lipid. Res.* 1996, 37:1268-1277). El colesterol se mide enzimáticamente

20 usando un kit de colesterol/HP Reagent disponible en el mercado (Boehringer Mannheim, Indianapolis, IND) y se cuantifica espectrofotométricamente en un lector de microplacas. La apoA1 humana se mide por un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima de tipo sándwich como se ha descrito previamente (Francone y col., *J. Lipid. Res.* 1996, 37:1268-1277).

25 Medición de la reducción de glucosa en el ratón ob/ob

La actividad hipoglucémica de los compuestos de la presente invención puede determinarse por la cantidad de compuesto de ensayo que reduce los niveles de glucosa con respecto a un vehículo sin compuesto de ensayo en ratones ob/ob macho. El ensayo también permite la determinación de un valor de dosis eficaz mínima (MED) aproximado para la reducción *in vivo* de la concentración de glucosa en plasma en tales ratones para tales compuestos de ensayo.

Se encierran ratones C57BL/6J-ob/ob macho de cinco a ocho semanas de edad (obtenidos en Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME), cinco por jaula, según las prácticas convencionales para el cuidado de animales. Después de un periodo de aclimatación de una semana, los animales se pesan y se recogen 25 µl de sangre del seno retroorbital antes de cualquier tratamiento. La muestra de sangre se diluye inmediatamente 1:5 con solución salina que contiene heparina sódica al 0,025%, y se mantiene en hielo para el análisis de metabolitos. Los animales se asignan a grupos de tratamiento de forma que cada grupo tenga una media similar para la concentración de glucosa en plasma. Después de la asignación de los grupos, a los animales se les administra por vía oral cada día, durante cuatro días, el vehículo que consta de: (1) metil celulosa al 0,25% p/v en agua sin el ajuste del pH; o (2) Pluronic® P105 Block Copolymer Surfactant (BASF Corporation, Parsippany, NJ) al 0,1% en solución salina al 0,1% sin ajuste del pH. En el día 5, los animales se pesan de nuevo y después reciben por vía oral un compuesto de ensayo o el vehículo solo. Todos los compuestos se administran en vehículo que consta de: (1) metil celulosa al 0,25% p/v en agua; (2) DMSO al 10%/Pluronic® al 0,1% en solución salina al 0,1% sin ajuste del pH; o (3) PEG 400 puro sin ajuste del pH. Después

- se extrae sangre de los animales a través del seno retro-orbital tres horas después para determinar los niveles de metabolitos en sangre. Las muestras recién recogidas se centrifugan durante 2 minutos a 10.000 x g a temperatura ambiente. El sobrenadante se analiza para determinar el contenido de glucosa,
- 5 por ejemplo, por el equipo Abbott VP™ (Abbott Laboratories, Diagnostics Division, Irving, TX) y VP Super System® Autoanalyzer (Abbott Laboratories, Irving, TX) o por Abbott Spectrum CCX™ (Abbott Laboratories, Irving, TX) usando el sistema de reactivos de ensayo A-Gent™ Glucose-UV (Abbott Laboratories, Irving, TX) (una modificación del procedimiento de Richterich y
- 10 Dauwalder, *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 101:860 (1971)) (procedimiento de hexoquinasa) usando un patrón de 100 mg/dl. Después se calcula la glucosa en plasma por la ecuación: Glucosa en plasma (mg/dl) = Valor de muestra x 8,14 donde 8,14 es el factor de dilución, ajustado para el hematocrito plasmático (asumiendo que el hematocrito es del 44%).
- 15 Los animales a los que se les administra vehículo mantienen los niveles de glucosa hiperglucémicos sustancialmente invariables (por ejemplo, mayores o iguales a 250 mg/dl), y los animales tratados con compuestos que tienen actividad hipoglucémica a dosis adecuadas tienen los niveles de glucosa reducidos significativamente. La actividad hipoglucémica de los compuestos de
- 20 ensayo se determina por medio de un análisis estadístico (ensayo t sin parejas) de la concentración de glucosa plasmática media entre el grupotratado con compuesto de ensayo y el grupo tratado con vehículo en el día 5. El ensayo anterior realizado con una serie de dosis de un compuesto de ensayo permite la determinación de un valor de dosis eficaz mínima aproximada (MED) para la
- 25 reducción *in vivo* de la concentración de glucosa plasmática.

Medición de los niveles de insulina, triglicéridos y colesterol en el ratón ob/ob

Los compuestos de la presente invención se adaptan fácilmente al uso clínico como agentes de Inversión de la hiperinsulinemia, agentes reductores de triglicéridos y agentes hipocolesterolémicos. Tal actividad puede
5 determinarse por la cantidad de compuesto de ensayo que reduce los niveles de insulina, triglicéridos o colesterol con respecto a un vehículo de control sin compuesto de ensayo en ratones ob/ob macho.

Como la concentración de colesterol en sangre está muy relacionada con el desarrollo de trastornos cardiovasculares, cerebrovasculares o del
10 sistema vascular periférico, los compuestos de la presente invención, gracias a su acción hipocolesterolémica, previenen, detienen y/o revierten la aterosclerosis.

Como la concentración de insulina en sangre está relacionada con la promoción del crecimiento de células vasculares y el aumento de la retención
15 de sodio renal (además de otras acciones, por ejemplo, la promoción de la utilización de glucosa) y estas funciones son causas conocidas de hipertensión, los compuestos de la presente invención, gracias a su acción hipoinsulinémica, previenen, detienen y/o revierten la hipertensión.

Como la concentración de triglicéridos en sangre contribuye a los niveles
20 globales de lípidos en sangre, los compuestos de la presente invención, gracias a su actividad reductora de triglicéridos y/o reductora de ácidos grasos libres, previenen, detienen y/o revierten la hiperlipidemia.

Los ácidos grasos libres contribuyen al nivel total de lípidos sanguíneos e independientemente se han correlacionado negativamente con la sensibilidad
25 a la insulina en una diversidad de estados fisiológicos y patológicos.

Se encierran ratones C57BL/6J-ob/ob macho de cinco a ocho semanas (obtenidos en Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) cinco por jaula, según las prácticas convencionales para el cuidado de animales y se les alimenta con una dieta convencional de roedores *ad libitum*. Después de un periodo de
5 aclimatación de una semana, los animales se pesan y se recogen 25 microlitros de sangre del seno retroorbital antes de ningún tratamiento. La muestra de sangre se diluye inmediatamente 1:5 con solución salina que contiene heparina sódica al 0,025% y se mantiene en hielo para el análisis de la glucosa plasmática. Los animales se asignan a grupos de tratamiento de forma que
10 cada grupo tenga una media similar para la concentración de glucosa en plasma. El compuesto a ensayar se administra por medio de sonda oral como una solución de aproximadamente un 0,02% a un 2,0% (peso/volumen (p/v)) en (1) DMSO al 10%/Pluronic® P105 Block Copolymer Surfactant (BASF Corporation, Parsippany, NJ) al 0,1% en solución salina al 0,1% sin ajuste del
15 pH o (2) metilcelulosa al 0,25% p/v en agua sin ajuste del pH. Como alternativa, el compuesto a ensayar puede administrarse por medio de una sonda oral disuelto o en suspensión en PEG 400 puro. Se mantiene una sola dosis al día (s.i.d.) o dos dosis al día (b.i.d) durante de 1a, por ejemplo, 15 días. Los ratones de control reciben el DMSO al 10%/Pluronic® P105 al 0,1% en solución
20 salina al 0,1% sin ajuste de pH o la metilcelulosa al 0,25% p/v en agua sin ajuste del pH, o el PEG 400 puro sin ajuste del pH.

Tres horas después de administrar la última dosis, los animales se sacrifican y se recoge sangre en tubos separadores de suero de 0,5 ml que
contienen 3,6 mg de una mezcla 1:1 peso/peso de fluoruro sódico:oxalato
25 potásico. Las muestras recién recogidas se centrifugan durante 2 minutos a

10.000 x g a temperatura ambiente y el sobrenadante del suero se transfiere y se diluye 1:1 volumen/volumen con una solución de aprotinina 1 TiU/ml en solución salina al 0,1% sin ajuste del pH.

Las muestras de suero diluidas después se almacenan a -80°C hasta el
5 análisis. Las muestras de suero diluidas descongeladas se analizan con respecto a los niveles de insulina, triglicéridos, ácidos grasos libres y colesterol. La concentración de insulina en suero se determina usando el kit Equate® RIA INSULIN (procedimiento de doble anticuerpo; como se especifica por el fabricante) disponible en Binax, South Portland, ME. El coeficiente de variación
10 entre ensayos es ≤10%. Los triglicéridos en suero se determinan usando el equipo Abbott VP™ y VP Super System® Autoanalyzer (Abbott Laboratories, Irving, TX) o el Abbott Spectrum CCX™ (Abbott Laboratories, Irving TX) usando el sistema de reactivo de ensayo A-Gent™ Triglycerides (Abbott Laboratories, Diagnostics Division, Irving, TX) (procedimiento enzimático acoplado a lipasa;
15 una modificación del procedimiento de Sampson, y col., *Clinical Chemistry* 21: 1983 (1975)). Los niveles de colesterol total en suero se determinan usando el equipo Abbott VP™ y VP Super System® Autoanalyzer (Abbott Laboratories, Irving, TX) y el sistema de reactivo de ensayo A-Gent™ Cholesterol (procedimiento enzimático acoplado a colesterol esterasa; una modificación del
20 procedimiento de Allain y col., *Clinical Chemistry* 20: 470 (1974)) usando patrones de 100 y 300 mg/dl. La concentración de ácidos grasos libres en suero se determina utilizando un kit de WAKO (Osaka, Japón) adaptado para uso con el autoanalizador Abbott VP™ y VP Super System® (Abbott Laboratories, Irving, TX) o el Abbott Spectrum CCX™ (Abbott Laboratories,
25 Irving, TX). Después se calculan los niveles de insulina, triglicéridos, ácidos

grasos libres y colesterol total en suero por las ecuaciones: insulina en suero ($\mu\text{U/ml}$) = Valor de muestra x 2; triglicéridos en suero (mg/dl) = Valor de muestra x 2; Colesterol total en suero (mg/dl) = Valor de muestra x 2; ácido graso libre en suero ($\mu\text{Eq/l}$) = Valor de muestra x 2; donde 2 es el factor de dilución.

Los animales que reciben vehículo mantienen sustancialmente invariables y elevados los niveles séricos de insulina (por ejemplo, $275 \mu\text{U/ml}$), de triglicéridos (por ejemplo, 235 mg/dl), de ácidos grasos libres (1500 mEq/ml) y de colesterol total (por ejemplo, 190 mg/dl). La actividad reductora de los niveles séricos de insulina, triglicéridos, ácidos grasos libres y colesterol total de los compuestos de ensayo se determina por análisis estadístico (ensayo t sin parejas) de la concentración sérica media de insulina, triglicéridos o colesterol total entre el grupo de compuesto de ensayo y el grupo de control tratado con vehículo.

15 Medición del gasto energético en ratas

Como pueden apreciar los especialistas en la técnica relevante, durante un aumento del gasto de energía, los animales generalmente consumen más oxígeno. Además, los combustibles metabólicos tales como, por ejemplo, glucosa y ácidos grasos se oxidan a CO_2 y H_2O con el desprendimiento asociado de calor, comúnmente denominado en la técnica termogénesis. De esta manera, la medición del consumo del oxígeno en animales, incluyendo humanos y animales de compañía, es una medida indirecta de la termogénesis. La calorimetría indirecta comúnmente se usa en animales, por ejemplo, seres humanos, por los especialistas en la técnica relevante para medir tales gastos de energía.

Los especialistas en la técnica entienden que el aumento del gasto energético y la combustión asociada de combustibles metabólicos dando como resultado la producción de calor puede ser eficaz con respecto al tratamiento de, por ejemplo, la obesidad.

- 5 La capacidad de los compuestos de la presente invención de generar una respuesta termogénica puede demostrarse de acuerdo con el siguiente protocolo: esta investigación in vivo se diseña para evaluar la eficacia de compuestos que son agonistas de PPAR, usando como un criterio de valoración de eficacia la medición del consumo de oxígeno del cuerpo entero.
- 10 El protocolo implica: (a) la administración de una dosificación a ratas Zucker obesas durante aproximadamente 6 días, y (b) la medición del consumo de oxígeno. Se encierran ratas Zucker obesas macho que tienen un intervalo de pesos corporales de aproximadamente 400 g a aproximadamente 500 g durante un periodo de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 días en jaulas
- 15 individuales en condiciones de laboratorio convencionales antes del inicio del estudio. Se administra un compuesto de la presente invención y un vehículo por medio de sonda oral como una sola dosis diaria administrada entre aproximadamente 3 p.m. y aproximadamente 6 p.m durante aproximadamente 6 días. Un compuesto de la presente invención se disuelve en vehículo que
- 20 contiene aproximadamente un 0,25% de metilcelulosa. El volumen de dosificación es de aproximadamente 1 ml.

Aproximadamente un día después de administrar la última dosis del compuesto, se mide el consumo de oxígeno usando un calorímetro indirecto de circuito abierto (Oxymax, Columbus Instruments, Columbus, OH 43204). Los

25 detectores de gas Oxymax se calibran con gas N₂ y una mezcla de gas

(aproximadamente un 0,5% de CO₂, aproximadamente un 20,5% de O₂ y aproximadamente un 79% de N₂) antes de cada experimento. Las ratas se retiran de sus jaulas y se registran sus pesos corporales. Las ratas se ponen en cámaras cerradas herméticamente (43 x 43 x 10 cm) del Oxymax, las cámaras se ponen en los controladores de actividad y después se fija el caudal de aire a través de las cámaras a una velocidad de aproximadamente 1,6 l/min a aproximadamente 1,7 l/min. El software Oxymax después calcula el consumo de oxígeno (ml/kg/h) por las ratas basándose en el caudal de aire a través de las cámaras y la diferencia del contenido de oxígeno en los orificios de entrada y salida. Los controladores de actividad tienen 15 haces de luz infrarroja separados aproximadamente una pulgada (2,54 cm) en cada eje, y se registra actividad ambulatoria cuando se rompen dos haces consecutivos, y los resultados se registran como cuentas.

El consumo de oxígeno y la actividad ambulatoria se miden aproximadamente cada 10 minutos durante un periodo de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6,5 horas. El consumo de oxígeno en reposo se calcula en ratas individuales calculando la media de los valores excluyendo los primeros cinco valores y los valores obtenidos durante periodos de tiempo en los que la actividad ambulatoria excede de aproximadamente 100 cuentas.

20 Ensayo de Aterosclerosis In vivo

Los efectos anti-ateroscleróticos de los compuestos de la presente invención pueden determinarse por la cantidad de compuesto requerida para reducir la deposición de lípidos en aorta de conejo. Se alimentan conejos New Zealand White macho con una dieta que contiene un 0,2% de colesterol y un 25 10% de aceite de coco durante 4 días (alimentados una vez al día). Se extrae

sangre de los conejos a través de la vena marginal de la oreja y se determinan los valores de colesterol total en plasma a partir de esas muestras. Los conejos después se asignan a grupos de tratamiento de forma que cada grupo tenga una media $\pm$ DT similar para la concentración plasmática total de colesterol, la

5 concentración de colesterol HDL y la concentración de triglicéridos. Después de la asignación de los grupos, a los conejos se les administra diariamente el compuesto como una mezcla en la dieta o como una pequeña pieza de confección basada en gelatina. Los conejos de control reciben sólo el vehículo de dosificación, en el pienso o en la confección de gelatina. La dieta de

10 colesterol/aceite de coco se continúa junto con la administración del compuesto a lo largo del estudio. El colesterol plasmático, el colesterol HDL, el colesterol LDL y los valores de triglicéridos pueden determinarse en cualquier momento durante el estudio obteniendo sangre de la vena marginal de la oreja. Después de 3-5 meses, los conejos se sacrifican y las aortas se retiran del arco torácico

15 a la ramificación de las arterias ilíacas. Las aortas se limpian de adventicias, se abren longitudinalmente y después se tiñen con Sudan IV como se describe por Holman y col., (Lab. Invest. 1958, 7, 42-47). El porcentaje de área superficial teñida se cuantifica por densitometría usando un sistema de análisis Optimas Image (Image Processing Solutions; North Reading MA). La reducción de la

20 deposición de lípidos se indica por una reducción en el porcentaje de área superficial teñida en el grupo que recibe compuesto en comparación con los conejos de control.

La utilidad de los compuestos de fórmula I útiles en la presente invención, sus profármacos y las sales de tales compuestos y profármacos

25 como agentes en el tratamiento de las enfermedades/afecciones descritas

anteriormente en rumiantes se demuestra adicionalmente por la actividad de los compuestos de la presente invención en los ensayos descritos más adelante.

Balance de energía negativo

- 5 Para determinar el balance de energía negativo, se miden concentraciones en suero de NEFA o cuerpos cetónicos, o los niveles de triglicéridos en tejido hepático. Unos niveles de NEFA y/o triglicéridos y/o cuerpos cetónicos mayores de los "normales" son indicadores de un balance de energía negativo. Los niveles considerados "mayores de los normales" o
- 10 "excesivos" son:

NEFA > 800 $\mu\text{mol/l}$ en suero.

Triglicéridos > 10% p/p en tejido hepático.

Cuerpos cetónicos > 1,2 $\mu\text{mol/l}$ en suero.

- Determinación de cambios en las concentraciones sanguíneas de ácidos
- 15 grasos no esterificados (NEFA) y los niveles de triglicéridos hepáticos:

- Los compuestos se administran una o varias veces en el periodo de transición a niveles de dosificación que, según se ha previsto, son eficaces por comparación de resultados de los ensayos de afinidad de receptores in vitro en especies de laboratorio y por las evaluaciones farmacocinéticas en ganado
- 20 bovino. Los niveles de NEFA se determinan por medio de procedimientos de laboratorio convencionales, por ejemplo, usando el kit WAKO NEFA comercial (Wako Chemical Co., Estados Unidos, Dallas, TX, 994-75409), y el contenido de triglicéridos hepáticos se determina usando el procedimiento descrito en la bibliografía (J.K. Drackley, J.J. Veenhuizen, M.J. Richard y J.M. Young, J Dairy
- 25 Sci, 1991, 74, 4254)).

Todos los animales pueden obtenerse a partir de una granja comercial de productos lácteos aproximadamente 30 días antes de la fecha de parto anticipada. Las vacas se ponen en construcciones separadas, aproximadamente 10-14 días antes de sus fechas previstas de parto, y se cambian a la dieta seca TMR-Close-Up. La inclusión de los animales en el estudio empieza aproximadamente 7 días antes de sus fechas previstas de parto. Los animales pueden moverse al toril "de ensayo", pesarse y se encierran cada AM en puntales de alimentación. En ese momento, se les administra las dosis apropiadas y se obtienen las muestras de sangre apropiadas (véase la tabla indicada a continuación con respecto a los datos de muestra para el agonista PPAR alfa, compuesto Z, ácido 2-metil-5-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico (EJEMPLO 193).

Los animales incluidos en T01 se trataron con control de vehículo un día sí y otro no (eod) empezando en día estimado - 7 antes del parto, y de nuevo en el parto. Los animales incluidos en T02 se trataron con el compuesto Z, ácido 2-metil-5-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico (EJEMPLO 193) un día sí y otro no empezando en el día estimado -7 antes del parto, y de nuevo en el parto.

Tratamiento	Dosificación	Animales por Tratamiento	Dosificación Antes del Parto (un día sí y otro no = eod - día de comienzo deseado -7)	Tratamiento en el Parto

T01	-	11	X	X
Vehículo Control				
T02	0,5 mg/kg	9	X	X
Compuesto Z				

Tan pronto como es posible después del parto (~ 30 minutos), la vaca se transfiere al establo de estabulación libre para la siguiente extracción de leche programada (6:00 horas y 19:00 horas). Los tratamientos en los animales después del parto se administran un día sí y otro no hasta el día 8. Las muestras NEFA antes y después del parto se analizan usando el kit de ensayo WAKO NEFA-C (Nº 994-75409). Se realizan biopsias hepáticas después del parto en todas las vacas en los días 5, 10 y 14 después del parto. Los tejidos se transportan en hielo y se almacenan congelados a -70°F (-21°C). A la conclusión del estudio, se analizan las muestras con respecto a los niveles de triglicéridos hepáticos usando el procedimiento descrito por Drackley, J.K. y col., (1991, J Dairy Sci (74): 4254-4264).

Todos los animales tratados con el artículo de ensayo (T02) mostraron niveles de NEFA séricos significativamente menores ($p<0,10$) en comparación con los controles en los días 1-8, con las excepciones de T02 en el día 5 ($p=0,17$). Todos los regímenes de tratamiento redujeron significativamente los niveles de triglicéridos hepáticos en comparación con el placebo en todos los puntos de tiempo medidos (días 5, 10 y 14 después del parto).

Cuerpos cetónicos

Los niveles de cuerpos cetónicos en suero pueden medirse por

procedimientos convencionales bien conocidos para las personas especialistas en la técnica, por ejemplo, usando los kits disponibles en el mercado para este fin, incluyendo el kit Sigma BHBA del número de orden 310-A.

Contenido de la leche:

- 5 Las máquinas para ensayar el contenido de proteínas, grasas o lactosa de la leche están disponibles en el mercado (MilkoScanTM 50, MilkoScanTM 4000, MilkoScanTM FT 6000 disponibles en Foss Group). Las máquinas para ensayar el contenido de células somáticas también están disponibles en el mercado (Fossomatic TM FC, Fossomatic TM Minor disponible en Foss Group).
- 10 Los compuestos usados en esta invención pueden administrarse solos o junto con uno o más de otros compuestos de la invención o junto con uno o más de otros fármacos (o en forma de cualquier combinación de los mismos).
- Por ejemplo, los compuestos de esta invención también pueden mezclarse con uno o más compuestos o agentes biológicamente activos
- 15 seleccionados entre sedantes, analgésicos, antiinflamatorios, analépticos, antibacterianos, antidiarreicos, anti-endotoxina, antifúngicos, estimulantes respiratorios, corticosteroides, diuréticos, parasitocidas, preparaciones de electrolitos y suplementos nutricionales, promotores del crecimiento, hormonas y tratamientos de enfermedades metabólicas, dando un espectro aún más
- 20 amplio de utilidad veterinaria o agrícola.
- Los ejemplos de compuestos o agentes activos adecuados se encuentran a continuación:
- Inhibidores de amilasa: Acarbosa;
- Inhibidores de Glucosidasa: Acarbosa;
- 25 Sedantes: xilazina;

Analgésicos y antiinflamatorios: Lignocaína, Procaína, flunixin, oxitetraciclina, ketoprofeno, meloxicam y carprofen;

Analépticos: Etamifilina, Doxapram, Diprenorfina, Hioscina, Ketoprofeno, Meloxicam, Petidina, Xilazina y Butorfanol;

- 5 **Antibacterianos:** Clortetraciclina, Tilosin, Amoxicilina, Ampicilina, Aproamicina, Cefquinome, Cefalexina, Ácido clavulánico, Florfenicol, Danofloxacin, Enrofloxacin, Marbofloxacin, Framicetina, Procaína penicilina, procaína bencilpenicilina, Benzatina penicilina, sulfadoxina, Trimetoprim, sulfadimidina, baquiloprim, estreptomicina, dihidroestreptomicina,
- 10 sulfametoxipiridazina, sulfametoxipuridazina, oxitetraciclina, flunixin, tilmicosin, cloxacilina, eritromicina, neomicina, nafcillina, Aureomicina, lineomicina, cefoperazona, cefalonio, oxitetraciclina, formosulfatiazol, sulfadiazina y cinc;

Antidiarreicos: Hioscina, Dipirona, carbón, atapulgita, caolín, cáscara de isphaghula;

- 15 **Anti-endotoxinas:** Flunixin, ketoprofeno;

Antifúngicos: Enilconazol, Natamicina;

Estimulantes respiratorios: florfenicol;

Corticosteroides: dexametasona, betametasona;

Diuréticos: frusemida;

- 20 **Parasitocidas - amitraz, deltametrina, moxidectina, doramectina, alfa-cipermetrina, fenvalerato, eprinomectina, permetrina, ivermectina, abamectina, ricobendazol, levamisol, febantel, triclabendazol, fenbendazol, albendazol, netobimina, oxfenazol, oxiclozanida, nitroxinil, morantel;**

- Preparaciones de electrolitos y suplementos nutricionales:** dextrosa,
- 25 lactosa, propilenglicol, suero, glucosa, glicina, calcio, cobalto, cobre, yodo,

hierro, magnesio, manganeso, fósforo, selenio, cinc, Biotina, vitamina B₁₂, Vitamina E y otras vitaminas;

Promotores del crecimiento: monensina, flavofosfolipol, bambemicina, salinomicina, tilosina;

- 5 Hormonas: gonadotropina coriónica, gonadotropina de suero, atropina, melatonina, oxitocina, dinoprost, cloprostenol, etiproston, luprostirol, buserelina, estradiol, progesterona y somatotropina bovina; y

Tratamientos de Enfermedades Metabólicas: gluconato de calcio, borogluconato de calcio, propilenglicol, sulfato de magnesio.

- 10 Los compuestos de esta invención también pueden mezclarse con uno o más compuestos o agentes biológicamente activos seleccionados entre antiprotozoos tales como imidocarb, remedios de hinchazón tales como dimeticona y poloxaleno, y probióticos tales como Lactobacilli y estreptococos.

- La administración de los compuestos de la presente invención puede
15 realizarse por cualquier procedimiento que libere un compuesto de esta invención sistémica y/o localmente. Estos procedimientos incluyen vías orales, vías parenterales, intraduodenales, etc. Generalmente, los compuestos de esta invención se administran por vía oral, pero puede utilizarse la administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea o
20 intramedular), por ejemplo, cuando la administración oral es inapropiada o cuando el paciente es incapaz de ingerir el fármaco.

En general, se usa una cantidad de un compuesto de la presente invención que es suficiente para conseguir el efecto terapéutico deseado (por ejemplo, disminución de lípidos).

En general, una dosis eficaz para los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales de tales compuestos y profármacos está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg/día, preferiblemente de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 5 mg/kg/día.

5 Se usa una dosis de los agentes farmacéuticos de la combinación para usarse junto con los agonistas de PPAR que es eficaz para la indicación que se trate. Tales dosis pueden determinarse mediante ensayos convencionales tales como los indicados y proporcionados anteriormente en este documento. Los agentes de combinación pueden administrarse simultánea o secuencialmente
10 en cualquier orden.

Por ejemplo, típicamente, una dosis eficaz para inhibidores de la HMG-CoA reductasa está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg/día.

Los compuestos de la presente invención se administran generalmente
15 en forma de una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de esta invención junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. De esta manera, los compuestos de la presente invención pueden administrarse individualmente o juntos en cualquier forma de dosificación oral, parenteral, rectal o transdérmica convencional.

20 Para la administración oral, una composición farmacéutica puede tomar forma de soluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos y similares. Se emplean comprimidos que contienen diversos excipientes tales como citrato sódico, carbonato de calcio y fosfato de calcio junto con diversos disgregantes tales como almidón y preferiblemente almidón de patata o tapioca
25 y ciertos silicatos complejos, junto con agentes aglutinantes tales como

polivinilpimolidona, sacarosa, gelatina y goma arábica. Además, los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco normalmente son muy útiles para formar comprimidos. También se emplean composiciones sólidas de tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina

5 duras y blandas; los materiales preferidos a este respecto también incluyen lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de elevado peso molecular. Una formulación preferida es una solución o suspensión en un aceite, por ejemplo, aceite de oliva, Miglyol™ o Capmul™, en una cápsula de gelatina blanda. Pueden añadirse antioxidantes para prevenir la degradación a

10 largo plazo según sea apropiado. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con diversos agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión, así como con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol,

15 glicerina y diversas combinaciones similares de los mismos.

Para propósitos de administración parenteral, pueden emplearse soluciones en aceite de sésamo o aceite de cacahuete o en propilenglicol acuoso, así como soluciones acuosas estériles de las sales solubles en agua correspondientes. Tales soluciones acuosas pueden tamponarse de forma

20 adecuada, si es necesario, y el diluyente líquido primero se vuelve isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas son especialmente adecuadas para propósitos de inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. A este respecto, el medio acuoso estéril empleado puede obtenerse fácilmente por técnicas convencionales bien

25 conocidas por los especialistas en la técnica.

Para propósitos de administración transdérmica (por ejemplo, tópica), se preparan soluciones estériles diluidas, acuosas o parcialmente acuosas (normalmente en una concentración de aproximadamente el 0,1% al 5%) o soluciones similares a las soluciones parenterales anteriores.

- 5 Se conocen procedimientos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de ingrediente activo o serán obvios en vista de esta descripción para los especialistas en la técnica. Como ejemplos de procedimientos de preparación de composiciones farmacéuticas, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa.,
10 19ª edición (1995).

- Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden contener 0,1%-95% del/de los compuestos de la presente invención, preferiblemente 1%-70%. En cualquier caso, la composición o formulación que se administra contendrá una cantidad de compuesto(s) de acuerdo con la
15 presente invención en una cantidad eficaz para tratar la enfermedad/afección del sujeto que se esté tratando, por ejemplo, aterosclerosis.

- Como la presente invención tiene un aspecto que se refiere al tratamiento de las enfermedades/afecciones descritas en este documento con una combinación de ingredientes activos, que pueden administrarse por
20 separado, la invención también se refiere a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: un compuesto de la presente invención, un profármaco del mismo o una sal de tal compuesto o de tales profármacos y un
segundo compuesto como se ha descrito anteriormente. El kit, por ejemplo,
25 comprende medios para contener las composiciones separadas tales como un

148
194

recipiente, un frasco dividido o un envase laminado dividido. Típicamente, el kit comprende directrices para la administración de los componentes separados. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en formas de dosificación diferentes (por ejemplo, oral y parenteral), se administran a intervalos de dosificación diferentes, o cuando se desea la valoración de los componentes individuales de la combinación por el médico que prescribe.

Un ejemplo de tal kit es el denominado envase blister. Los envases blister se conocen bien en la industria de envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas de dosificación unitaria farmacéuticas (comprimidos, cápsulas y similares). Los envases blister constan generalmente de una lámina de material relativamente rígido cubierta con una hoja de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el procedimiento de envasado, se forman alveolos en la hoja plástica. Los alveolos tienen el tamaño y forma de los comprimidos o cápsulas que se van a envasar. Luego, los comprimidos o cápsulas se ponen en los alveolos y se sella la lámina de material relativamente rígido contra la hoja de plástico en la cara de la hoja opuesta a la dirección en la que se formaron los alveolos. Como resultado, los comprimidos o cápsulas se cierran herméticamente en los alveolos entre la hoja de plástico y la lámina. Preferiblemente, la fuerza de la lámina es tal que los comprimidos o cápsulas pueden retirarse del blister aplicando presión manualmente sobre los alveolos, con lo que se forma una abertura en la lámina en el sitio del alveolo. Después, el comprimido o cápsula puede retirarse a través de dicha abertura.

Puede desearse proporcionar un recordatorio en el kit, por ejemplo, en forma de números próximos a los comprimidos o cápsulas, de manera que los números correspondan a los días del régimen en el que deben ingerirse los comprimidos o cápsulas. Otro ejemplo de tal recordatorio es un calendario
5 impreso en la tarjeta, por ejemplo, como se indica a continuación "Primera Semana, Lunes, Martes, ...etc... Segunda Semana, Lunes, Martes, ..." etc. Otras variaciones de recordatorios serán obvias. Una "dosis diaria" puede ser un único comprimido o cápsula o varias píldoras o cápsulas a tomar en un día dado. Además, una dosis diaria de un compuesto de la presente invención
10 puede constar de un comprimido o cápsula, mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede constar de varios comprimidos o cápsulas y viceversa. El recordatorio debe reflejar esto.

En otra realización específica de la invención, se proporciona un dosificador para dosificar las dosis diarias una cada vez en el orden de uso
15 deseado. Preferiblemente, el dosificador dispone de un recordatorio, para que facilite la conformidad con el régimen. Un ejemplo de tal recordatorio es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han dosificado. Otro ejemplo de tal recordatorio es una memoria de micro-chip alimentado con pilas acoplado con un lector de cristal líquido, o una señal
20 recordatoria audible, por ejemplo, que lee en voz alta la fecha en la que se ha tomado la última dosis diaria y/o recuerda cuándo debe tomarse la siguiente dosis.

Los compuestos de la presente invención, solos o en combinación unos con otros, u otros compuestos, generalmente se administrarán en una
25 formulación conveniente. Los siguientes ejemplos de formulación son

únicamente ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

En las formulaciones que se muestran a continuación, "ingrediente activo" significa un compuesto de la presente invención.

5 **Formulación 1: Cápsulas de gelatina**

Las cápsulas de gelatina duras se preparan usando lo siguiente:

Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
Ingrediente Activo	0,25-100
Almidón, NF	0-650
Polvo fluido de almidón	0-50
fluido de silicona 350 centistokes (3,5 cm ² /s)	0-15

Se prepara una formulación de comprimidos usando los siguientes ingredientes:

Formulación 2: Comprimidos

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Ingrediente Activo	0,25-100
Celulosa, microcristalina	200-650
Dióxido de silicio, de pirólisis	10-650
Ácido esteárico	5-15

10 Los componentes se mezclan y comprimen para formar comprimidos.

Como alternativa, se fabrican comprimidos que contienen, cada uno, 0,25-100 mg de ingredientes activos como se indica a continuación:

Formulación 3: Comprimidos

197

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Ingrediente Activo	0,25-100
Almidón	45
Celulosa, microcristalina	35
Polivinilpirrolidona (en forma de una solución al 10% en agua)	4
Carboximetilcelulosa sódica	4,5
Estearato de magnesio	0,5
Talco	1

Los ingredientes activos, el almidón y la celulosa se pasan a través de un tamiz de Estados Unidos de malla N° 45 y se mezclan minuciosamente. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes que después se pasan a través de un tamiz de Estados Unidos de malla N° 14. Los 5 gránulos producidos de esta manera se secan a 50°-60°C y se pasan a través de un tamiz de Estados Unidos de malla N° 18. La carboximetil celulosa sódica, el estearato de magnesio y el talco, pasados previamente a través de un tamiz de Estados Unidos de malla N° 60, se añaden después a los gránulos que, después de mezclarse, se comprimen en una máquina de comprimidos para 10 producir comprimidos.

Se fabrican suspensiones que contienen, cada una, 0,25-100 mg de ingrediente activo por dosis de 5 ml como se indica a continuación:

Formulación 4: Suspensiones

Ingrediente	Cantidad (mg/5 ml)
Ingrediente Activo	0,25-100 mg

198

Carboximetilcelulosa sódica	50 mg
Jarabe	1,25 mg
Solución de ácido benzoico	0,10 ml
Aromatizante	q.v.
Colorante	q.v.
Agua purificada hasta	5 ml

El ingrediente activo se pasa por un tamiz de Estados Unidos de malla N° 45 y se mezcla con la carboximetilcelulosa sódica y el jarabe para formar una pasta uniforme. La solución de ácido benzoico, el aromatizante y el colorante se diluyen con un poco de agua y se añaden con agitación. Después
5 se añade suficiente agua para producir el volumen requerido.

Se prepara una solución en aerosol que contiene los siguientes ingredientes:

Formulación 5: Aerosol

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Ingrediente Activo	0,25
Etanol	25,75
Propulsor 22 (Clorodifluorometano)	70,00

El ingrediente activo se mezcla con etanol y la mezcla se añade a una
10 porción del propulsor 22, se enfría a 30°C y se transfiere a un dispositivo de relleno. Después, la cantidad requerida se alimenta a un recipiente de acero inoxidable y se diluye con el propulsor restante. Después, se ajustan unidades de válvula al recipiente.

Los supositorios se preparan como se indica a continuación:

200
199

Formulación 6: Supositorios

Ingrediente	Cantidad
	(mg/supositorio)
Ingrediente Activo	250
Glicéridos de ácidos grasos saturados	2.000

El ingrediente activo se pasa a través de un tamiz de Estados Unidos de malla N° 60 y se suspende en los glicéridos de ácidos grasos saturados fundidos previamente usando el mínimo calor necesario. Después, la mezcla se vierte en un molde de supositorios de capacidad nominal 2 g y se deja enfriar.

Una formulación intravenosa se prepara como se indica a continuación:

Formulación 7: Solución Intravenosa

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo disuelto en etanol al 1%	20 mg
emulsión de Intralipid™	1.000 ml

La solución de los ingredientes anteriores se administra por vía intravenosa a un paciente a una velocidad de aproximadamente 1 ml por minuto.

Las cápsulas de gelatina duras se preparan usando lo siguiente:

Formulación 8: Cápsula de gelatina dura con formulación en aceite

Ingrediente	Cantidad
	(mg/cápsula)
Ingrediente Activo	10-500
Aceite de oliva o Aceite Miglyol™	500-1000

El ingrediente activo anterior también puede ser una combinación de agentes terapéuticos.

PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES GENERALES

Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a los especialistas en la técnica una descripción de cómo se fabrican y evalúan los compuestos, composiciones y procedimientos reivindicados en este documento, y pretenden ser puramente ejemplares de la invención y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención. A menos que se indique otra cosa, el porcentaje es porcentaje en peso dado el componente y el peso total de la composición, la temperatura está en °C o es la temperatura ambiente y la presión es o está cerca de la atmosférica. Los reactivos comerciales se utilizaron sin purificación adicional. Temperatura ambiente se refiere a 20-25°C. Todas las reacciones no acuosas se realizaron en una atmósfera de nitrógeno por conveniencia y para maximizar los rendimientos. Concentración al vacío significa que se usó un rotavapor. Los nombres de los compuestos de la invención se crearon por la versión lote de PC Autonom 2.0 de Bellstein Informationssysteme GmbH (ISBN 3-89536-976-4). "DMSO" significa dimetilsulfóxido.

El espectro de RMN se registró sobre un espectrómetro de RMN Varian Unity 400 (Varian Co., Palo Alto, CA) a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (δ) en relación con un patrón externo (tetrametilsilano). Las formas de los picos se indican con lo siguiente: s, singlete; d, doblete, t, triplete, c, cuádruplete, m, múltiplete, indicando el prefijo a una señal ensanchada. Los datos de constante de acoplamiento (J) dados tienen un error máximo de $\pm 0,41$ Hz debido a la digitalización del espectro que se adquiere. Los espectros de masas se obtuvieron mediante (1) ionización química a presión atmosférica (APCI) en

modo de iones negativos y positivos alternantes usando un Espectrómetro Fisons Platform II o un Espectrómetro Micromass MZD (Micromass, Manchester, UK) o (2) ionización por electronebulización en modo de iones positivos y negativos alternantes usando un Espectrómetro Micromass MZD
5 (Micromass, Manchester, UK) con una interfaz Gilson LC-MS (Gilson Instruments, Middleton, WI) o (3) un espectrómetro de masas QP-8000 (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japón) que opera en modo de control de iones individuales positivos o negativos, utilizando ionización por electronebulización o ionización química a presión atmosférica. Cuando se describe la intensidad
10 de los iones que contienen cloro o bromo, se observó la relación de intensidad esperada (aproximadamente 3:1 para iones que contienen $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ y 1:1 para iones que contienen $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) y sólo se da la posición del ión de la masa menor.

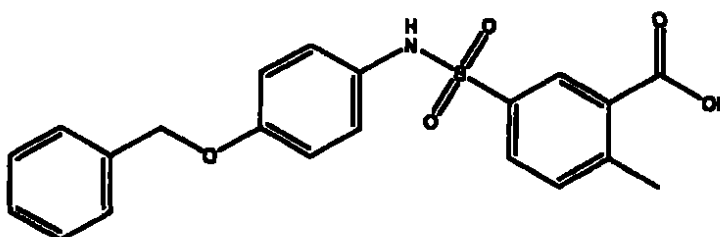
La cromatografía en columna se realizó con gel de sílice Baker Silica Gel
15 (40 μm) (J. T. Baker, Phillipsburg, N. J.) o Silica Gel 60 (40-63 μm) (EM Sciences, Gibbstown, N.J.). La cromatografía ultrarrápida se realizó usando una columna Flash 12 o Flash 40 (Biotage, Dyr Corp., Charlottesville, VA). La purificación por HPLC preparativa se realizó sobre un sistema de HPLC preparativa Shimadzu 10A (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japón) usando un
20 modelo de dispositivo de toma de muestras automático SIL-10A y modelo de bombas de HPLC 8A. La HPLC-EM preparativa se realizó sobre un sistema idéntico, modificado con un espectrómetro de masas QP-8000 que opera en modo de control de iones individuales positivos o negativos, utilizando ionización por electronebulización o ionización química a presión atmosférica.
25 La elución se realizó usando gradientes de agua/acetonitrilo que contenían

ácido fórmico al 0,1% o hidróxido amónico como modificador. En el modo ácido, las columnas típicas usadas incluyen Waters Symmetry C8, de 5 μ m, 19 x 50 mm o 30 x 50 mm, WatersXTerra C18, 5 μ m, 50 x 50 (Waters Corp, Milford, MA) o Phenomenex Synergi Max-RP de 4 μ m, 50 x 50 mm
5 (Phenomenex Inc., Torrance, CA). En el modo básico, se usaron columnas Phenomenex Synergi Max-RP de 4 μ m, 21,2 x 50 mm o 30 x 50 mm (Phenomenex Inc., Torrance, CA).

Las rotaciones ópticas se determinaron usando un Polarímetro Jasco P-1020 (Jasco Inc., Easton, MD).

10 Dimetilformamida, tetrahidrofurano, tolueno y diclorometano eran de calidad anhidra suministrados por Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI). A menos que se especifique otra cosa, los reactivos se usaron en la forma que se obtuvieron de las fuentes comerciales. Los términos "concentrado" y "evaporado" se refieren a la retirada del disolvente a 1-200 mm (0,13-26,66
15 kPa) de presión de mercurio en un rotavapor con una temperatura del baño de menos de 45°C. La abreviatura "min" se refiere a "minutos" y "h" se refiere a "horas". La abreviatura "g" se refiere a gramos. La abreviatura " μ l" se refiere a microlitros.

EJEMPLO 1: Ácido 5-(4-benciloxi-fenilsulfamoi)-2-metil-benzoico



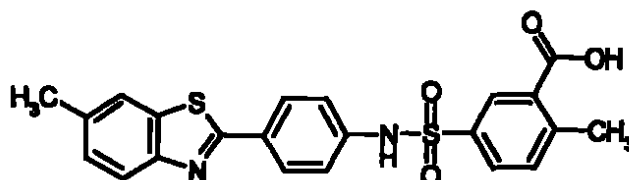
20

A una solución de ácido 5-clorosulfonil-2-metilbenzoico (200 mg, 0,85 mmol) y *p*-benciloxianilina (187 mg, 0,94 mmol) en 6 de acetona y 3 ml

dimetilformamida se le añadió una solución de bicarbonato sódico (215 mg, 0,56 mmol) en 2 ml de agua. La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la acetona se retiró a presión reducida y la mezcla residual se repartió entre 25 ml de una solución 1 N de ácido clorhídrico
5 acuoso y 25 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se separó y se extrajo con 2 x 25 ml de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron (sulfato sódico anhidro) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 15 g) eluyendo con 9:1 de cloroformo/metanol para producir un sólido blanco (154
10 mg). El sólido se trituró con diclorometano para producir el compuesto del título (93 mg, rendimiento del 28%) en forma de un sólido blanco. EM: 395,6 (M-1); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 2,57 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 6,81 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 7,30 (m, 6H), 7,60 (m, 1H), 8,20 (m, 1H).

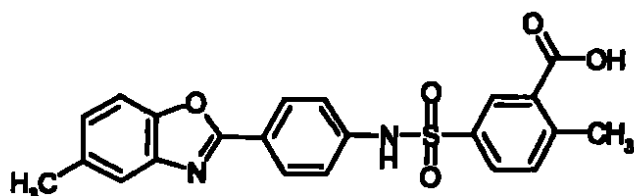
Los compuestos del título de los EJEMPLOS 2-26 se prepararon usando
15 procedimientos análogos a los del EJEMPLO 1 a partir de los materiales de partida apropiados.

EJEMPLO 2: Ácido 2-metil-5-[4-(6-metil-benzotiazol-2-il)-fenilsulfamoil]benzoico



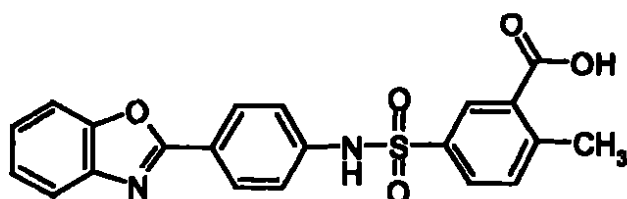
Rendimiento del 8%. EM: 439,4 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ
20 2,44 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,88 (m, 2H), 8,19 (m, 1H).

EJEMPLO 3: Ácido 2-metil-5-[4-(5-metil-benzooxazol-2-il)-fenilsulfamoil]-benzoico



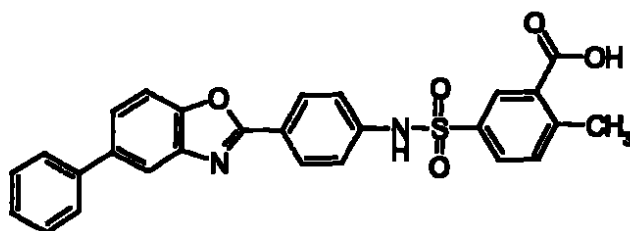
Rendimiento del 4%. EM: 423,4 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 2,42 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 7,17 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 8,0 (m, 2H), 8,15 (m, 1H).

EJEMPLO 4: Ácido 5-(4-benzooxazol-2-il)-fenilsulfamoil)-2-metil-benzoico



Rendimiento del 10%. EM: 407,1 (M-1); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 2,48 (s, 3H), 7,38 (m, 3H), 7,65 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,92 (m, 3H), 8,22 (m, 1H).

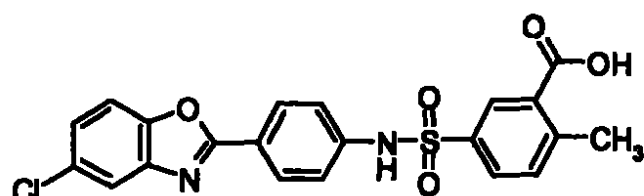
EJEMPLO 5: Ácido 2-metil-5-[4-(5-fenil-benzooxazol-2-il)-fenilsulfamoil]-benzoico



Rendimiento del 7%. EM: 483,2 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,48 (s, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,64 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,92 (m, 4H), 8,23 (m, 2H).

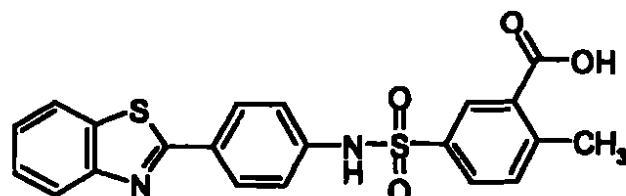
EJEMPLO 6: Ácido 5-[4-(5-cloro-benzoxazol-2-il)-fenilsulfamoil]-2-metil-

5 benzoico



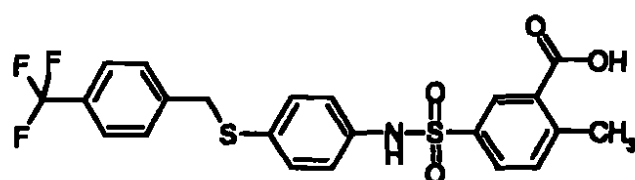
Rendimiento del 10%. EM: 441,1 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,47 (s, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,7 (a, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,92 (m, 3H), 8,21 (m, 2H).

10 **EJEMPLO 7:** Ácido 5-(4-benzotiazol-2-il-fenilsulfamoil)-2-metil-benzoico



Rendimiento del 7%. EM: 425,1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,46 (s, 3H), 7,26 (m, 3H), 7,37 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,91 (m, 4H), 7,98 (a, 1H).

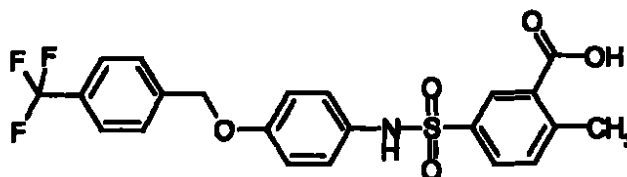
15 **EJEMPLO 8:** Ácido 2-metil-5-[4-(4-trifluorometil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico



Rendimiento del 33%. EM: 480,2 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,49 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,94 (a, 1H).

EJEMPLO 9: Ácido 2-metil-5-[4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenilsulfamoil]-

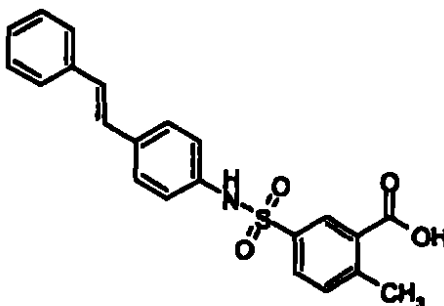
5 benzoico



Rendimiento del 28%. EM: 464,1 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,56 (s, 3H), 5,07 (s, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,63 (d, 2H), 8,13 (s, 1H).

10

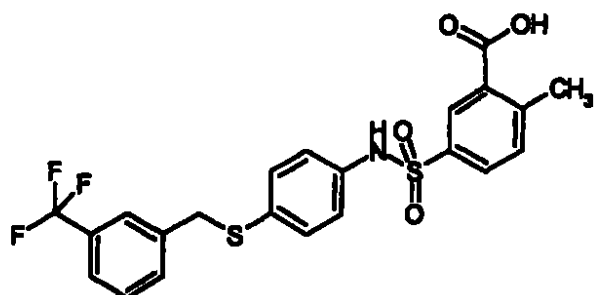
EJEMPLO 10: Ácido 2-metil-5-(4-estiril-fenilsulfamoil)-benzoico



Rendimiento del 33%. EM: 392,2 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,54 (s, 3H), 7,05 (m, 4H), 7,18 (t, 1H), 7,26-7,4 (m, 5H), 7,46 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 8,18 (s, 1H).

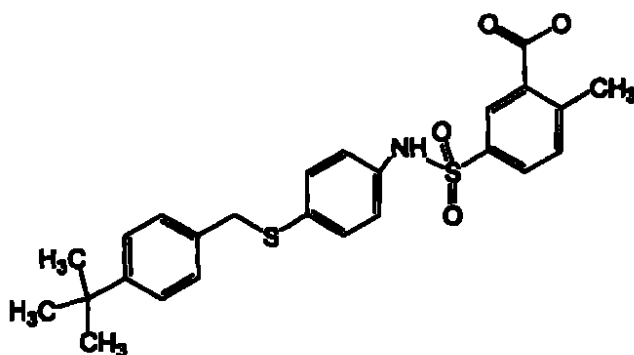
15

EJEMPLO 11: Ácido 2-metil-5-[4-(3-trifluorometil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico



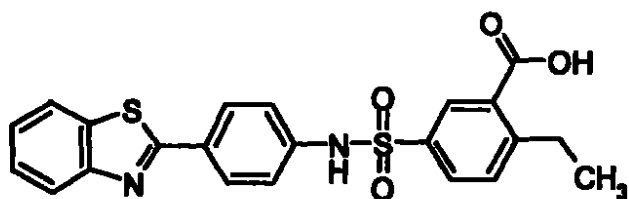
Rendimiento del 21%. EM: 480,1 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,59 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 6,98 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,44 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 8,26 (d, 1H).

5 EJEMPLO 12: Ácido 5-[4-(4-*tert*-butil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoyl]-2-metil-benzoico



Rendimiento del 31%. EM: 468,2 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,24 (s, 9H), 2,57 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 6,95 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,11 (m, 1H),
10 7,21 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 8,22 (d, 1H).

EJEMPLO 13: Ácido 5-(4-benzotiazol-2-il-fenilsulfamoyl)-2-etil-benzoico

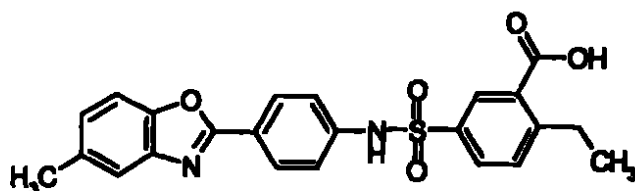


209
768

Rendimiento del 6%. EM: 439,1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,18 (t, 3H), 2,96 (c, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (t, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,94 (m, 4H), 8,15 (d, 1H).

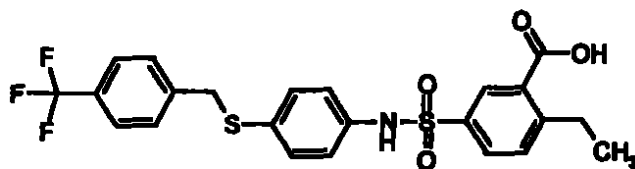
EJEMPLO 14: Ácido 2-etil-5-[4-(5-metil-benzoxazol-2-il)-fenilsulfamoi]-

5 benzoico



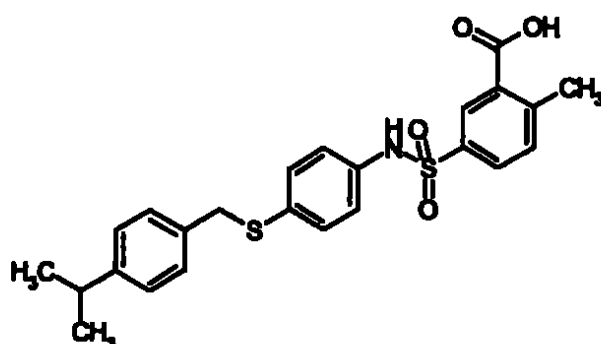
Rendimiento del 9%. EM: 437,1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,18 (t, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,95 (c, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,78 (m, 1H), 8,04 (d, 2H), 8,2 (d, 1H).

10 **EJEMPLO 15:** Ácido 2-etil-5-[4-(4-trifluorometil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoi]-
benzoico



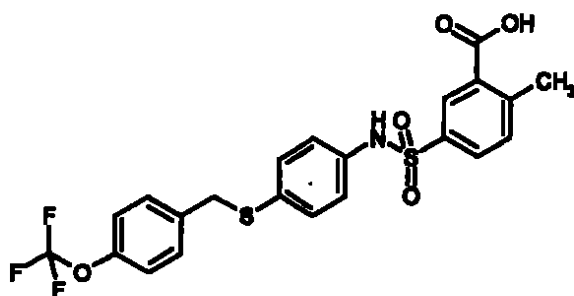
Rendimiento del 32%. EM: 495,2 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,17 (t, 3H), 2,93 (c, 2H), 4,04 (s, 2H), 6,97 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 7,3 (m, 3H), 7,46 (d, 2H), 7,59 (m, 1H), 8,0 (d, 1H).

EJEMPLO 16: Ácido 5-[4-(4-isopropil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoi]-2-metil-
benzoico



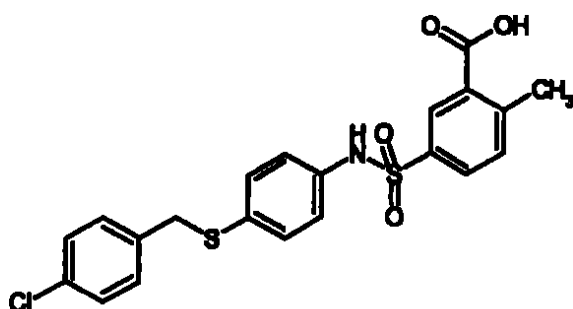
Rendimiento del 10%. EM: 454,2 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,17 (d, 6H), 2,8 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,04 (s, 4H), 7,1 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 8,16 (s, 1H).

5 **EJEMPLO 17: Ácido 2-metil-5-[4-(4-trifluorometoxi-benzilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico**



Rendimiento del 29%. EM: 496,1 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,59 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 6,98 (m, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,20 (d, 2H),
10 7,36 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,22 (s, 1H).

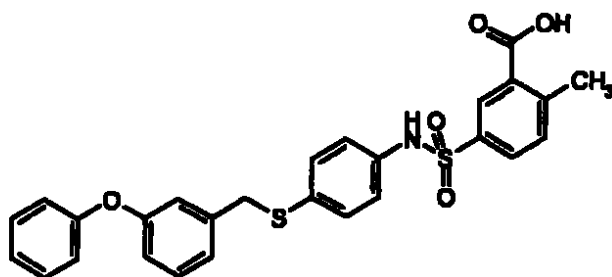
EJEMPLO 18: Ácido 5-[4-(4-cloro-benzilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico



Rendimiento del 7%. EM: 448,1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,53 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,09 (t, 4H), 7,14 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 8,07(d, 1H).

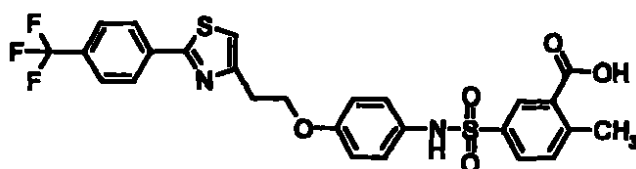
EJEMPLO 19: Ácido 2-metil-5-[4-(3-fenoxi-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-

5 benzoico



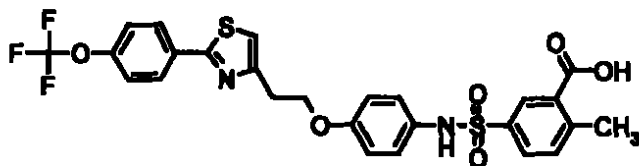
Rendimiento del 25%. EM: 504,2 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,54 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 6,77 (m, 4H), 6,89 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,09 (m, 4H), 7,28 (m, 3H), 7,63 (m, 1H), 8,24 (d, 1H).

10 **EJEMPLO 20:** Ácido 2-metil-5-[4-[2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi]-
fenilsulfamoil]-benzoico



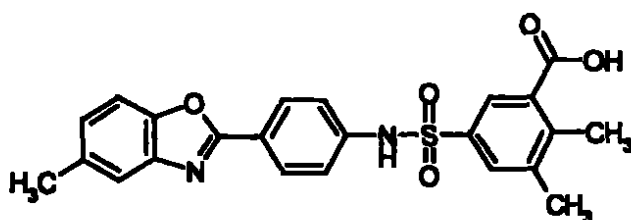
Rendimiento del 72%. EM: 563,1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,54 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 4,27 (t, 2H), 6,77 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 7,29 (d, 1H),
15 7,34 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,74 (d, 2H), 8,09 (d, 3H).

EJEMPLO 21: Ácido 2-metil-5-[4-[2-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi]-
fenilsulfamoil]-benzoico



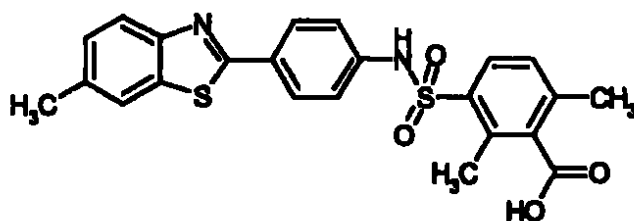
Rendimiento del 31%. EM: 579,1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,48 (s, 3H), 3,20 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,00 (d, 2H).

5 **EJEMPLO 22: Ácido 2,3-dimetil-5-[4-(5-metil-benzooxazol-2-il)-fenilsulfamoil]-benzoico**



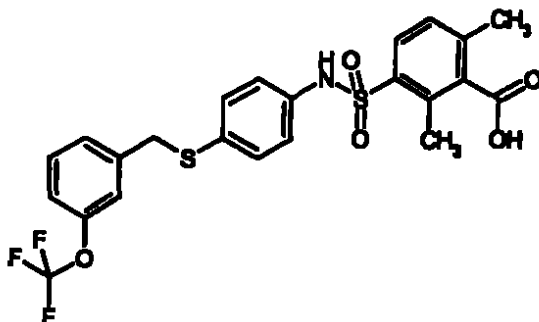
Rendimiento del 7%. EM: 437,3 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,38 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 7,23 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,74 (s, 2H),
10 7,94 (d, 2H), 8,21 (d, 2H).

EJEMPLO 23: Ácido 2,6-dimetil-3-[4-(6-metil-benzotiazol-2-il)-fenilsulfamoil]-benzoico



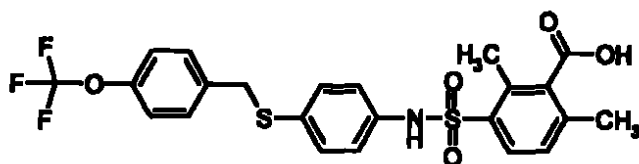
Rendimiento del 16%. EM: 453,1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,33 (s,
15 3H), 2,46 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 7,2-7,3 (c, 3H), 7,32 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,88 (m, 2H), 8,0 (d, 1H).

EJEMPLO 24: Ácido 2,6-dimetil-3-[4-(3-trifluorometoxi-bencilulfanil)-fenilsulfamoyl]-benzoico



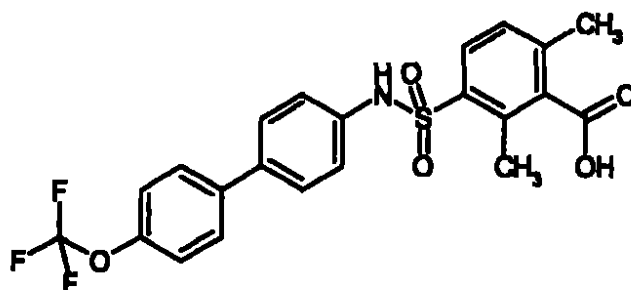
Rendimiento del 6%. EM: 510,1 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,34 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 6,95 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,12 (m, 4H), 7,22 (m, 2H), 7,85 (d, 1H).

EJEMPLO 25: Ácido 2,6-dimetil-3-[4-(4-trifluorometoxi-bencilulfanil)-fenilsulfamoyl]-benzoico



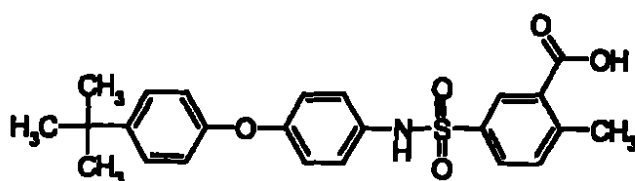
Rendimiento del 32%. EM: 510,3 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,35 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 6,97 (m, 2H), 7,12 (m, 5H), 7,24 (d, 2H), 7,77 (d, 1H).

EJEMPLO 26: Ácido 2,6-dimetil-3-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilsulfamoyl)-benzoico



Rendimiento del 13%. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,33 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 7,17 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,93 (d, 1H).

5 **EJEMPLO 27: Ácido 5-[4-(4-*tert*-butil-fenoxi)-fenilsulfamoyl]-2-metil-benzoico**

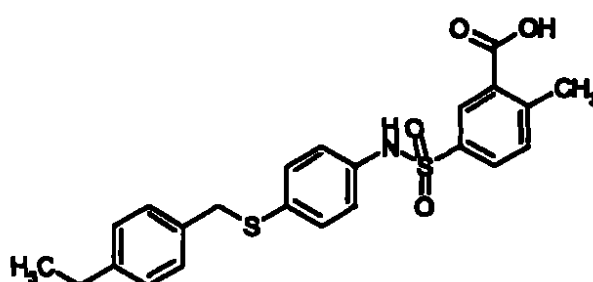


- Una solución de 4-(4-*tert*-butil-fenoxi)-fenilamina (0,1 g, 0,41 mmol), ácido 5-clorosulfonil-2-metilbenzoico (0,097 g, 0,41 mmol) y piridina (0,1 ml, 1,24 mmol) en 2 ml de tetrahidrofurano anhidro se calentó a 60°C durante 2 h.
- 10 La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 30 ml de acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó secuencialmente con 25 ml de una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y 25 ml de salmuera, se secó (sulfato sódico anhidro) y se concentró a sequedad a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (gel de sílice), eluyendo con 9:1 de cloroformo/metanol para producir el compuesto del
- 15 título.

Rendimiento del 82%. EM: 438,3 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,30 (s, 9H), 2,58 (s, 3H), 6,82 (m, 4H), 7,02 (d, 2H), 7,36 (d, 3H), 7,63 (d, 1H), 8,1 (a, 1H).

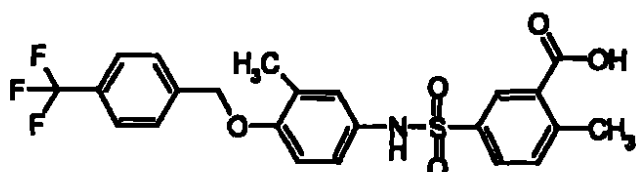
Los compuestos del título de los EJEMPLOS 28-40 se prepararon usando procedimientos análogos a los del EJEMPLO 27 a partir de los materiales de partida apropiados.

EJEMPLO 28: Ácido 5-[4-(4-etil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico



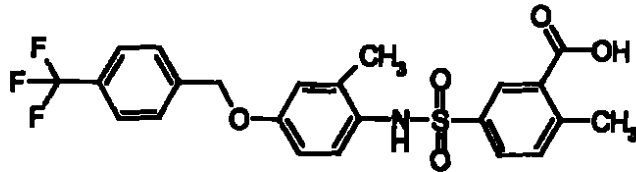
Rendimiento 78%. EM: 442,1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,15 (t, 3H), 2,54 (c, 2H), 2,57 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 6,94 (m, 3H), 7,01 (m, 3H), 7,10 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 8,20 (d, 1H).

EJEMPLO 29: Ácido 2-metil-5-[3-metil-4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenilsulfamoil]-benzoico



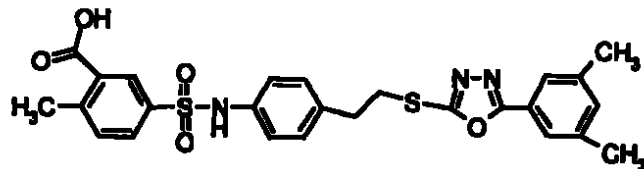
Rendimiento del 6%. EM: 478,2 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,17 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 5,11 (s, 2H), 6,80 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,63 (m, 5H), 8,20 (d, 1H).

EJEMPLO 30: Ácido 2-metil-5-[2-metil-4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenilsulfamoi]-benzoico



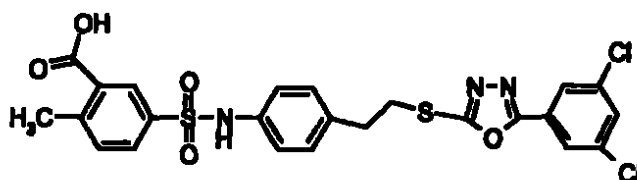
Rendimiento del 65%. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,00 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 6,71 (m, 1H), 6,79 (d, 1), 6,87 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,66 (d, 2H).

EJEMPLO 31: Ácido 5-(4-[2-[5-(3,5-dimetil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilsulfanil]-etil]-fenilsulfamoi)-2-metil-benzoico



Rendimiento del 49%. EM: 524,4 ($\text{M}+1$); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2,36 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,13 (d, 3H), 7,27, (a, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,75 (a, 1H), 8,14 (a, 1H).

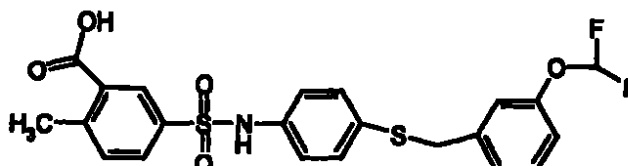
EJEMPLO 32: Ácido 5-(4-[2-[5-(3,5-dicloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilsulfanil]-etil]-fenilsulfamoi)-2-metil-benzoico



Rendimiento del 90%. EM: 566,3 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,55 (s, 3H), 2,97 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 7,03 (m, 5H), 7,18 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 8,02 (d, 1H).

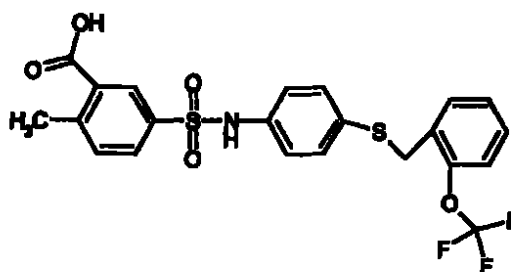
EJEMPLO 33: Ácido 5-[4-(3-difluorometoxi-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-

5 benzoico



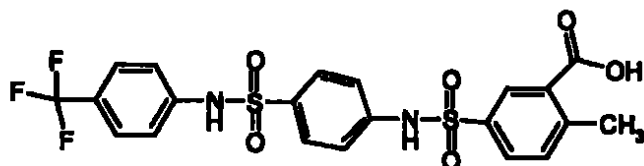
Rendimiento del 40%. EM: 478,2 (M-1); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 2,58 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 6,98 (c, 5H), 7,14 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,19 (d, 1H).

10 **EJEMPLO 34: Ácido 2-metil-5-[4-(2-trifluorometoxi-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico**



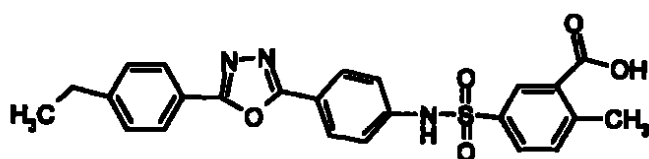
Rendimiento del 27%. EM: 498,3 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,60 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,10 (c, 5H), 7,23 (c, 2H), 7,68 (m, 1H), 8,41 (d, 1H).

EJEMPLO 35: Ácido 2-metil-5-[4-(4-trifluorometil-fenilsulfamoil)-fenilsulfamoil]-benzoico



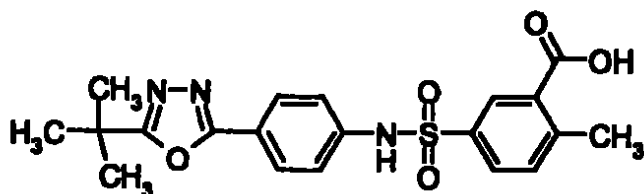
Rendimiento del 6%. EM: 512,9 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,55 (s, 3H), 7,20 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,66 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 8,20 (d, 1H).

5 **EJEMPLO 36: Ácido 5-[4-[5-(4-etil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico**



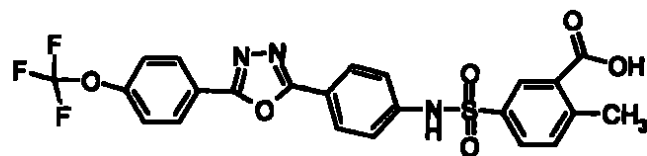
Rendimiento del 34%. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,28 (t, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,74 (c, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,87 (m, 2H), 8,03 (m, 3H), 8,38 (d, 1H).

10 **EJEMPLO 37: Ácido 5-[4-[5-(4-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico**



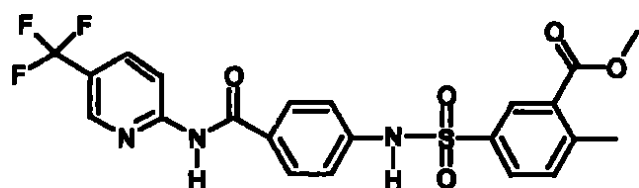
Rendimiento del 51%. EM: 416,7 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,46 (s, 9H), 2,60 (s, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,89 (m, 2H), 8,35 (d, 1H).

15 **EJEMPLO 38: Ácido 2-metil-5-[4-[5-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilsulfamoil]-benzoico**



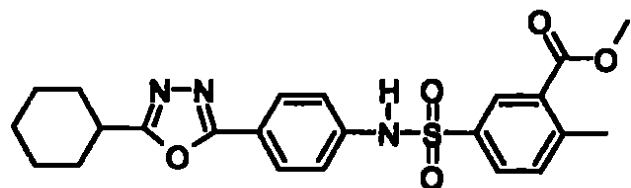
Rendimiento del 6%. EM: 518,0 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 2,47 (s, 3H), 7,2-7,34 (m, 4H), 7,50 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,92-8,04 (m, 4H), 8,22 (d, 1H).

5 **EJEMPLO 39: Éster metílico del ácido 2-metil-5-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-ilcarbamoil)-fenilsulfamoil]-benzoico**



Rendimiento del 60%. EM: 492,0 (M-1)

10 **EJEMPLO 40: Éster metílico del ácido 5-[4-(5-ciclohexil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico**

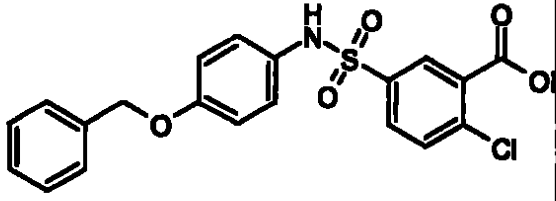
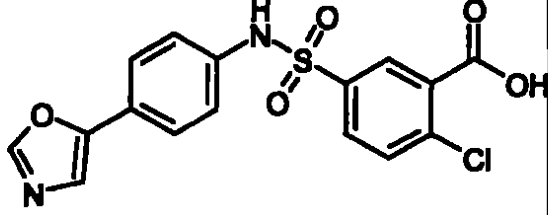
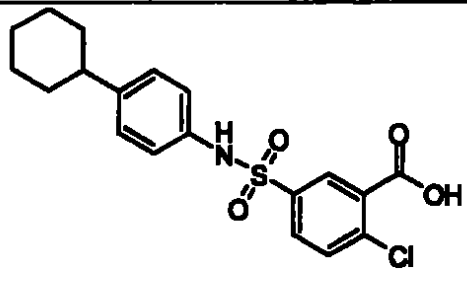
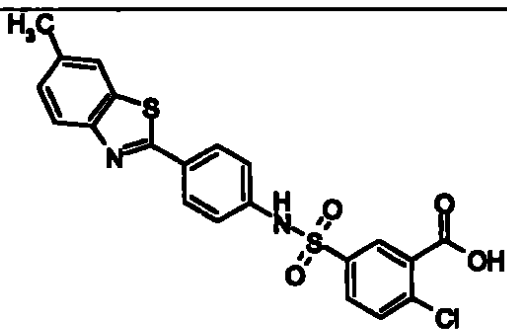


Rendimiento del 32%. EM: 454,1 (M-1)

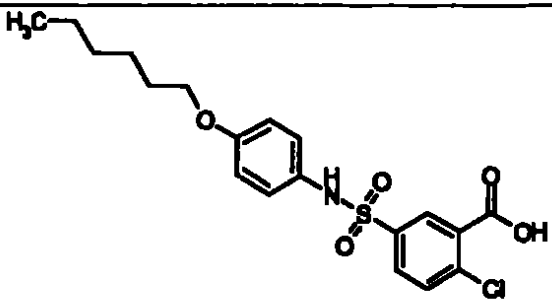
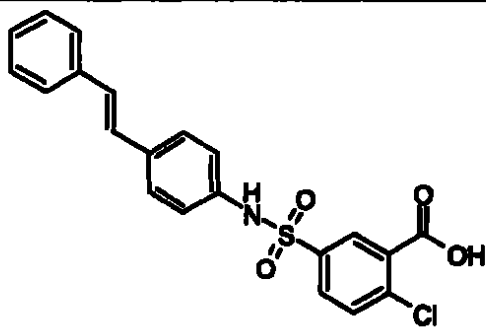
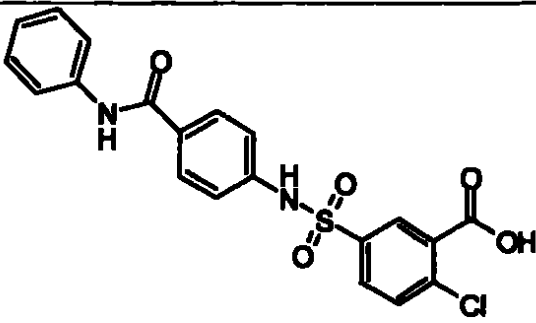
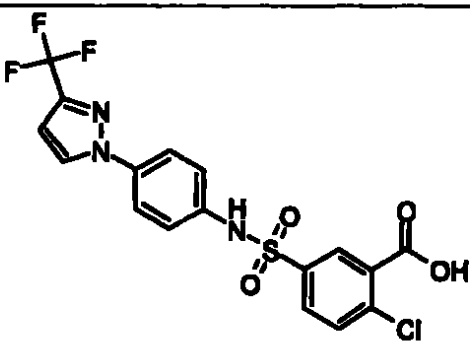
Los compuestos del título de los EJEMPLOS 41-82 se prepararon usando procedimientos análogos a los del EJEMPLO 1 a partir de los materiales de partida apropiados.

Ej.	Estructura química	Nombre químico	Datos
-----	--------------------	----------------	-------

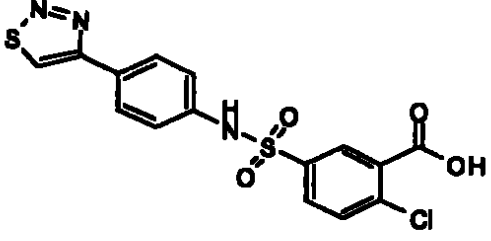
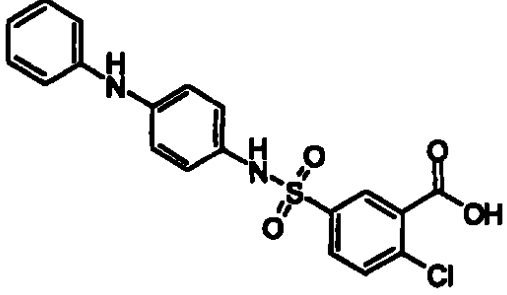
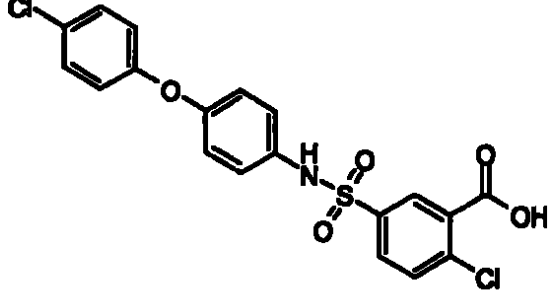
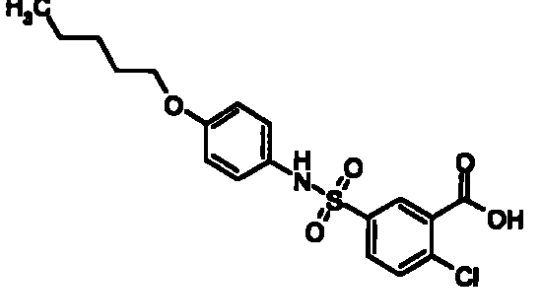
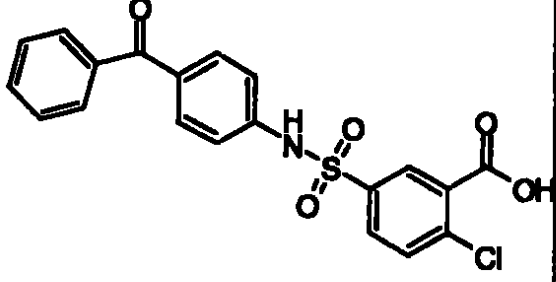
220
219

41		Ácido 5-(4-benciloxi- fenilsulfamoi)-2-cloro- benzoico	Rendimien to del 29%. EM: 416,2 (M- 1)
42		Ácido 2-cloro-5-(4- oxazol-5-il- fenilsulfamoi)- benzoico	Rendimien to del 36%. EM: 379,2 9 (M+1)
43		Ácido 2-cloro-5-(4- ciclohexil- fenilsulfamoi)- benzoico	Rendimien to del 44%. EM: 392,0 (M- 1)
44		Ácido 2-cloro-5-[4-(6- metil-benzotiazol-2-il)- fenilsulfamoi]- benzoico	Rendimien to del 4%. EM: 459,2 (M+1)

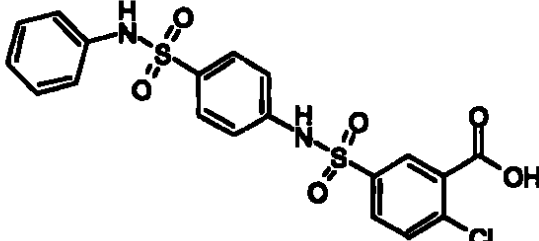
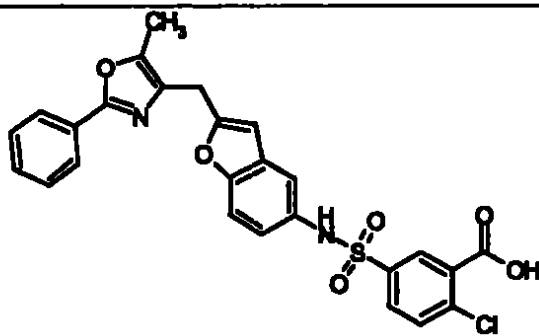
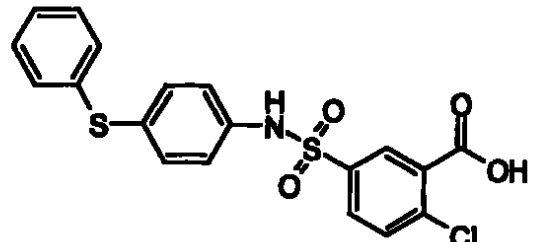
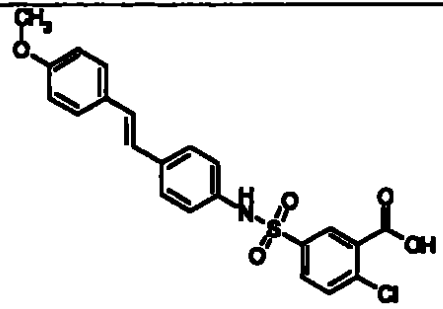
221
220

45		Ácido 2-cloro-5-(4-hexiloxi-fenilsulfamoil)-benzoico	Rendimien to del 46%. EM: 410,3 (M-1)
46		Ácido 2-cloro-5-(4-estiril-fenilsulfamoil)-benzoico	Rendimien to del 29%. EM: 411,9 (M-1)
47		Ácido 2-cloro-5-(4-fenilcarbamoil-fenilsulfamoil)-benzoico	Rendimien to del 41%. EM: 431,2 (M+1)
48		Ácido 2-cloro-5-[4-(3-trifluorometil-pirazol-1-il)-fenilsulfamoil]-benzoico	Rendimien to del 25%. EM: 446,2 (M+1)

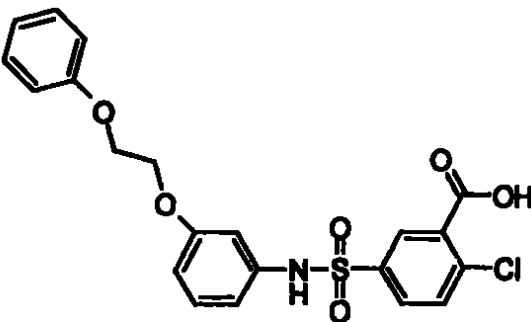
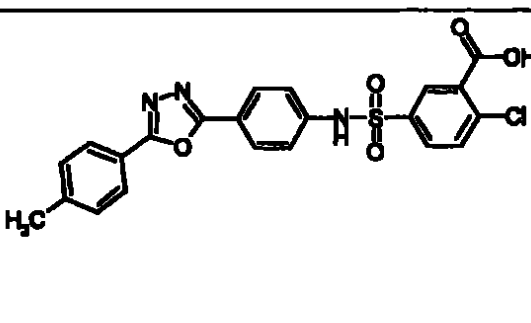
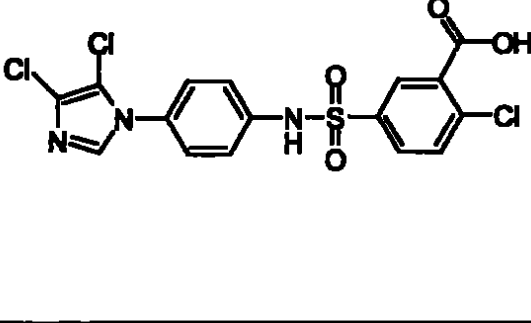
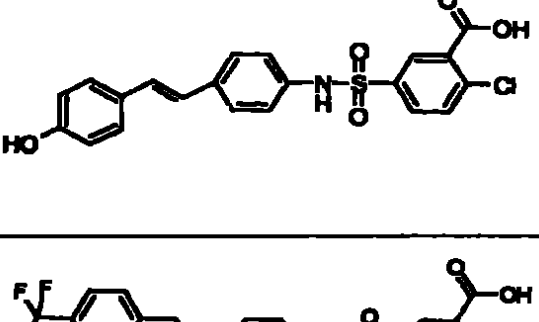
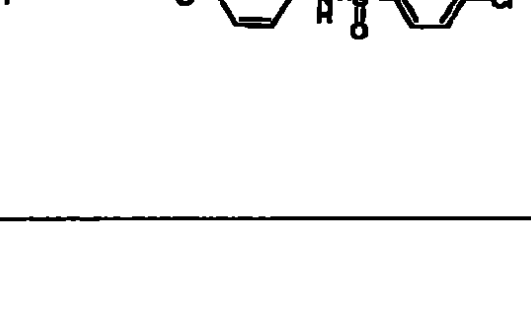
22
21

49		Acido 2-cloro-5-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenilsulfamoi)-benzoico	Rendimien to del 17%. EM: 394,3 (M-1)
50		Acido 2-cloro-5-(4-fenilamino-fenilsulfamoi)-benzoico	Rendimien to del 36%. EM: 403,1 (M+1)
51		Acido 2-cloro-5-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenilsulfamoi]-benzoico	Rendimien to del 41%. EM: 436,0 (M-1)
52		Acido 2-cloro-5-(4-pentiloxi-fenilsulfamoi)-benzoico	Rendimien to del 51%. EM: 396,0 (M-1)
53		Acido 5-(4-benzoil-fenilsulfamoi)-2-cloro-benzoico	Rendimien to del 7%. EM: 416,1 (M+1)

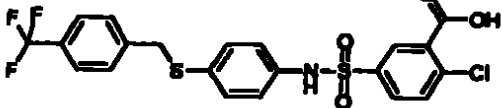
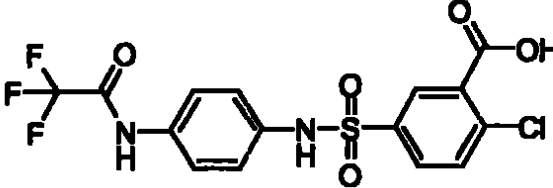
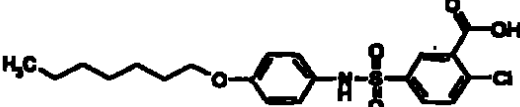
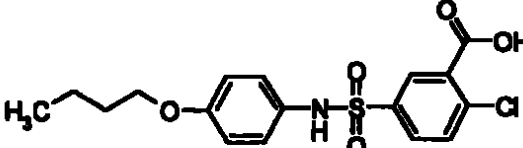
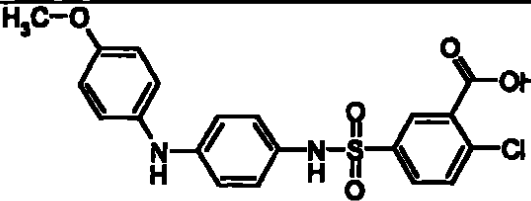
23
72

54		Ácido 2-cloro-5-(4-fenilsulfamoi-fenilsulfamoi)-benzoico	Rendimien to del 5%. EM: 465,0 (M-1)
55		Ácido 2-cloro-5-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-benzofuran-5-ilsulfamoi]-benzoico	Rendimien to del 5%. EM: 524,3 (M+1)
56		Ácido 2-cloro-5-(4-fenilsulfanil-fenilsulfamoi)-benzoico	Rendimien to del 38%. EM: 418,0 (M-1)
57		Ácido 2-cloro-5-[4-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-fenilsulfamoi]-benzoico	Rendimien to del 13%. EM: 442,1 (M-1)

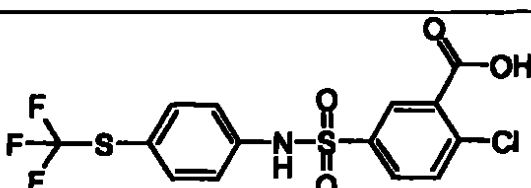
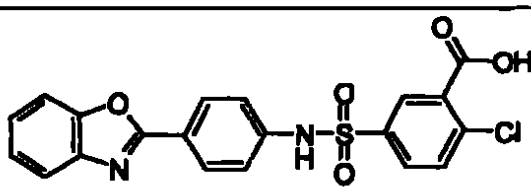
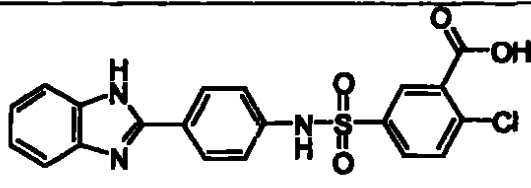
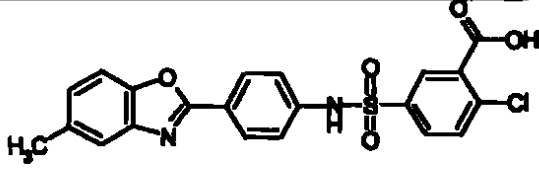
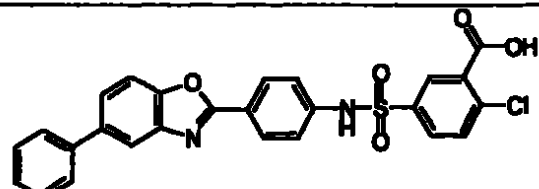
224
225

58		Ácido 2-cloro-5-[3-(2-fenoxi-etoxi)-fenilsulfamoi]-benzoico	Rendimien to del 54%. EM: 446,1 (M- 1)
59		Ácido 2-cloro-5-[4-(5- <i>p</i> -tolil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenilsulfamoi]-benzoico	Rendimien to del 4%. EM: 470,2 (M+1)
60		Ácido 2-cloro-5-[4-(4,5-dicloro-imidazol-1-il)-fenilsulfamoi]-benzoico	Rendimien to del 31%. EM: 448,0 (M+1)
61		Ácido 2-cloro-5-[4-(2-(4-hidroxi-fenil)-vinil)-fenilsulfamoi]-benzoico	Rendimien to del 45% EM: 428,1 (M-1)
62		Ácido 2-cloro-5-[4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenilsulfamoi]-benzoico	Rendimien to del 15%. EM: 484,1 (M- 1)

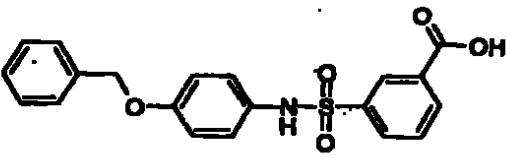
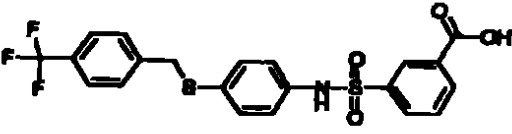
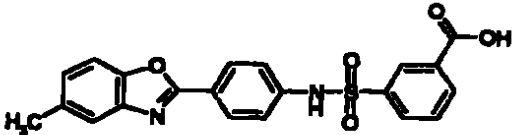
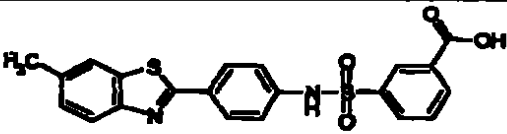
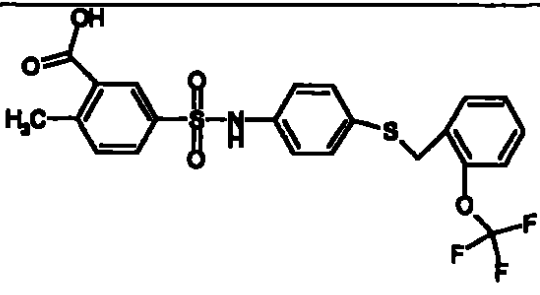
224

63		Ácido 2-cloro-5-[4-(4-trifluorometil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico	Rendimien to del 35%. EM: 500,1 (M-1)
64		Ácido 2-cloro-5-[4-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-fenilsulfamoil]-benzoico	Rendimien to del 39%. EM: 421,0 (M-1)
65		Ácido 2-cloro-5-(4-heptiloxi-fenilsulfamoil)-benzoico	Rendimien to del 50%. EM: 423,6 (M-1)
66		Ácido 5-(4-butoxi-fenilsulfamoil)-2-cloro-benzoico	Rendimien to del 47%. EM: 382,4 (M-1)
67		Ácido 2-cloro-5-[4-(4-metoxi-fenilamino)-fenilsulfamoil]-benzoico	Rendimien to del 43%. EM: 433,0

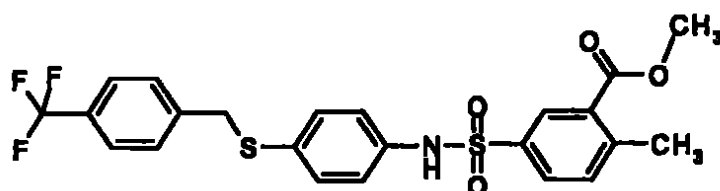
226
225

			(M+1)
68		Ácido 2-cloro-5-[4-trifluorometilsulfanil-fenilsulfamoyl]-benzoico	Rendimien to del 14%. EM: 410,0 (M- 1)
69		Ácido 5-[4-(benzooxazol-2-il-fenilsulfamoyl)-2-cloro-benzoico	Rendimien to del 5%. EM: 429,1 (M+1)
70		Ácido 5-[4-(1H-benzimidazol-2-il)-fenilsulfamoyl]-2-cloro-benzoico	Rendimien to del 2%. EM: 428,1 (M+1)
71		Ácido 2-cloro-5-[4-(5-metil-benzooxazol-2-il)-fenilsulfamoyl]-benzoico	Rendimien to del 13%. EM: 443,1 (M+1)
72		Ácido 2-cloro-5-[4-(5-fenil-benzooxazol-2-il)-fenilsulfamoyl]-benzoico	Rendimien to del 14%. EM: 505,0 (M+1)

73		Ácido 5-(4-benzotiazol-2-il-fenilsulfamoil)-2-clorobenzoico	Rendimien to del 5%. EM: 445,1 (M-1)
74		Ácido 2-cloro-5-[4-(5-cloro-benzooxazol-2-il)-fenilsulfamoil]-benzoico	Rendimien to del 7%. EM: 463,0 (M-1)
75		Ácido 5-(4-benciloxi-fenilsulfamoil)-2-hidroxi-benzoico	Rendimien to del 58%. EM: 398,3 (M-1)
76		Ácido 5-(4-bencilloxi-fenilsulfamoil)-2-metoxi-benzoico	Rendimien to del 58%. EM: 411,6 (M-1)
77		Ácido 2-etoxi-5-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico	Rendimien to del 88%. EM: 480,3 (M-1)

78		Ácido 3-(4-benciloxi-fenilsulfamoi)-benzoico	Rendimien to del 60%. EM: 381,6 (M-1)
79		Ácido 3-[4-(4-trifluorometil-bencilulfanil)-fenilsulfamoi]-benzoico	Rendimien to del 49%. EM: 466,3 (M-1)
80		Ácido 3-[4-(5-metil-benzooxazol-2-il)-fenilsulfamoi]-benzoico	Rendimien to del 12%. EM: 409,0 (M+1)
81		Ácido 3-[4-(6-metil-benzotiazol-2-il)-fenilsulfamoi]-benzoico	Rendimien to del 17%. EM: 425,1 (M+1)
82		Ácido 2-metil-5-[4-(2-trifluorometoxi-bencilulfanil)-fenilsulfamoi]-benzoico	Rendimien to del 27%. EM: 498,3 (M+1)

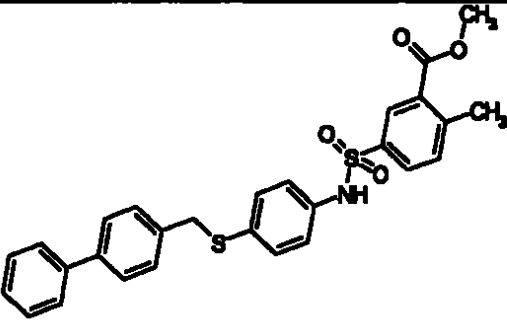
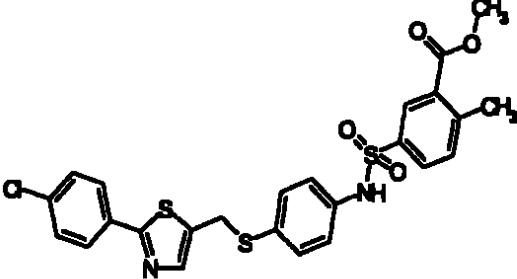
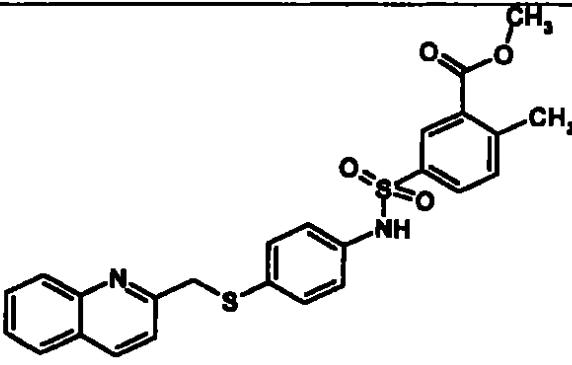
EJEMPLO 83: Éster metílico del ácido 2-metil-5-[4-(4-trifluorometil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico

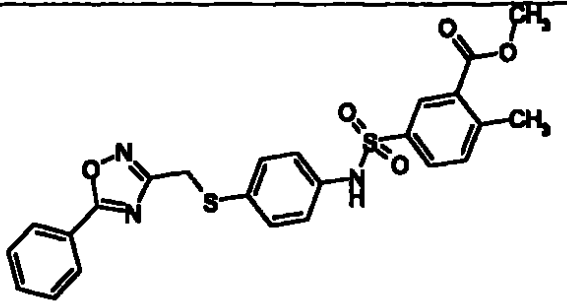
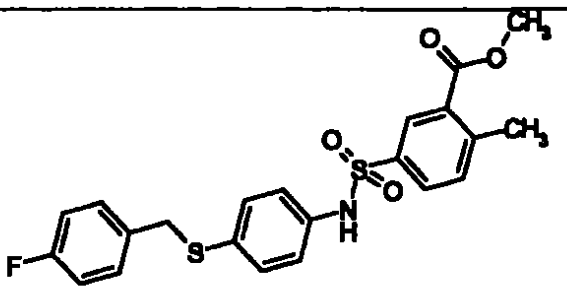
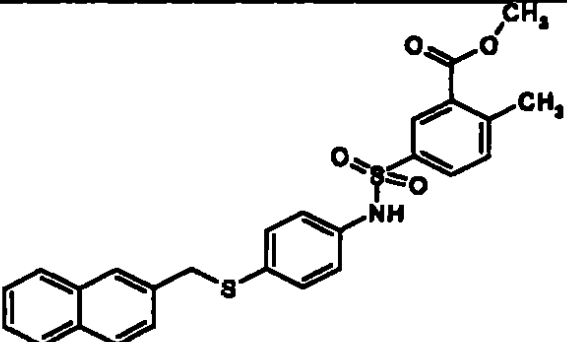


- 5 Una solución de bicarbonato sódico (667 mg, 7,94 mmol) en 4,5 ml de agua se añadió a una solución de 4-(4-trifluorometil-bencilsulfanil)-fenilamina (750 mg, 2,65 mmol) y éter metílico del ácido 5-clorosulfonil-2-metil-benzoico (855 mg, 3,44 mmol) en 14 ml de acetona y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se
- 10 diluyó con 60 ml de cloroformo y se lavó secuencialmente con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (2 x 50 ml), agua (50 ml) y salmuera (40 ml). La solución de cloroformo se secó (sulfato sódico anhidro) y se concentró a presión reducida hasta un aceite parduzco (1,59 g). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 40 g),
- 15 eluyendo con 8:2 de hexano/acetato de etilo para producir un aceite amarillento (1,3 g). La trituración del aceite en 5 ml de una mezcla de 98:2 de hexano/éter dietílico y la filtración del sólido resultante produjeron el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,13 g, rendimiento del 86%). EM: 480,2 (M-1)

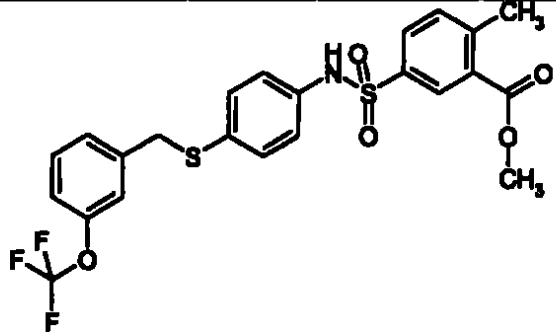
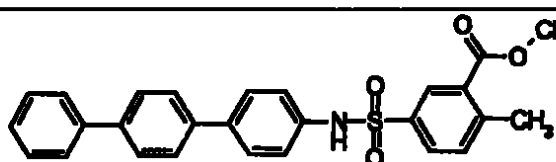
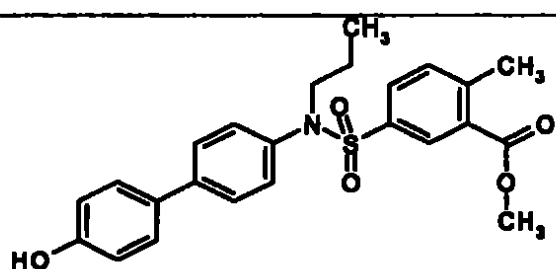
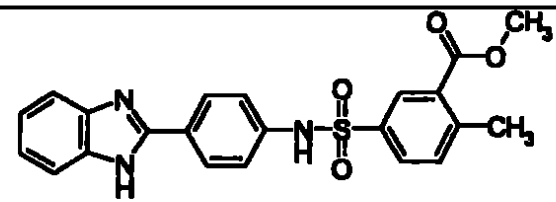
- Los compuestos del título de los EJEMPLOS 84-153 se prepararon
- 20 usando procedimientos análogos a los del EJEMPLO 83 a partir de los materiales de partida apropiados y se muestran en la tabla que se muestra a continuación.

2230
229

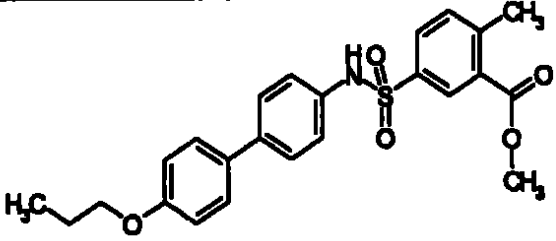
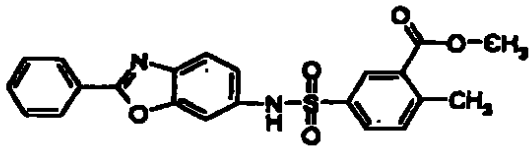
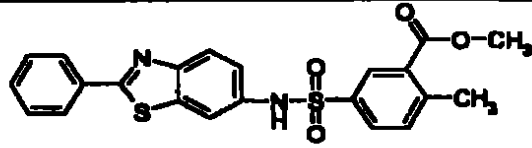
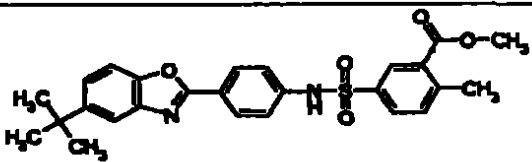
Ej.	Estructura Química	Nombre Químico	Datos
84		Éster metílico del ácido 5-[4-(bifenil-4-ilmetilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico	Rendimiento del 18%. EM: 502,2 (M-1)
85		Éster metílico del ácido 5-[4-[2-(4-cloro-fenil)-tiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico	Rendimiento del 8%. EM: 545,1 (M-1)
86		Éster metílico del ácido 2-metil-5-[4-(quinolin-2-ilmetilsulfanil)-fenilsulfamoil]benzoico	Rendimiento del 10%. EM: 479,2 (M+1)

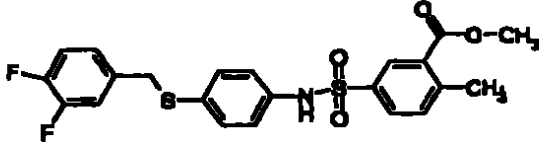
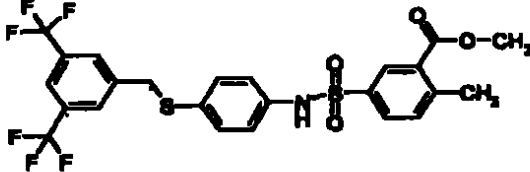
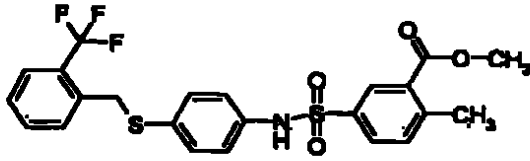
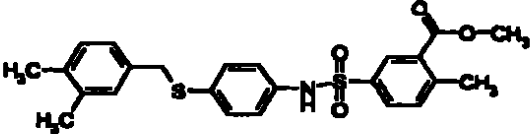
87		Éster metílico del ácido 2-metil-5-[4-(5-fenil[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilsulfanil)-fenilsulfamoil]benzoico	Rendimiento del 55%. EM: 496,2 (M+1)
88		Éster metílico del ácido 5-[4-(4-fluorobencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico	Rendimiento del 67%. EM: 446,2 (M+1)
89		Éster metílico del ácido 2-metil-5-[4-(naftalen-2-ilmetilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico	Rendimiento del 49%. EM: 478,2 (M+1)

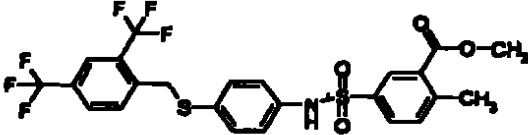
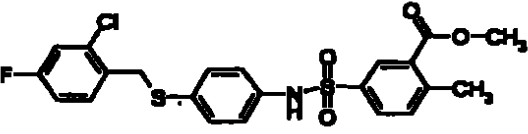
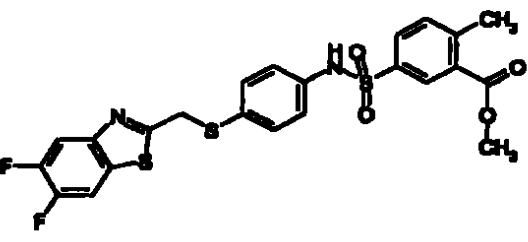
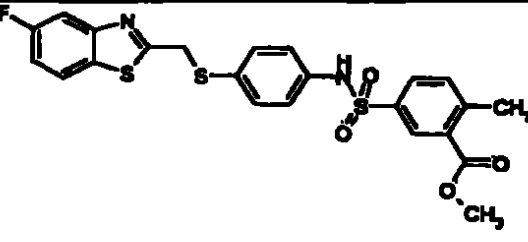
232
231

90		Éster metílico del ácido 2-metil-5-[4-(3-trifluorometoxi-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico	Rendimiento del 76%. EM: 511,9 (M+1)
91		Éster metílico del ácido 2-metil-5-([1,1';4',1'']terfenil-4-ilsulfamoil)-benzoico	Rendimiento del 70%. EM: 458,3 (M+1)
92		Éster metílico del ácido 5-[(4'-hidroxil-bifenil-4-il)-propil-sulfamoil]-2-metil-benzoico	Rendimiento del 60%. EM: 440,2 (M+1)
93		Éster metílico del ácido 5-[4-(1H-benzimidazol-2-il)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico	Rendimiento del 41%. EM: 420,0 (M-1)

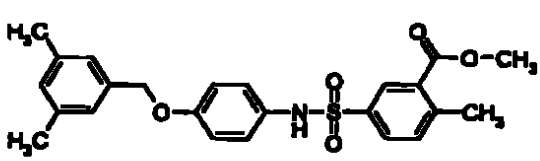
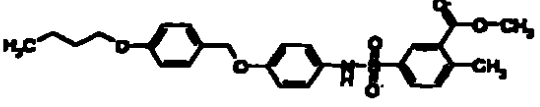
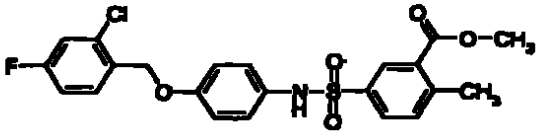
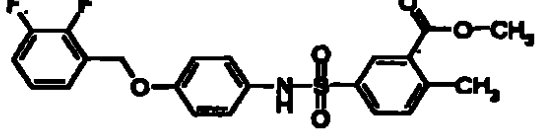
232

94		Éster metílico del ácido 2-metil-5-(4'-propoxi-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico	Rendimiento del 80%. EM: 438,3 (M-1)
95		Éster metílico del ácido 2-metil-5-(2-fenil-benzooxazol-6-ilsulfamoil)-benzoico	Rendimiento del 64%. EM: 423,3 (M+1)
96		Éster metílico del ácido 2-metil-5-(2-fenil-benzotiazol-6-ilsulfamoil)-benzoico	Rendimiento del 49%. EM: 439,3 (M+1)
97		Éster metílico del ácido 5-[4-(5-terc-butil-benzooxazol-2-il)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico	Rendimiento del 50%. EM: 479,5 (M+1)

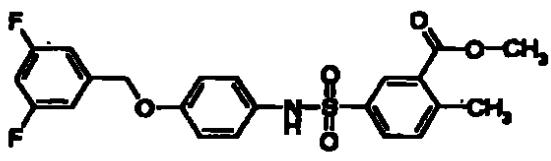
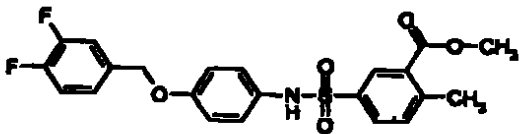
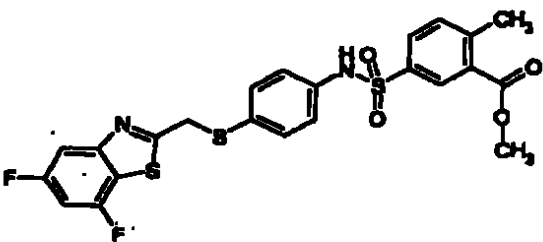
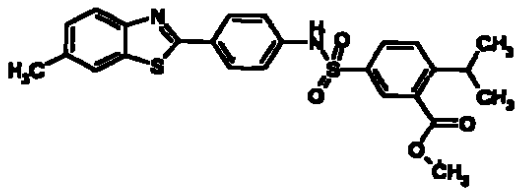
98		Éster metílico del ácido 5-[4-(3,4-difluoro-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico	Rendimiento del 83%. EM: 462,2 (M-1)
99		Éster metílico del ácido 5-[4-(3,5-b/s-trifluorometil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico	Rendimiento del 85%. EM: 562,2 (M-1)
100		Éster metílico del ácido 2-metil-5-[4-(2-trifluorometil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico	Rendimiento del 74%. EM: 494,2 (M-1)
101		Éster metílico del ácido 5-[4-(3,4-dimetil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico	Rendimiento del 92%. EM: 454,3 (M-1)

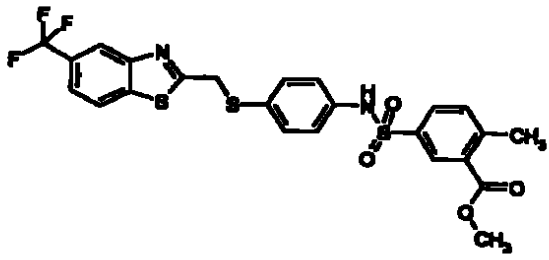
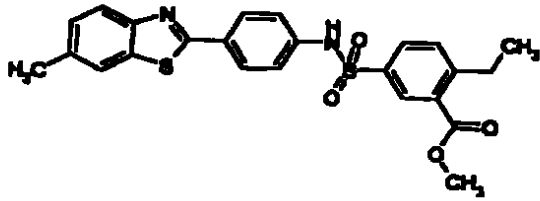
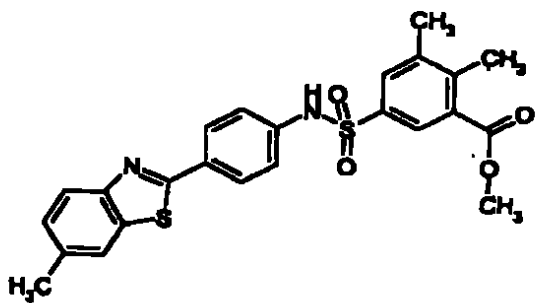
102		Éster metílico del ácido 5-[4-(2,4-bis-trifluorometil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico	Rendimiento del 88%. EM: 561,8 (M-1)
103		Éster metílico del ácido 5-[4-(2-cloro-4-fluoro-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico	Rendimiento del 93%. EM: 477,9 (M-1)
104		Éster metílico del ácido 5-[4-(5,6-difluoro-benzotiazol-2-ilmetilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico	Rendimiento del 65%. EM: 522,1 (M+1)
105		Éster metílico del ácido 5-[4-(5-fluoro-benzotiazol-2-ilmetilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico	Rendimiento del 65%. EM: 503,0 (M+1)

226
235

106		Ester metílico del ácido 5-[4-(3,5-dimetil-benciloxi)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico	Rendimiento del 93%. EM: 438,0 (M-1)
107		Ester metílico del ácido 5-[4-(4-butoxi-benciloxi)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico	Rendimiento del 61%. EM: 482,1 (M-1)
108		Ester metílico del ácido 5-[4-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico	Rendimiento del 93%. EM: 482,0 (M-1)
109		Ester metílico del ácido 5-[4-(2,3-difluoro-benciloxi)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico	Rendimiento del 67%. EM: 445,9 (M-1)

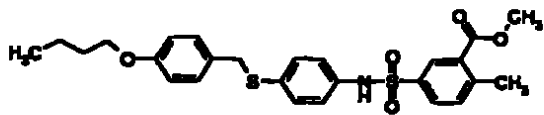
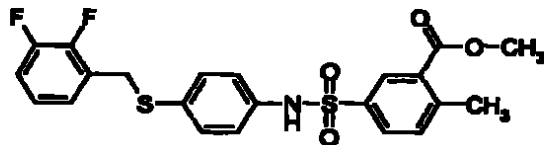
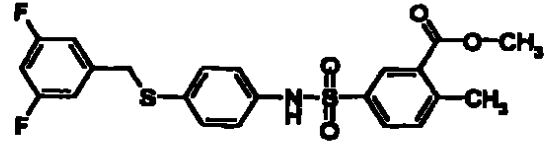
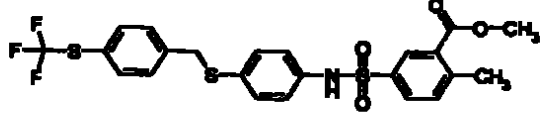
237
236

110		Éster metílico del ácido 5-[4-(3,5-difluoro-benciloxi)-fenilsulfamoi]-2-metil-benzoico	Rendimiento del 91%. EM: 446,1 (M-1)
111		Éster metílico del ácido 5-[4-(3,4-difluoro-benciloxi)-fenilsulfamoi]-2-metil-benzoico	Rendimiento del 77%. EM: 446,2 (M-1)
112		Éster metílico del ácido 5-[4-(5,7-difluoro-benzotiazol-2-ilmetilsulfanil)-fenilsulfamoi]-2-metil-benzoico	Rendimiento del 59%. EM: 521,0 (M+1)
113		Éster metílico del ácido 2-isopropil-5-[4-(6-metil-benzotiazol-2-il)-fenilsulfamoi]-benzoico	Rendimiento del 48%. EM: 481,1 (M+1)

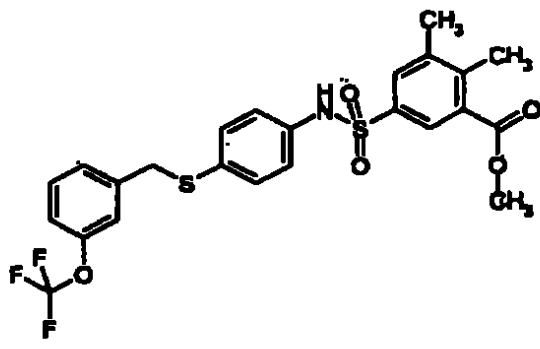
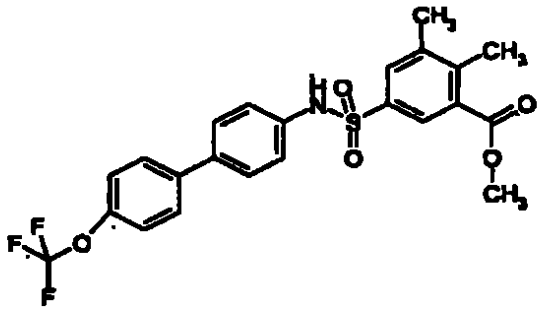
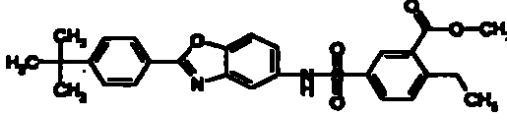
114		Éster metílico del ácido 2-metil-5-[4-(5-trifluorometil-benzotiazol-2-il)metilsulfanil]-fenilsulfamoil]-benzoico	Rendimi ento del 27%. EM: 553,0 (M+1)
115		Éster metílico del ácido 2-etil-5-[4-(6-metil-benzotiazol-2-il)-fenilsulfamoil]-benzoico	Rendimi ento del 70%. EM: 467,1 (M+1)
116		Éster metílico del ácido 2,3-dimetil-5-[4-(6-metil-benzotiazol-2-il)-fenilsulfamoil]-benzoico	Rendimi ento del 64%. EM: 467,1 (M+1)

117		Éster metílico del ácido 2,3-dimetil-5-[4-(3-trifluorometil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico	Rendimi- ento del 60%. EM: 510,1 (M+1)
118		Éster metílico del ácido 5-[4-(4-etil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2,3-dimetil-benzoico	Rendimi- ento del 60%. EM: 470,1 (M+1)
119		Éster metílico del ácido 5-[2-(4-terc-butil-fenil)-benzooxazol-5-ilsulfamoil]-2-metil-benzoico	Rendimi- ento del 77%. EM: 479,1 (M+1)
120		Éster metílico del ácido 5-[4-(3,5-dimetil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico	Rendimi- ento del 97%. EM: 454,2 (MS-1)

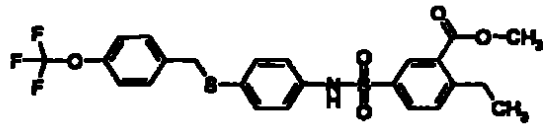
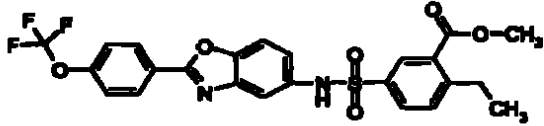
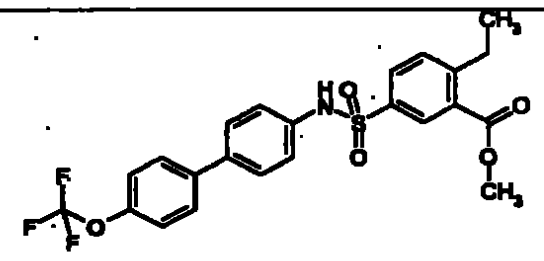
220
239

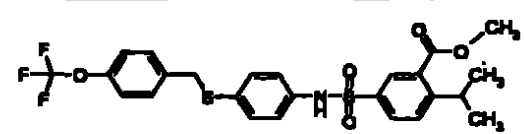
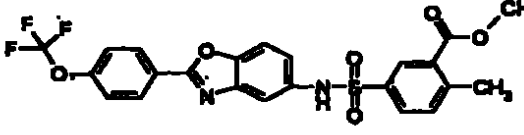
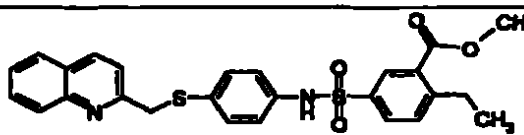
121		Éster metílico del ácido 5-[4-(4-butoxi-bencilsulfanil)-fenilsulfamoi]-2-metil-benzoico	Rendimiento del 78%. EM: 498,2 (M-1)
122		Éster metílico del ácido 5-[4-(2,3-difluoro-bencilsulfanil)-fenilsulfamoi]-2-metil-benzoico	Rendimiento del 79%. EM: 463,8 (M+1)
123		Éster metílico del ácido 5-[4-(3,5-difluoro-bencilsulfanil)-fenilsulfamoi]-2-metil-benzoico	Rendimiento del 81%. EM: 462,2 (M-1)
124		Éster metílico del ácido 2-metil-5-[4-(4-trifluorometilsulfanil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoi]-benzoico	Rendimiento del 98%. EM: 528,3 (M+1)

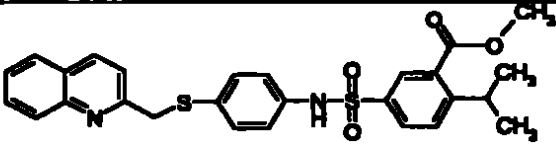
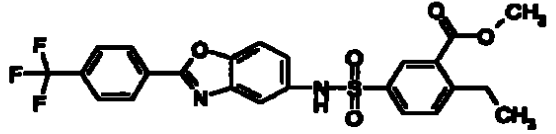
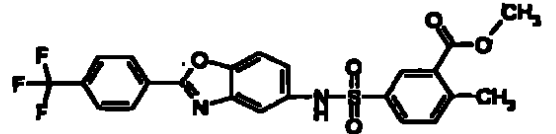
241
240

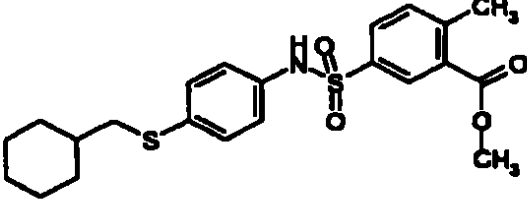
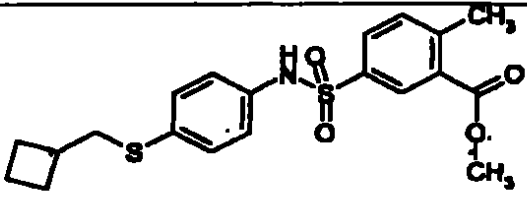
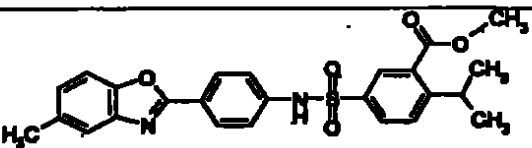
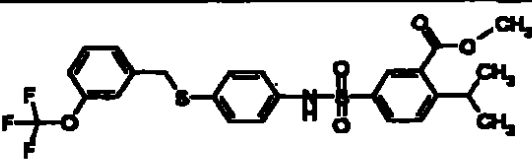
125		Éster metílico del ácido de 2,3-dimetil-5-[4-(3-trifluorometoxi-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico	Rendimiento del 48%. EM: 526,0 (M+1)
126		Éster metílico del ácido 2,3-dimetil-5-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico	Rendimiento del 74%. EM: 480,0 (M+1)
127		Éster metílico del ácido 5-[2-(4-terc-butil-fenil)-benzooxazol-5-ilsulfamoil]-2-etil-benzoico	Rendimiento del 67%. EM: 493,4 (M+1)

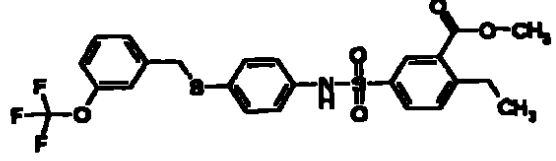
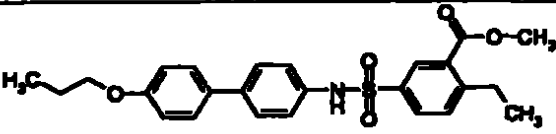
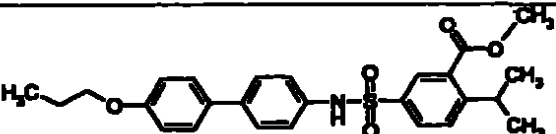
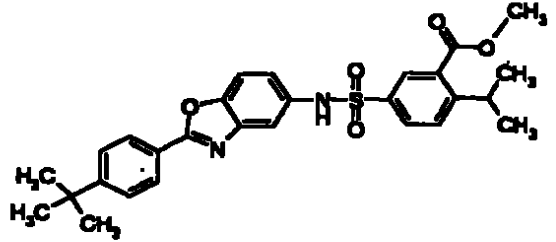
242
241

128		Éster metílico del ácido 2-etil-5-[4-(4-trifluorometoxi-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico	Rendimiento del 56%. EM: 524,2 (M-1)
129		Éster metílico del ácido 2-etil-5-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-benzooxazol-5-ilsulfamoil]-benzoico	Rendimiento del 40%. EM: 521,3 (M+1)
130		Éster metílico del ácido 2-etil-5-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico	Rendimiento del 21%. EM: 480,0 (M+1)

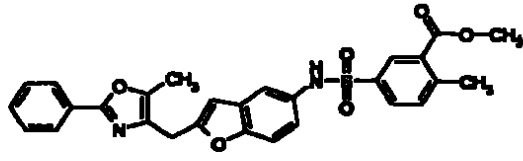
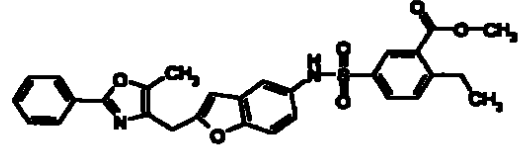
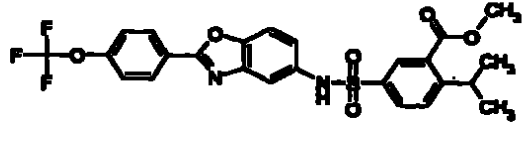
131		Éster metílico del ácido 2-isopropil-5-[4-(4-trifluorometoxi-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico	Rendimiento del 62%: EM: 538,2 (M-1)
132		Éster metílico del ácido 2-metil-5-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-benzooxazol-5-ilsulfamoil]-benzoico	Rendimiento del 63%. EM: 507,2 (M+1)
133		Éster metílico del ácido 2-etil-5-[4-(quinolín-2-ilmetilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico	Rendimiento del 35%. EM: 493,3 (M+1)

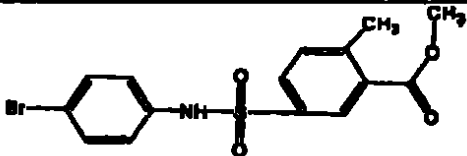
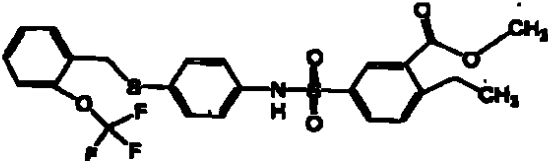
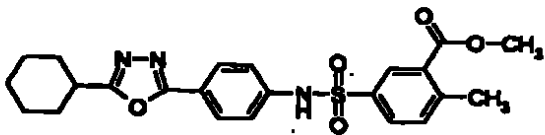
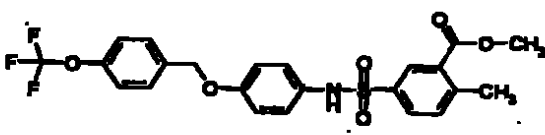
134		Éster metílico del ácido 2-isopropil-5-[4-(quinolin-2-ilmetilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico	Rendimiento del 55%. EM: 507,1 (M+1)
135		Éster metílico del ácido 2-etil-5-[2-(4-trifluorometilfenil)-benzooxazol-5-ilsulfamoil]-benzoico	Rendimiento del 52%. EM: 505,3 (M+1)
136		Éster metílico del ácido 2-metil-5-[2-(4-trifluorometilfenil)-benzooxazol-5-ilsulfamoil]-benzoico	Rendimiento del 93%. EM: 489,2 (M-1)

137		Éster metílico del ácido 5-(4-ciclohexilmetilsulfanil-fenilsulfamoil)-2-metil-benzoico	Rendimiento del 79%. EM: 434,0 (M+1)
138		Éster metílico del ácido 5-(4-ciclobutilmetilsulfanil-fenilsulfamoil)-2-metil-benzoico	Rendimiento del 81%. EM: 406,1 (M+1)
139		Éster metílico del ácido 2-isopropil-5-[4-(5-metil-benzooxazol-2-il)-fenilsulfamoil]-benzoico	Rendimiento del 31%. EM: 465,4 (M+1)
140		Éster metílico del ácido 2-isopropil-5-[4-(3-trifluorometoxibencil-sulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico	Rendimiento del 46%. EM: 438,3 (M-1)

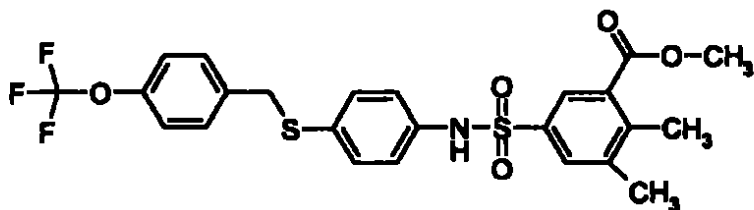
141		Éster metílico del ácido 2-etil-5-[4-(3-trifluorometoxi-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico	Rendimiento del 42%. EM: 524,3 (M-1)
142		Éster metílico del ácido 2-etil-5-(4'-propoxi-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico	Rendimiento del 46%. EM: 452,4 (M-1)
143		Éster metílico del ácido 2-isopropil-5-(4'-propoxi-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico	Rendimiento del 61%. EM: 466,4 (M-1)
144		Éster metílico del ácido 5-[2-(4- <i>tert</i> -butil-fenil)-benzooxazol-5-ilsulfamoil]-2-isopropil-benzoico	Rendimiento del 72%. EM: 505,3 (M-1)

246

145		Éster metílico del ácido 2-metil-5-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-benzofuran-5-ilsulfamoil]-benzoico	Rendimiento del 98%. EM: 517,4 (M+1)
146		Éster metílico del ácido 2-etil-5-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-benzofuran-5-ilsulfamoil]-benzoico	Rendimiento del 52%. EM: 531,0 (M+1)
147		Éster metílico del ácido 2-isopropil-5-[2-(4-trifluorometoxifenil)-benzooxazol-5-ilsulfamoil]-benzoico	Rendimiento del 55%. EM: 535,3 (M+1)

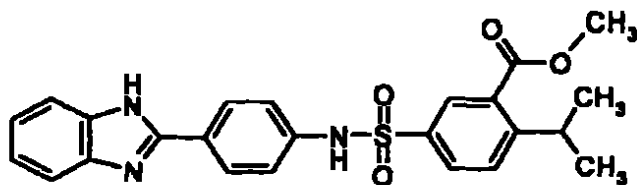
148		Éster metílico del ácido 5-(4-bromo-fenilsulfamoil)-2-metil-benzoico	Rendimiento del 79%. EM: 531,4 (M-1)
149		Éster metílico del ácido 2-etil-5-[4-(2-trifluorometoxi-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico	Rendimiento del 37%. EM: 528,3 (M+1)
150		Éster metílico del ácido 5-[4-(5-ciclohexil-[1,3,4]oxadiazol-2-Il)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico	Rendimiento del 95%. EM: 456,1 (M+1)
151		Éster metílico del ácido 2-metil-5-[4-(4-trifluorometoxi-benciloxi)-fenilsulfamoil]-benzoico	Rendimiento del 36%. EM: 494,9 (M-1)

EJEMPLO 152: Éster metílico del ácido 2,3-dimetil-5-[4-(4-trifluorometoxi-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico



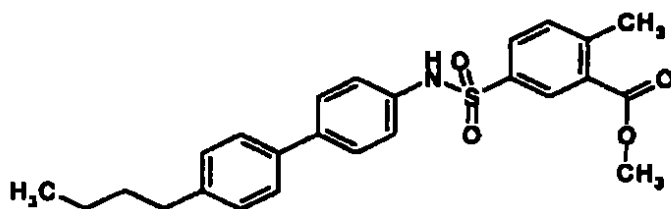
Rendimiento del 41%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃Cl): δ 2,31 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,61 (s, 1H), 8,04 (s, 1H).

EJEMPLO 153: Éster metílico del ácido 5-[4-(1H-benzoimidazol-2-il)-fenilsulfamoil]-2-isopropil-benzoico



Rendimiento del 41%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃Cl): δ 1,16 (d, 6H), 3,67 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 7,11 (d, 2H), 7,23 (c, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,61 (c, 2H), 7,85 (c, 3H), 8,23 (d, 1H).

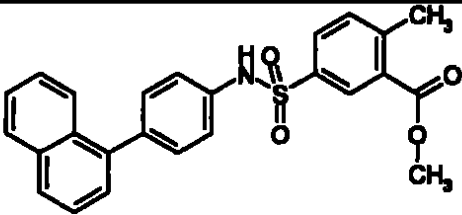
EJEMPLO 154: Éster metílico del ácido 5-(4'-butil-bifenil-4-il)sulfamoil)-2-metil-benzoico



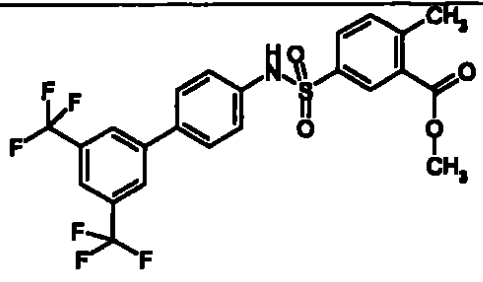
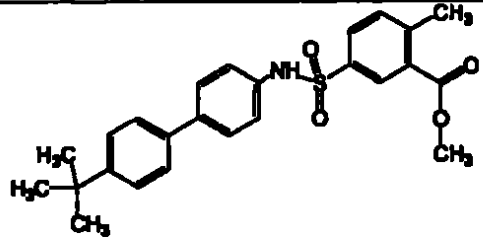
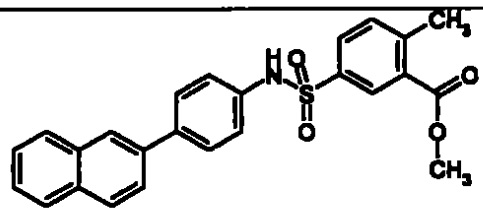
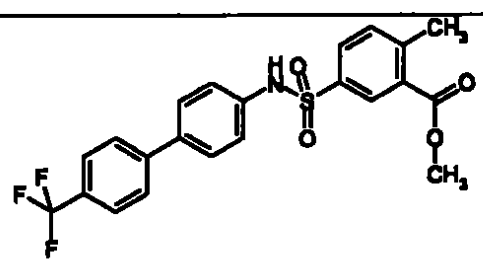
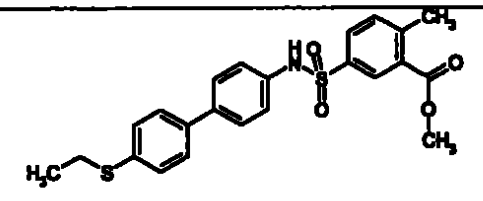
249

Una mezcla de ácido 4-butilbencenobórico (174 mg, 0,975 mmol), éster metílico del ácido 5-(4-bromo-fenilsulfamoil)-2-metil-benzoico (150 mg, 0,39 mmol), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) aducto de diclorometano (16 mg, 0,019 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (11 mg, 0,019 mmol) y carbonato potásico (0,39 ml de una solución acuosa 2 M, 0,78 mmol) en 15 ml de 1,4-dioxano se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 80 ml de agua y se extrajo con 2 x 70 ml de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con 60 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 15 g), eluyendo con 6:1 de hexano/acetato de etilo para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (109 mg, rendimiento del 64%). EM: 422,1 (M-1)

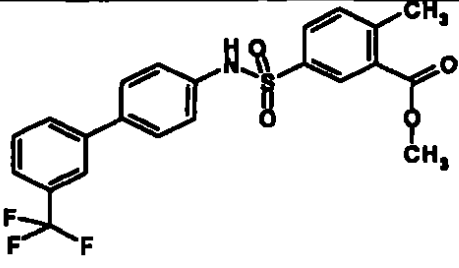
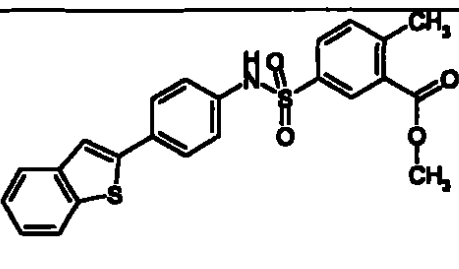
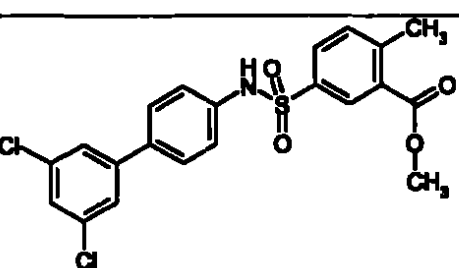
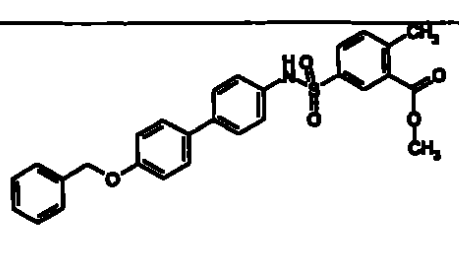
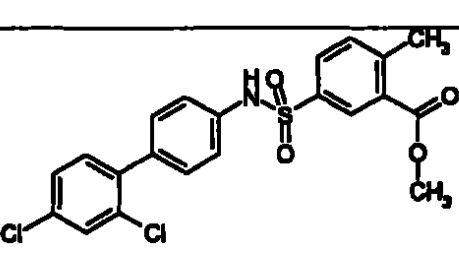
Los compuestos del título de los EJEMPLOS 155-173 se prepararon usando procedimientos análogos a los del EJEMPLO 154 a partir de los materiales de partida apropiados y los resultados se presentan a continuación.

Ej.	Estructura Química	Nombre Químico	Datos
155		Éster metílico del ácido 2-metil-5-(4-naftalen-1-il-fenilsulfamoil)-benzoico	Rendimiento del 50%. EM: 416,0 (M-1)

--	--	--	--

156		Éster metílico del ácido 5-(3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfamoil)-2-metil-benzoico	Rendimiento del 80%. EM: 501,9 (M-1)
157		Éster metílico del ácido 5-(4'-terc-butil-bifenil-4-ilsulfamoil)-2-metil-benzoico	Rendimiento del 14%. EM: 422,0 (M-1)
158		Éster metílico del ácido 2-metil-5-(4-naftalen-2-il-feniilsulfamoil)-benzoico	Rendimiento del 43%. EM: 416,0 (M-1)
159		Éster metílico del ácido 2-metil-5-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico	Rendimiento del 78%. EM: 434,0 (M-1)
160		Éster metílico del ácido 5-(4'-etilsulfanil-bifenil-4-ilsulfamoil)-2-metil-benzoico	Rendimiento del 85%. EM: 426,0 (M-1)

252
251

161		Éster metílico del ácido 2-metil-5-(3'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico	Rendimiento del 63%. EM: 434,0 (M-1)
162		Éster metílico del ácido 5-(4-benzo[b]tiofen-2-il-fenilsulfamoil)-2-metil-benzoico	Rendimiento del 70%. EM: 422 (M-1)
163		Éster metílico del ácido 5-(3'-5'-dicloro-bifenil-4-ilsulfamoil)-2-metil-benzoico	Rendimiento del 99%. EM: 436 (M-1)
164		Éster metílico del ácido 5-(4'-benciloxi-bifenil-4-ilsulfamoil)-2-metil-benzoico	Rendimiento del 17%. EM: 472,3 (M-1)
165		Éster metílico del ácido 5-(2',4'-dicloro-bifenil-4-ilsulfamoil)-2-metil-benzoico	Rendimiento del 95%. EM: 435,9 (M-1)

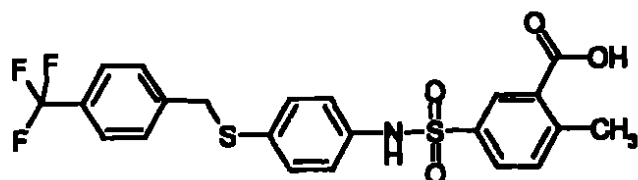
257
252

166		Éster metílico del ácido 2-metil-5-(2'-metilsulfanil-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico	Rendimiento del 73%. EM: 412,3 (M-1)
167		Éster metílico del ácido 2-metil-5-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico	Rendimiento del 76%. EM: 450,2 (M-1)
168		Éster metílico del ácido 2-metil-5-(2'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico	Rendimiento del 95%. EM: 434,3 (M-1)
169		Éster metílico del ácido 2-etil-5-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico	Rendimiento del 81%. EM: 448,3 (M-1)
170		Éster metílico del ácido 5-(4'-butil-bifenil-4-ilsulfamoil)-2-etil-benzoico	Rendimiento del 72%. EM: 436,3 (M-1)

253

171		Éster metílico del ácido 5-(4'-terc-butil-bifenil-4-ilsulfamoil)-2-etil-benzoico	Rendimiento del 72%. EM: 438,2 (M+1)
172		Éster metílico del ácido 2-isopropil-5-(4'-trifluorometoxibifenil-4-ilsulfamoyl)-benzoico	Rendimiento del 39%. EM: 492,0 (M-1)
173		Éster metílico del ácido 2-metil-5-([1,1';4',1'']terfenil-4-ilsulfamoil)-benzoico	Rendimiento del 58%. EM: 458,3 (M+1)

EJEMPLO 174: Ácido 2-metil-5-[4-(4-trifluorometil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico

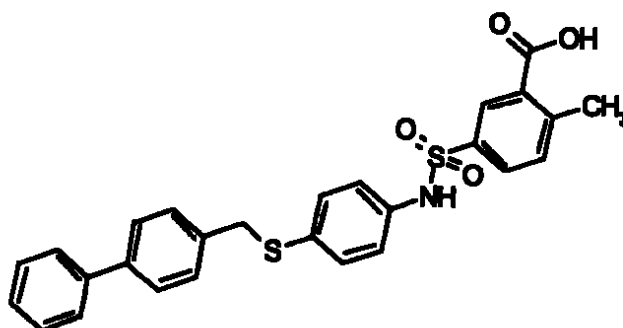


- 5 Una solución de hidróxido sódico acuso 1,0 N (9,1 ml, 9,16 mmol) se añadió a una solución de éster metílico del ácido 2-metil-5-[4-(4-trifluorometil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico (1,13 g, 2,29 mmol) en 100 ml de metanol y la solución resultante se calentó a reflujo durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. Después, la solución de reacción se enfrió a

temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se agitó en una solución acuosa 1,0 N de ácido clorhídrico (25 ml) y se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,03 g, rendimiento del 94%). EM: 480,2 (M-1); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 2,49 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,94 (a, 1H).

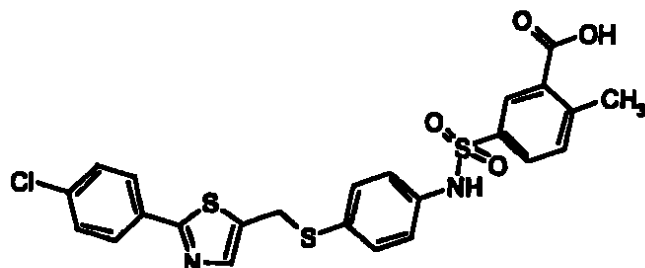
Los compuestos del título de los EJEMPLOS 175-258 se prepararon usando procedimientos análogos a los del EJEMPLO 174 a partir de los materiales de partida apropiados.

10 EJEMPLO 175: Ácido 5-[4-(bifenil-4-ilmetilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico



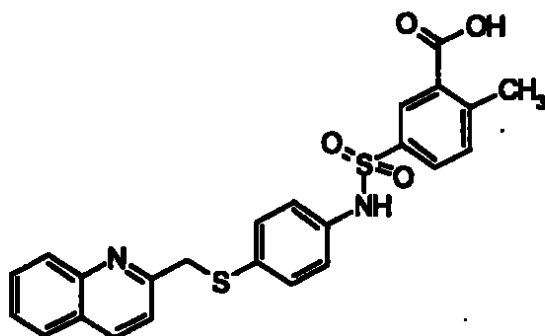
Rendimiento del 30%. EM: 488,2 (M-1); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 2,48 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,43 (m, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 8,18 (d, 1H).

EJEMPLO 176: Ácido 5-[4-[2-(4-cloro-fenil)-tiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico



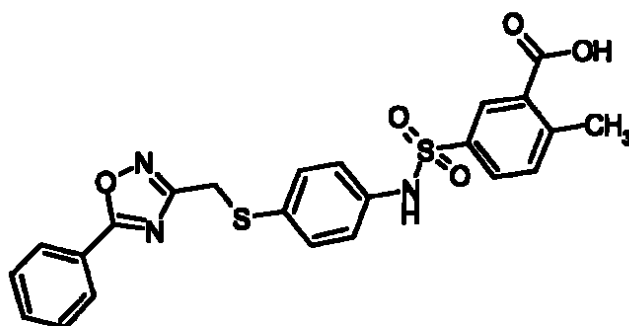
Rendimiento del 99%. EM: 529,0 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,60 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 6,99 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,3-7,5 (c, 5H), 7,87 (d, 2H), 8,27 (d, 1H).

5 EJEMPLO 177: Ácido 2-metil-5-[4-(quinolin-2-ilmetilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico



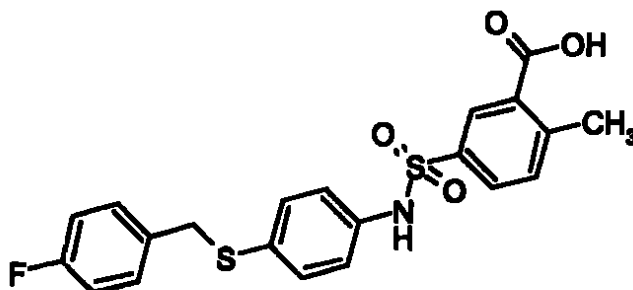
Rendimiento del 56%. EM: 465,2 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,59 (s, 3H), 4,29 (s, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,88 (c, 2H), 8,19 (d, 1H), 8,26 (s, 1H).

10 EJEMPLO 178: Ácido 2-metil-5-[4-(5-fenil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico



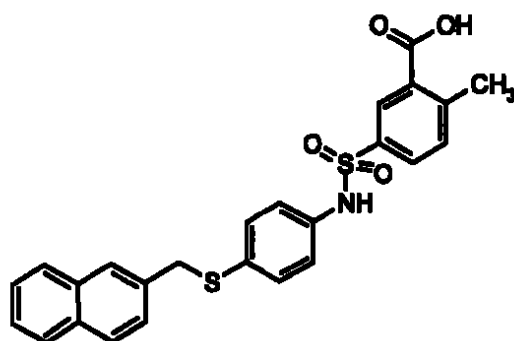
Rendimiento del 85%. EM: 481,0 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6): δ 2,51 (s, 3H), 4,28 (s, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 8,04 (m, 2H), 8,19 (s, 1H).

5 **EJEMPLO 179: Ácido 5-[4-(4-fluorobencil)fenilsulfamoil]-2-metilbenzoico**



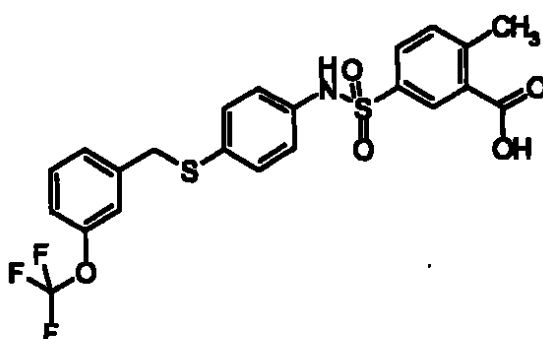
Rendimiento del 85%. EM: 430,0 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6): δ 2,53 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 7,01 (m, 4H), 7,17 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,71 (m, 1H), 8,17 (d, 1H).

10 **EJEMPLO 180: Ácido 2-metil-5-[4-(naftalen-2-ilmetilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico**



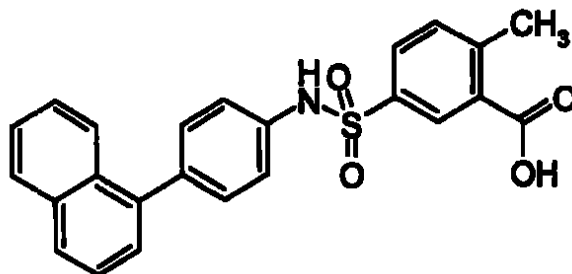
Rendimiento del 82%. EM: 462,0 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6): δ 2,49 (s, 3H), 4,27 (s, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,72-7,87 (m, 4H), 8,18 (d, 1H).

5 EJEMPLO 181: Ácido 2-metil-5-[4-(3-trifluorometoxi-bencil)fenilsulfamoil]-benzoico



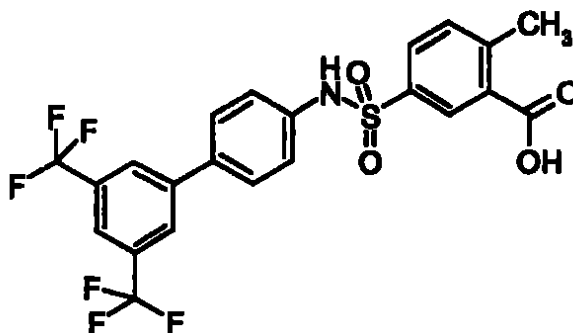
Rendimiento del 74%. EM: 496,3 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6): δ 2,49 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 6,97 (m, 2H), 7,19 (c, 5H), 7,33 (m, 1H), 7,44 (d, 1H),
10 7,71 (m, 1H), 8,17 (d, 1H).

EJEMPLO 182: Ácido 2-metil-5-(4-naftalen-1-il-fenilsulfamoil)-benzoico



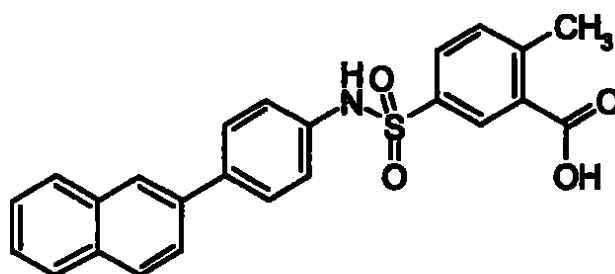
Rendimiento del 69%. EM: 416,0 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6): δ 2,49 (s, 3H), 7,22 (d, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,48 (m, 4H), 7,67 (d, 1H), 7,91 (m, 3H), 8,23 (d, 1H).

5 **EJEMPLO 183: Ácido 5-(3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)sulfamoyl-2-metil-benzoico**



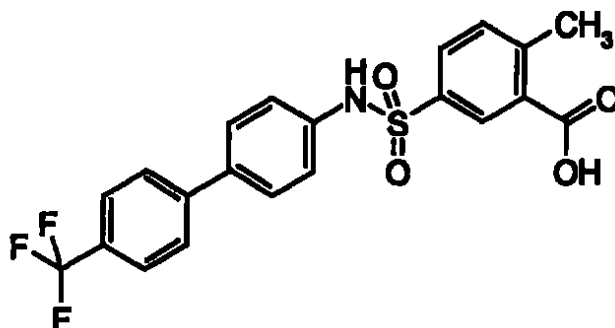
Rendimiento del 81%. EM: 501,9 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,59 (s, 3H), 7,27 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,82 (d, 1H),
10 8,08 (s, 2H), 8,35 (d, 1H).

EJEMPLO 184: Ácido 2-metil-5-(4-naftalen-2-il-fenilsulfamoyl)-benzoico



Rendimiento del 65%. EM: 416,0 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6): δ 2,53 (s, 3H), 7,21 (d, 2H), 7,49 (m, 3H), 7,70 (d, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,92 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,24 (d, 1H).

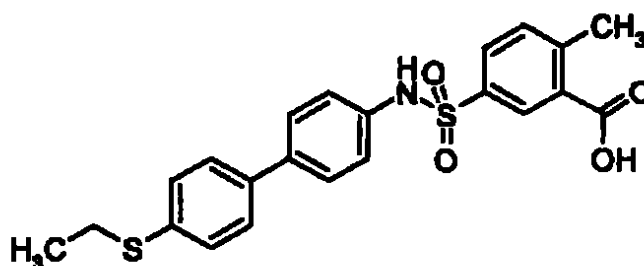
EJEMPLO 185: Ácido 2-metil-5-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico



5

Rendimiento del 81%. EM: 434,0 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6): δ 2,53 (s, 3H), 7,20 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,72-7,84 (m, 5H), 8,24 (d, 1H).

EJEMPLO 186: Ácido 5-(4'-etilsulfanil-bifenil-4-ilsulfamoil)-2-metil-benzoico

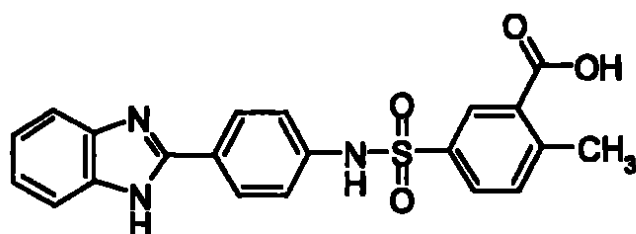


10

Rendimiento del 79%. EM: 426,0 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6): δ 1,22 (t, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,98 (c, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,51 (m, 5H), 7,79 (m, 1H), 8,22 (d, 1H).

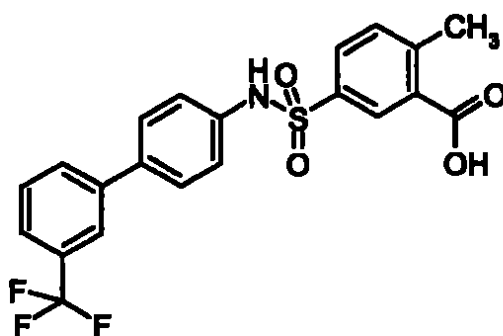
EJEMPLO 187: Ácido 5-[4-(1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]sulfamoil]-2-metil-benzoico

15



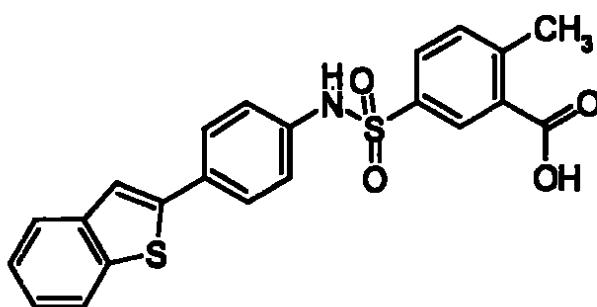
Rendimiento del 94%. EM: 408,2 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,60 (s, 3H), 7,46 (m, 3H), 7,59 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,92 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 8,40 (d, 1H).

5 **EJEMPLO 188: Ácido 2-metil-5-(3'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico**



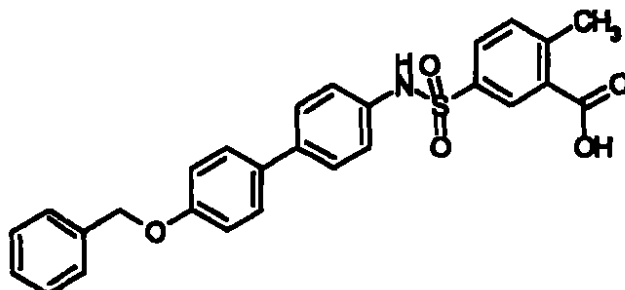
Rendimiento del 43%. EM: 434,0 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,53 (s, 3H), 7,19 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,64 (c, 4H), 7,81 (m, 1H), 7,88 (c, 2H), 8,23 (d, 1H).

10 **EJEMPLO 189: Ácido 5-(4-benzo[b]tiofen-2-il-fenilsulfamoil)-2-metil-benzoico**



Rendimiento del 80%. EM: 422,0 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6): δ 2,53 (s, 3H), 7,18 (d, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,92 (m, 1H), 8,23 (d, 1H).

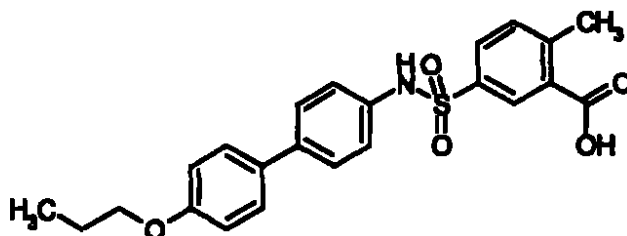
EJEMPLO 190: Ácido 5-(4'-benciloxi-bifenil-4-ilsulfamoil)-2-metil-benzoico



5

Rendimiento del 74%. EM: 472,3 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6): δ 2,52 (s, 3H), 5,11 (s, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,28-7,52 (c, 10 H), 7,78 (m, 1H), 8,21 (d, 1H).

EJEMPLO 191: Ácido 2-metil-5-(4'-propoxi-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico

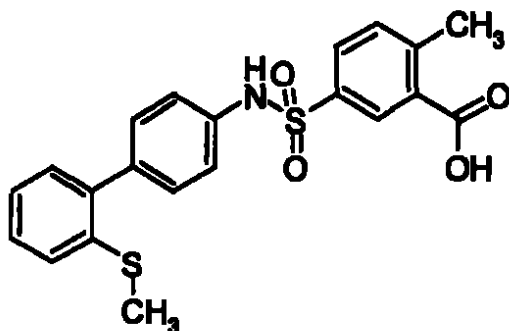


10

Rendimiento del 61%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6): δ 0,95 (t, 3H), 1,7 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 3,91 (t, 2H), 6,93 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,47 (d, 5H), 7,77 (d, 1H), 8,31 (s, 1H).

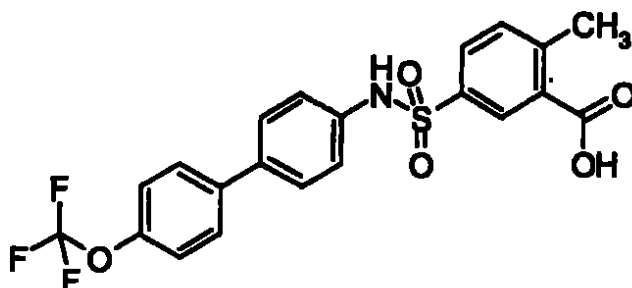
EJEMPLO 192: Ácido 2-metil-5-(2'-metilsulfanil-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico

263
262



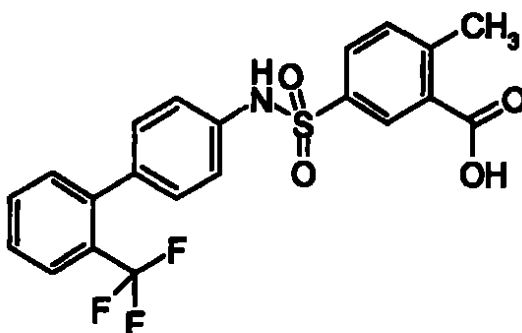
Rendimiento del 87%. EM: 412,3 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6): δ 2,48 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 7,06-7,17 (c, 4H), 7,17-7,34 (c, 4H), 7,49 (d, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,22 (d, 1H).

5 EJEMPLO 193: Ácido 2-metil-5-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico



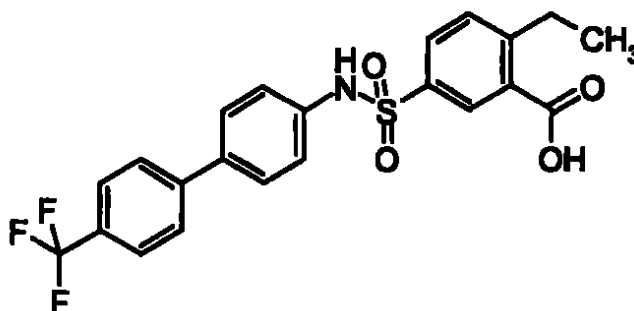
Rendimiento del 69%. EM: 450,2 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6): δ 2,48 (s, 3H), 7,17 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,80 (m, 1H), 8,22 (d, 1H).

10 EJEMPLO 194: Ácido 2-metil-5-(2'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico



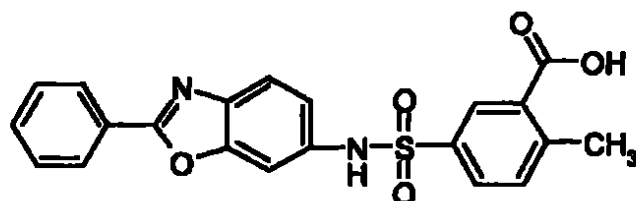
Rendimiento del 64%. EM: 434,3 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6): δ (s, 3H), 7,11 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 7,78 (d, 2H).

5 EJEMPLO 195: Ácido 2-etil-5-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico



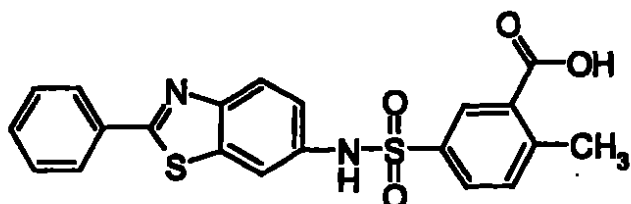
Rendimiento del 90%. EM: 448,3 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,19 (t, 3H), 3,01 (c, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,82 (m, 1H), 8,28 (d, 1H).

10 EJEMPLO 196: Ácido 2-metil-5-(2-fenil-benzooxazol-6-ilsulfamoil)-benzoico



Rendimiento del 85%. EM: 409,3 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,58 (s, 3H), 7,07 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,5-7,6 (c, 5H), 7,75 (m, 1H), 8,18 (m, 2H), 8,29 (d, 1H).

EJEMPLO 197: Ácido 2-metil-5-(2-fenil-benzotiazol-6-ilsulfamoil)-benzoico

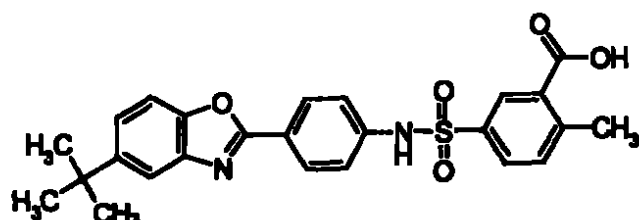


5

Rendimiento del 93%. EM: 425,3 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,58 (s, 3H), 7,23 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,51 (c, 3H), 7,76 (c, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,04 (c, 2H), 8,30 (d, 1H).

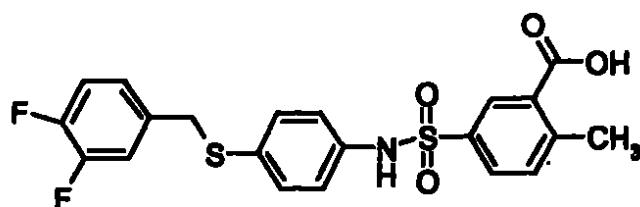
EJEMPLO 198: Ácido 5-[4-(5-*terc*-butil-benzooxazol-2-il)-fenilsulfamoil]-2-metil-

10 **benzoico**



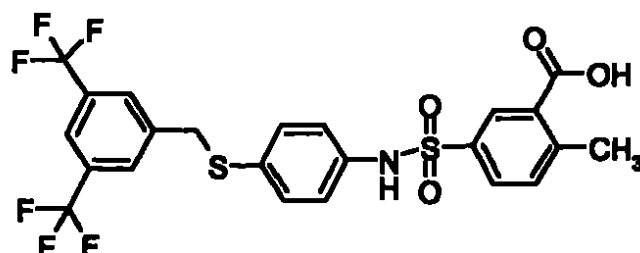
Rendimiento del 62%. EM: 465,4 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,38 (s, 9H), 2,59 (s, 3H), 7,31 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,85 (m, 1H).

15 **EJEMPLO 199: Ácido 5-[4-(3,4-difluoro-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-**
benzoico



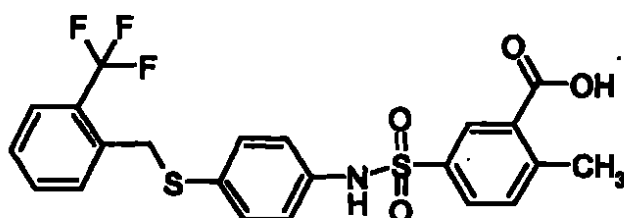
Rendimiento del 77%. EM: 448,2 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,61 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 6,89 (c, 1H), 6,97-7,12 (c, 3H), 7,18 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 8,27 (d, 1H).

5 **EJEMPLO 200: Ácido 5-[4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico**



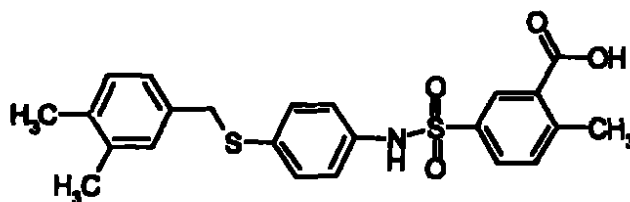
Rendimiento del 80%. EM: 548,2 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,61 (s, 3H), 7,02 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 8,30 (d, 1H).

10 **EJEMPLO 201: Ácido 2-metil-5-[4-(2-trifluorometil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico**



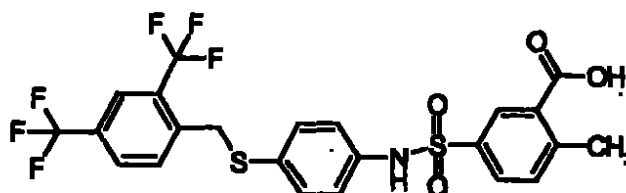
Rendimiento del 86%. EM: 480,2 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,62 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,14-7,25 (c, 3H), 7,34-7,42 (c, 3H), 7,61 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 8,29 (d, 1H).

EJEMPLO 202: Ácido 5-[4-(3,4-dimetil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico



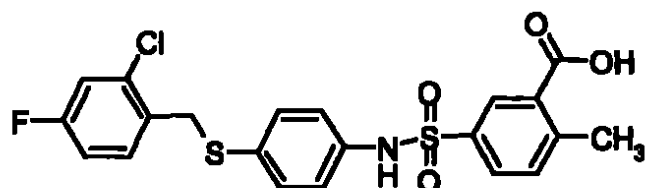
Rendimiento del 85%. EM: 439,9 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,15 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 6,83(d, 1H), 6,95 (c, 2H), 6,98 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,28 (d, 1H).

EJEMPLO 203: Ácido 5-[4-(2,4-bis-trifluorometil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico



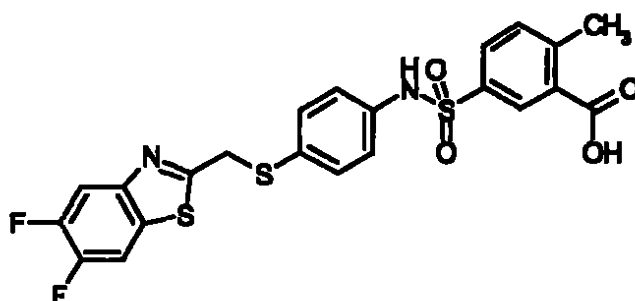
Rendimiento del 80%. EM: 548,1 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,61 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,28 (d, 1H).

EJEMPLO 204: Ácido 5-[4-(2-cloro-4-fluoro-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico



Rendimiento del 84%. EM: 464,0 (M-1)

EJEMPLO 205: Ácido 5-[4-(5,6-difluoro-benzotiazol-2-ilmetilsulfanil)-fenilsulfamoi]l-2-metil-benzoico

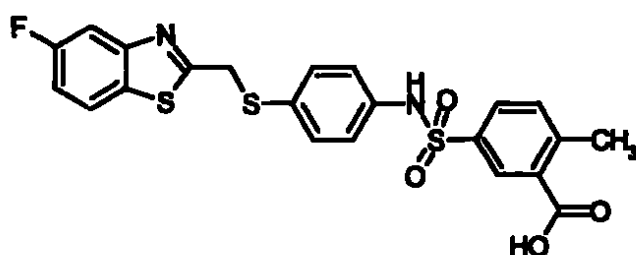


5

Rendimiento del 49%. EM: 507,0 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,58 (s, 3H). 4,46 (s, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,70 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 8,26 (d, 1H).

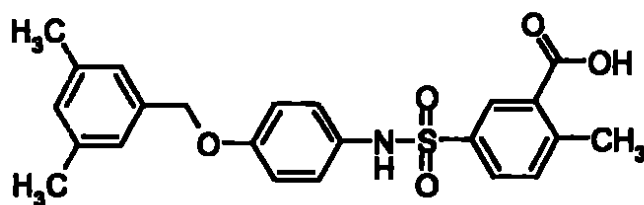
EJEMPLO 206: Ácido 5-[4-(5-fluoro-benzotiazol-2-ilmetilsulfanil)-fenilsulfamoi]l-2-metil-benzoico

10



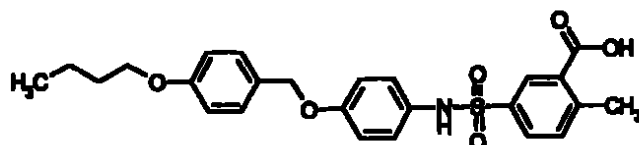
Rendimiento del 80%. EM: 489,1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,58 (s, 3H). 4,47 (s, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,28 (c, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,27 (d, 1H).

EJEMPLO 207: Ácido 5-[4-(3,5-dimetil-benciloxi)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico



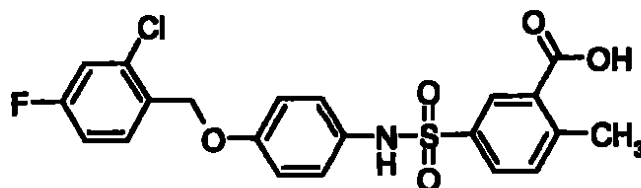
Rendimiento del 87%. EM: 424,2 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ
 5 2,28 (s, 6H), 2,60 (s, 3H), 4,90 (s, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,95 (c, 5H), 7,35 (d, 1H),
 7,62 (m, 1H), 8,22 (d, 1H).

EJEMPLO 208: Ácido 5-[4-(4-butoxi-benciloxi)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico



Rendimiento del 88%. EM: 468,1 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ
 10 0,98 (s, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 3,96 (t, 2H), 4,90 (s, 2H),
 6,83 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,62 (m, 1H),
 8,21 (d, 1H).

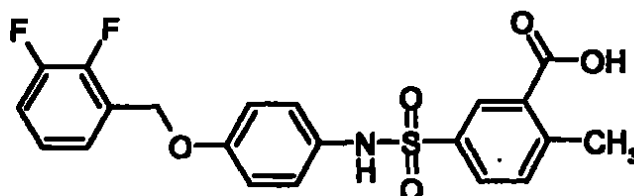
EJEMPLO 209: Ácido 5-[4-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico



Rendimiento del 84%; EM: 448,0 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,60 (s, 3H), 5,05 (s, 2H), 6,86 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 8,21 (d, 1H).

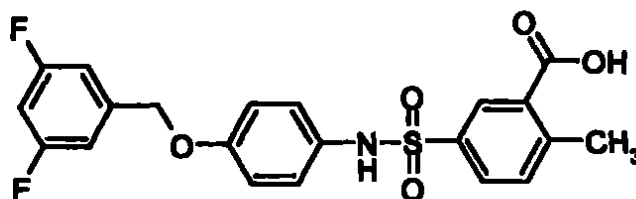
EJEMPLO 210: Ácido 5-[4-(2,3-difluoro-benciloxi)-fenilsulfamoil]-2-metil-

5 benzoico



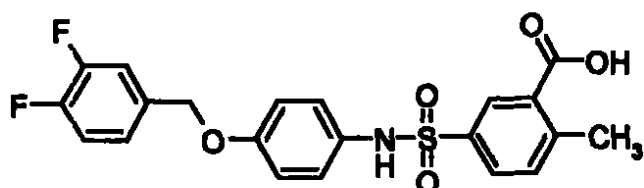
Rendimiento del 82%. EM: 432,2 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,60 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 6,87 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 7,17 (c, 1H), 7,24 (c, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 8,22 (d, 1H).

10 EJEMPLO 211: Ácido 5-[4-(3,5-difluorobenciloxi)-fenilsulfamoil]-2-metil-
benzoico



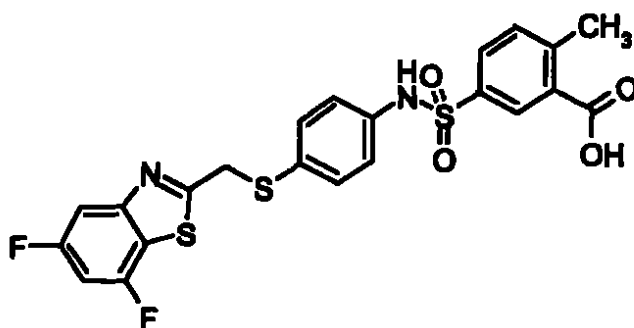
Rendimiento del 56%. EM: 432,2 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,60 (s, 3H), 5,02 (s, 2H), 6,86 (c, 3H), 6,99 (c, 4H), 7,36 (d, 1H), 7,63 (m, 1H),
15 8,22 (d, 1H).

EJEMPLO 212: Ácido 5-[4-(3,4-difluorobenciloxi)-fenilsulfamoil]-2-metil-
benzoico



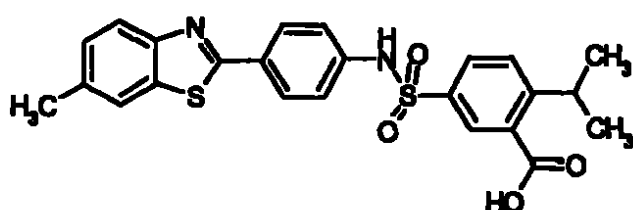
Rendimiento del 66%. EM: 432,2 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,60 (s, 3H), 4,97 (s, 2H), 6,85 (c, 2H), 6,97 (c, 2H), 7,17-7,38 (c, 4H), 7,63 (m, 1H), 8,21 (d, 1H).

5 **EJEMPLO 213:** Ácido 5-[4-(5,7-difluoro-benzotiazol-2-ilmetilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico



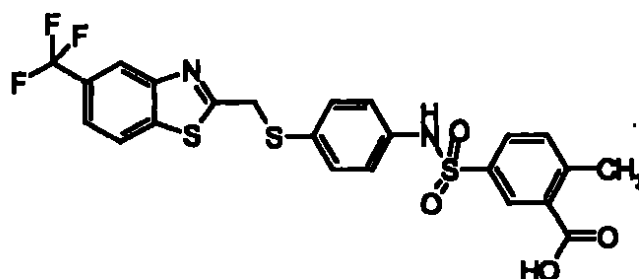
Rendimiento del 19%. EM: 507,0 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,47 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,46 (c, 2H), 7,97 (d, 1H).

10 **EJEMPLO 214:** Ácido 2-isopropil-5-[4-(6-metil-benzotiazol-2-il)-fenilsulfamoil]-benzoico



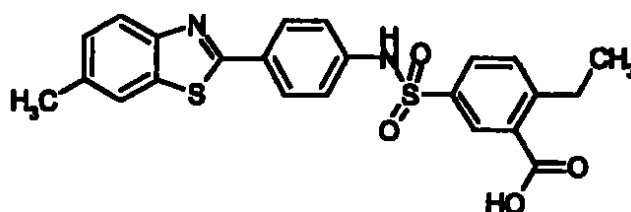
Rendimiento del 84%. EM: 467,1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,21 (d, 6H), 2,47 (s, 3H), 3,81 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,92 (c, 3H), 8,20 (d, 1H).

EJEMPLO 215: Ácido 2-metil-5-[4-(5-trifluorometil-benzotiazol-2-il)metilsulfanil]-fenilsulfamoil]-benzoico



Rendimiento del 17%. EM: 539,0 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,55 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,27 (c, 4H), 7,64 (m, 2H), 8,12 (d, 1H), 8,22 (a, 1H).

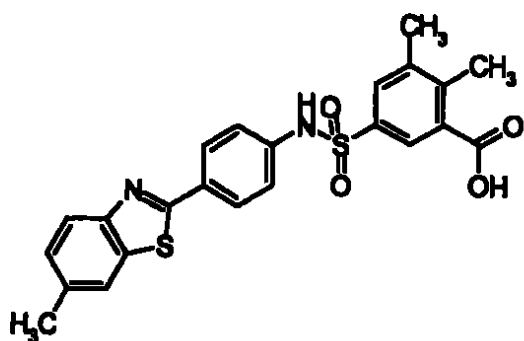
EJEMPLO 216: Ácido 2-etil-5-[4-(6-metil-benzotiazol-2-il)-fenilsulfamoil]-benzoico



Rendimiento del 83%. EM: 453,0 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,18 (t, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,01 (c, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,93 (m, 2H), 8,32 (d, 1H).

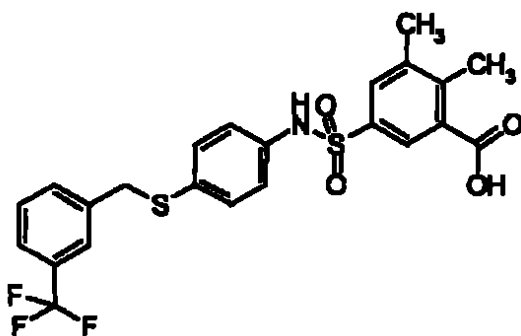
EJEMPLO 217: Ácido 2,3-dimetil-5-[4-(6-metil-benzotiazol-2-il)-fenilsulfamoil]-benzoico

423
272



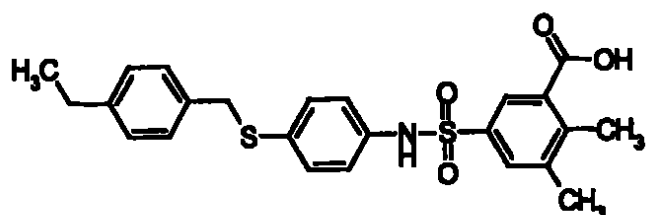
Rendimiento del 75%. EM: 453,0 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 2,30 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 7,26 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,76 (s, 1H).

5 **EJEMPLO 218: Ácido 2,3-dimetil-5-[4-(3-trifluorometil-bencilulfanil)-fenilsulfamoi] benzoico**



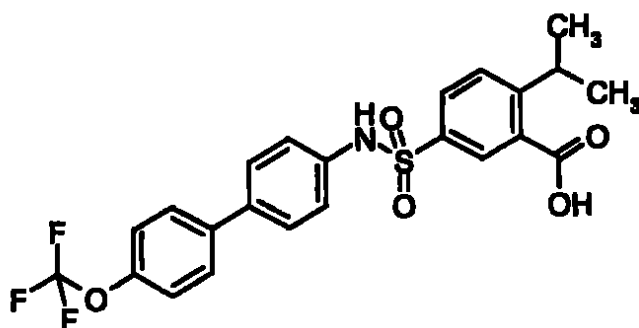
Rendimiento del 75%. EM: 494,2 (M-1); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 2,32 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 7,0 (m, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,34 (c, 2H), 7,46 (c, 2H), 7,63 (s, 1H), 8,0 (s, 1H).

10 **EJEMPLO 219: Ácido 5-[4-(4-etil-bencilulfanil)-fenilsulfamoi]-2,3-dimetil benzoico**



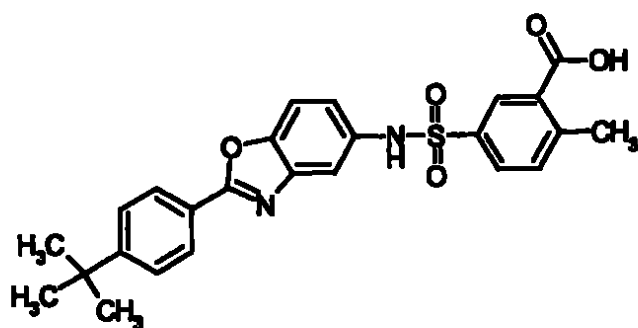
Rendimiento del 80%. EM: 456,3 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,17 (t, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,57 (c, 2H), 3,97 (s, 2H), 6,96-7,06 (c, 6H), 7,13 (c, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,00 (d, 1H).

5 EJEMPLO 220: Ácido 2-isopropil-5-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico



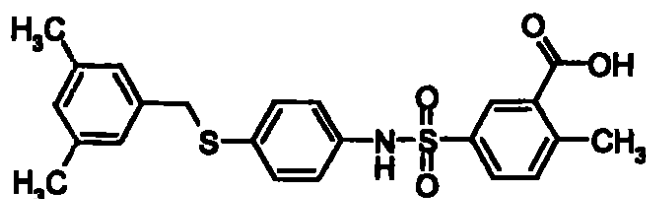
Rendimiento del 37%. EM: 480,0 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,22 (d, 6H), 3,81 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 8,14 (d, 1H).

10 EJEMPLO 221: Ácido 5-[2-(4-terc-butil-fenil)-benzooxazol-5-ilsulfamoil]-2-metil-benzoico



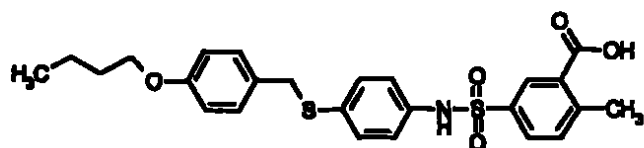
Rendimiento del 90%. EM: 465,3 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,37 (s, 9H), 2,58 (s, 3H), 7,13 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,27 (d, 1H).

EJEMPLO 222: Ácido 5-[4-(3,5-dimetil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico



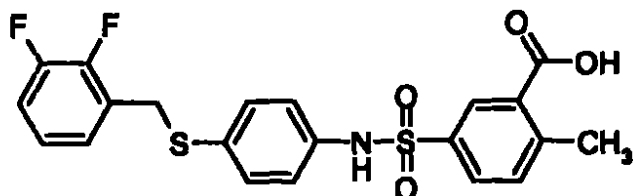
Rendimiento del 74%. EM: 440,2 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,19 (s, 6H), 2,56 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 6,78 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,08 (a, 1H).

EJEMPLO 223: Ácido 5-[4-(4-butoxi-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico



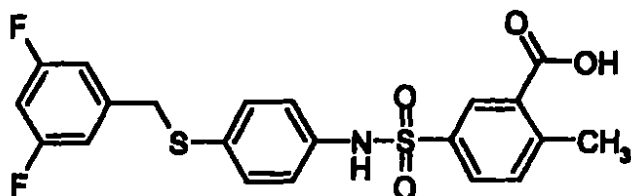
Rendimiento del 82%. EM: 484,2 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 0,97 (t, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 3,91 (t, 2H), 3,95 (s, 2H), 6,72 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 8,28 (d, 1H).

EJEMPLO 224: Ácido 5-[4-(2,3-difluoro-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico



Rendimiento del 81%. EM: 448,2 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,57 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 6,81 (c, 1H), 6,92 (c, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,07 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 8,14 (a, 1H).

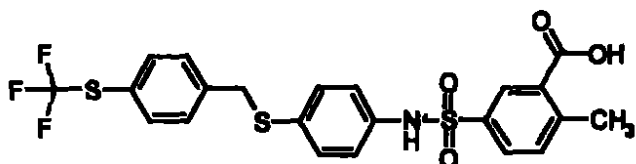
5 **EJEMPLO 225: Ácido 5-[4-(3,5-difluorobenzylsulfanyl)fenilsulfamoyl]-2-metilbenzoico**



Rendimiento del 84%. EM: 448,2 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,60 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 6,74 (c, 3H), 7,00 (c, 2H), 7,17 (c, 2H), 7,37, (d, 1H), 7,68(m, 1H), 8,28 (d, 1H).

10

EJEMPLO 226: Ácido 2-metil-5-[4-(4-trifluorometilsulfanylbenzilsulfanyl)fenilsulfamoyl]-benzoico

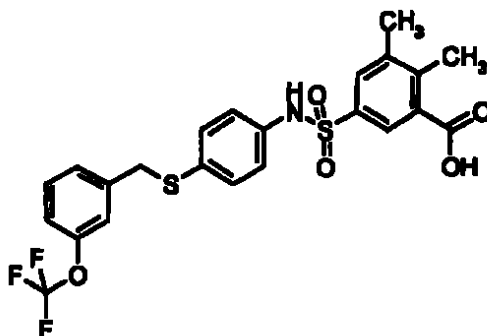


Rendimiento del 84%. EM: 512,2 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,63 (s, 3H), 4,78 (s, 2H), 6,98 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,72 (m, 1H), 8,28 (d, 1H).

15

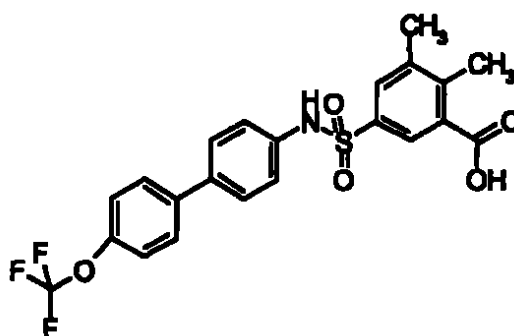
276

EJEMPLO 227: Ácido 2,3-dimetil-5-[4-(3-trifluorometoxi-bencilulfanil)-fenilsulfamoi]l-benzoico



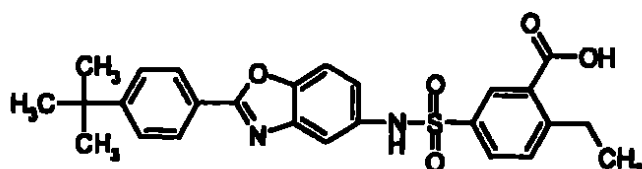
Rendimiento del 77%. EM: 510,2 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ
 5 2,32 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,08 (c, 3H), 7,15 (d, 2H),
 7,24 (t, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,99 (s, 1H).

EJEMPLO 228: Ácido 2,3-dimetil-5-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilsulfamoi)l-benzoico



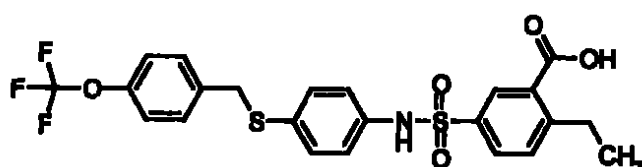
10 Rendimiento del 77%. EM: 464,2 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ
 2,33 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 7,18 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,62 (m, 2H),
 7,68 (s, 1H), 8,03 (s, 1H).

EJEMPLO 229: Ácido 5-[2-(4-terc-butil-fenil)-benzooxazol-5-ilsulfamoi]l-2-etil-benzoico



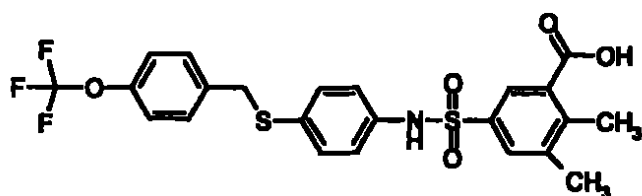
Rendimiento del 84%. EM: 479,4 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,17 (t, 3H), 1,37 (s, 9H), 3,00 (c, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,23 (d, 1H).

5 **EJEMPLO 230: Ácido 2-etil-5-[4-(4-trifluorometoxi-bencilsulfanil)-fenilsulfamoyl]-benzoico**



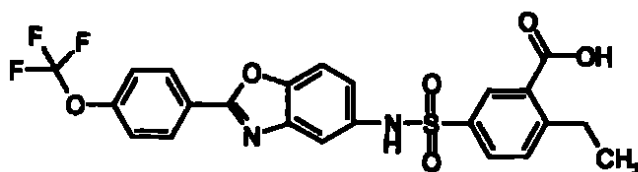
Rendimiento del 67%. EM: 510,3 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,20 (t, 3H), 2,97 (c, 2H), 4,03 (s, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 8,06 (d, 1H).

10 **EJEMPLO 231: Ácido 2,3-dimetil-5-[4-(4-trifluorometoxi-bencilsulfanil)-fenilsulfamoyl]-benzoico**



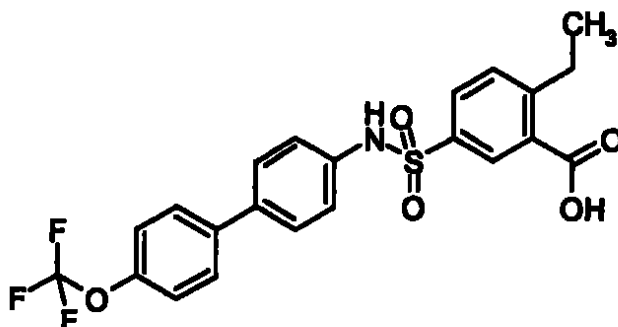
Rendimiento del 49%. EM: 510,2 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,32 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 6,99 (m, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,62 (t, 1H), 7,96 (d, 1H).

EJEMPLO 232: Ácido 2-etil-5-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-benzoxazol-5-ilsulfamoil]-benzoico



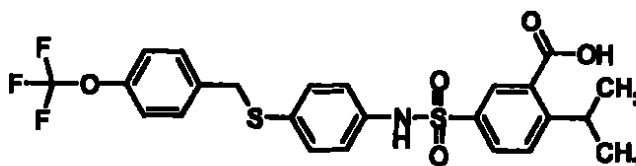
Rendimiento del 77%. EM: 507,3 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,17 (t, 3H), 2,97 (c, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,71 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,29 (m, 2H).

EJEMPLO 233: Ácido 2-etil-5-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico



Rendimiento del 82%. EM: 464,2 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,19 (t, 3H), 3,0 (c, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 8,27 (d, 1H).

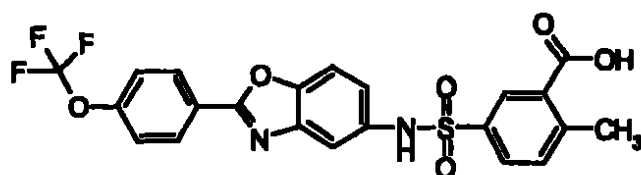
EJEMPLO 234: Ácido 2-isopropil-5-[4-(4-trifluorometoxi-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico



Rendimiento del 71%. EM: 524,2 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,23 (d, 6H), 3,75 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,71 (m, 1H), 8,01 (d, 1H).

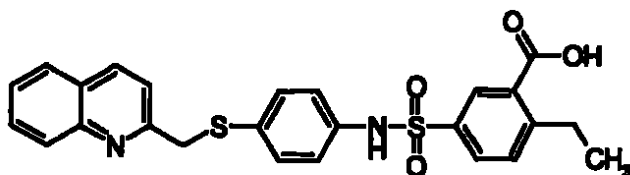
EJEMPLO 235: Ácido 2-metil-5-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-benzooxazol-5-

5 ilsulfamoil]-benzoico



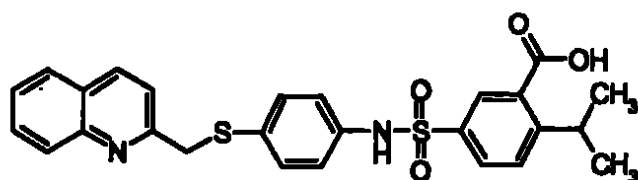
Rendimiento del 71%. EM: 493,2 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,56 (s, 3H), 7,15 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,48 (c, 3H), 7,54 (c, 1H), 7,68 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,31 (d, 2H).

10 EJEMPLO 236: Ácido 2-etil-5-[4-(quinolin-2-ilmetilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico



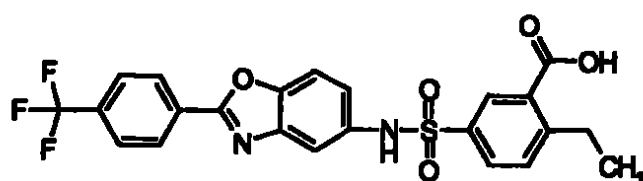
Rendimiento del 100%. EM: 479,4 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,20 (t, 3H), 3,03 (c, 2H), 4,5 (d, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,42 (d, 1H),
15 7,78 (c, 2H), 7,93 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,94 (d, 1H).

EJEMPLO 237: Ácido 2-isopropil-5-[4-(quinolin-2-ilmetilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico



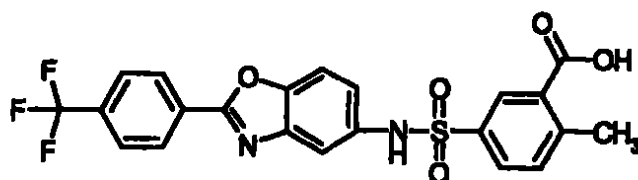
Rendimiento del 96%. EM: 493,3 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,23 (d, 6H), 3,82 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,11 (c, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,92 (d, 1H).

EJEMPLO 238: Ácido 2-etil-5-[2-(4-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-5-il-sulfamoil]-benzoico



Rendimiento del 85%. EM: 491,3 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,17 (t, 3H), 3,00 (c, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,87 (d, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,37 (d, 2H).

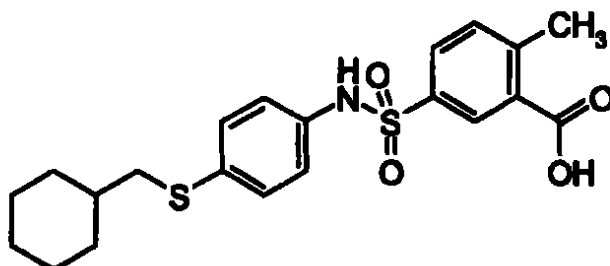
EJEMPLO 239: Ácido 2-metil-5-[2-(4-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-5-il-sulfamoil]-benzoico



Rendimiento del 92%. EM: 477,3 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,58 (s, 3H), 7,18 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,88 (d, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,38 (d, 2H).

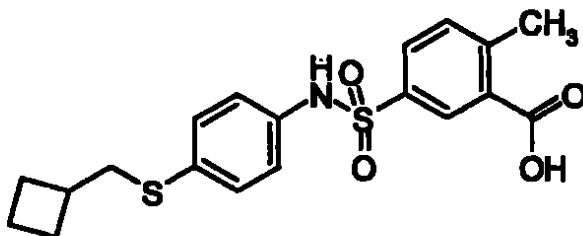
EJEMPLO 240: Ácido 5-(4-ciclohexilmetilsulfanil-fenilsulfamoil)-2-metil-

5 benzoico



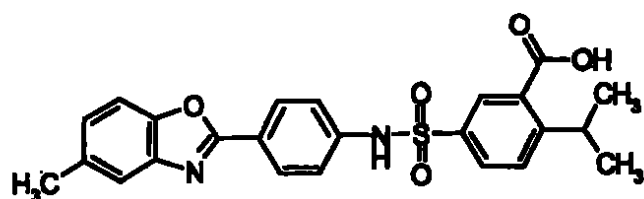
Rendimiento del 74%. EM: 418,0 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 0,95 (c, 2H), 1,19 (c, 3H), 1,40 (c, 1H), 1,67 (c, 3H), 1,83 (c, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,72 (d, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,27 (d, 1H).

EJEMPLO 241: Ácido 5-(4-ciclobutilmetilsulfanil-fenilsulfamoil)-2-metil-benzoico



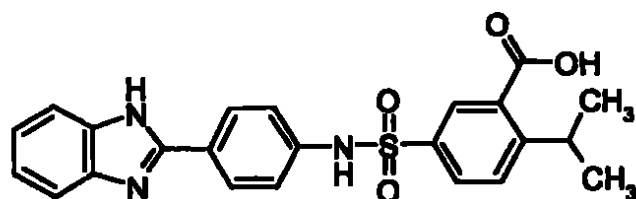
Rendimiento del 83%. EM: 390 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,70 (c, 2H), 1,85 (c, 2H), 2,06 (c, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,93 (d, 2H), 6,99 (m, 2), 7,20 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,47 (d, 1H).

EJEMPLO 242: Ácido 2-isopropil-5-[4-(5-metil-benzooxazol-2-il)-fenilsulfamoil]-benzoico



Rendimiento del 89%. EM: 451,3 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,21 (d, 6H), 2,45 (s, 3H), 3,81 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,91 (m, 1H), 8,07 (d, 2H), 8,21 (d, 1H).

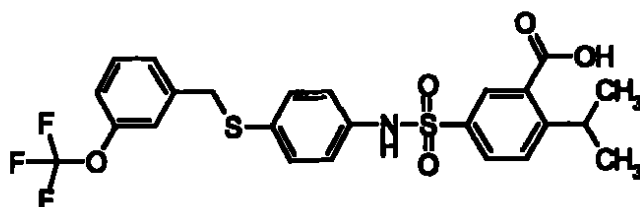
5 **EJEMPLO 243: Ácido 5-[4-(1H-benzimidazol-2-yl)-fenilsulfamoyl]-2-isopropilbenzoico**



Rendimiento del 94%. EM: 436,3 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,22 (d, 6H), 3,81 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,61 (c, 3H), 7,77 (c, 2H), 8,00 (c, 3H), 8,23 (d, 1H).

10

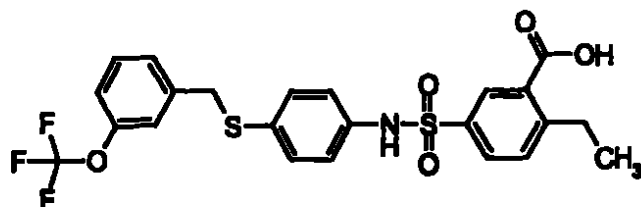
EJEMPLO 244: Ácido 2-isopropil-5-[4-(3-trifluorometoxi-bencilsulfanil)-fenilsulfamoyl]-benzoico



Rendimiento del 91%. EM: 524,3 (M-1); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,23 (d, 6H), 3,82 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,08 (c, 3H), 7,16 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,76 (m, 1H), 8,11 (d, 1H).

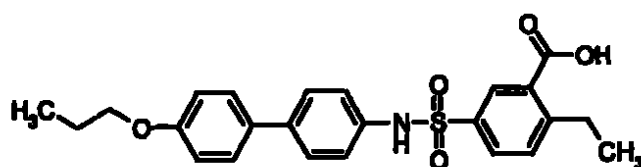
15

EJEMPLO 245: Ácido 2-etil-5-[4-(3-trifluorometoxi-bencilulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico



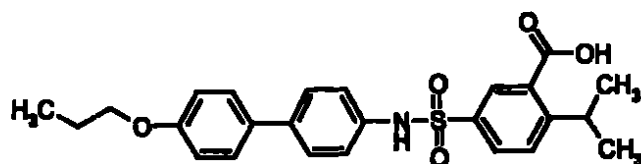
Rendimiento del 72%. EM: 510,1 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ
 5 1,20 (t, 3H), 3,03 (c, 2H), 4,04 (s, 2H), 6,99 (m, 2H), 7,08 (c, 3H), 7,16 (m, 2H),
 7,25 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 8,24 (d, 1H).

EJEMPLO 246: Ácido 2-etil-5-(4'-propoxi-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico



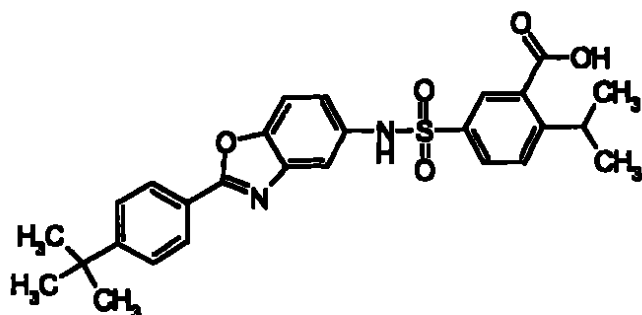
Rendimiento del 92%. EM: 438,3 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ
 10 1,04 (t, 3H), 1,19 (t, 3H), 1,79 (m, 2H), 3,02 (c, 2H), 3,94 (t, 2H), 6,92 (m, 2H),
 7,13 (m, 2H), 7,43 (c, 5H), 7,78 (m, 1H), 8,26 (d, 1H).

EJEMPLO 247: Ácido 2-isopropil-5-(4'-propoxi-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico



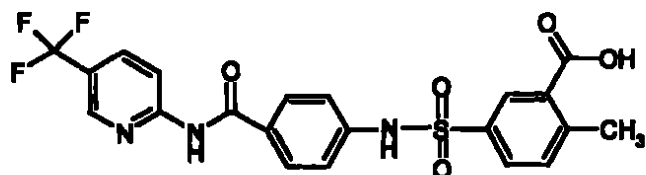
Rendimiento del 93%. EM: 452,3 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ
 15 1,04 (t, 3H), 1,22 (d, 6H), 1,79 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 6,93 (m, 2H),
 7,14 (m, 2H), 7,44 (c, 4H), 7,57 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,13 (d, 1H).

EJEMPLO 248: Ácido 5-[2-(4-*terc*-butil-fenil)-benzooxazol-5-il-sulfamoil]-2-isopropil-benzoico



Rendimiento del 93%. EM: 493,4 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,20 (d, 6H), 1,37 (s, 9H), 3,80 (c, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,54 (t, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,78 (m, 1H), 8,11 (m, 3H).

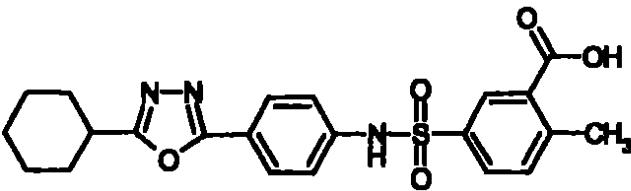
EJEMPLO 249: Ácido 2-metil-5-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il-carbamoi)-fenilsulfamoil]-benzoico



10 Rendimiento del 2% (material perdido). EM: 478,0 (M-1); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 2,49 (s, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,67 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 8,05 (m, 2H).

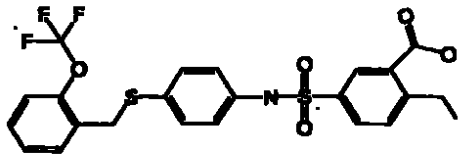
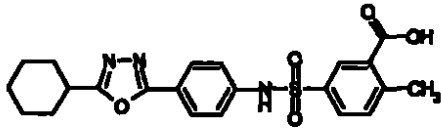
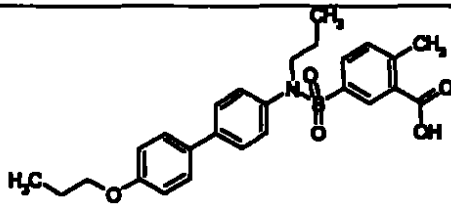
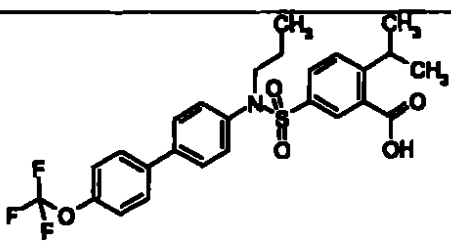
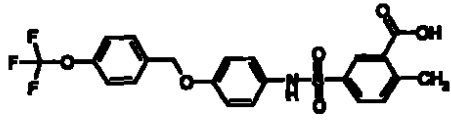
EJEMPLO 250: Ácido 5-[4-(5-ciclohexil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico

260
385

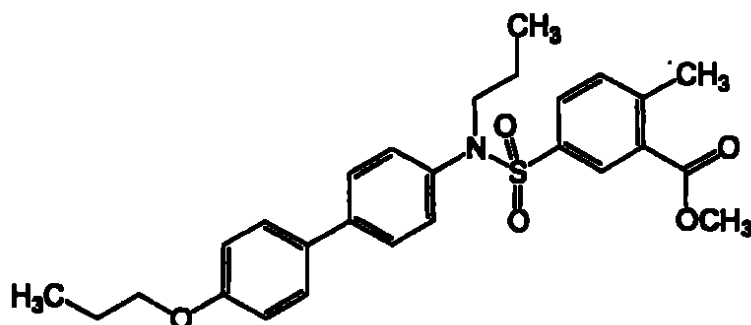


Rendimiento del 86%. EM: 442,0 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,15-1,4 (c, 3H), 1,49-1,7 (c, 3H), 1,76 (c, 2H), 2,02 (c, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,86 (c, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,73 (m, 3H), 8,39 (d, 1H).

Ej.	Estructura Química	Nombre Químico	Datos
251		Ácido 2-metil-5-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-benzofuran-5-ilsulfamoil]-benzoico	Rendimien to del 85%. EM: 503,2 (M+1)
252		Ácido 2-etil-5-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-benzofuran-5-ilsulfamoil]-benzoico	Rendimien to del 91%. EM: 517,2 (M+1)
253		Ácido 2-isopropil-5-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-benzooxazol-5-ilsulfamoil]-benzoico	Rendimien to del 70%. EM: 521,4 (M+1)

254		Ácido 2-etil-5-[4-(2-trifluorometoxi-bencilsulfamoyl)-fenilsulfamoyl]-benzoico	Rendimien to del 50%. EM: 511,0 (M+1)
255		Ácido 5-[4-(5-ciclohexil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenilsulfamoyl]-2-metil-benzoico	Rendimien to del 94%. EM: 442,0 (M+1)
256		Ácido 2-metil-5-[(4'-propoxi-bifenil-4-il)-propil-sulfamoyl]-benzoico	Rendimien to del 75%. EM: 468,1 (M+1)
257		Ácido 2-isopropil-5-[propil-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-sulfamoyl]-benzoico	Rendimien to del 75%. EM: 522,2 (M+1)
258		Ácido 2-metil-5-[4-(4-trifluorometoxi-benciloxi)-fenilsulfamoyl]-benzoico	Rendimien to del 95%. EM: 480,9 (M-1)

EJEMPLO 259: Éster metílico del ácido 2-metil-5-[(4'-propoxi-bifenil-4-il)-propil-sulfamoil]-benzoico

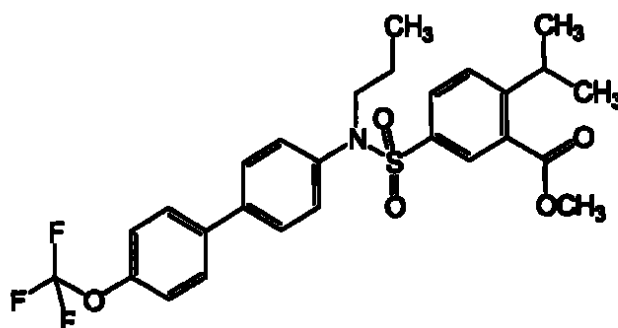


Una mezcla de éster metílico del ácido 5-[(4'-hidroxi-bifenil-4-il)-propil-sulfamoil]-2-metil-benzoico (100 mg, 0,25 mmol), 1-yodopropano (36,7 μ l, 0,38 mmol) y carbonato potásico (52 mg, 38 mmol) en 5 ml de acetona se calentó a 56°C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se añadió más 1-yodopropano (35,7 μ l, 0,38 mmol) y la mezcla se calentó a 56°C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 40 ml de acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó secuencialmente con 30 ml de agua y 30 ml de salmuera, se secó (sulfato sódico anhidro) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (gel de sílice), eluyendo con 3:1 de tolueno/acetato de etilo para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (21 mg, rendimiento del 17%) junto con éster metílico del ácido 5-[(4'-hidroxi-bifenil-4-il)-propil-sulfamoil]-2-metil-benzoico (64 mg, rendimiento del 58%).

EM: 482,2 (M+1) éster metílico del ácido 2-metil-5-[(4'-propoxi-bifenil-4-il)-propil-sulfamoil]-benzoico

EM: 440,1 (M+1) éster metílico del ácido 5-[(4'-hidroxi-bifenil-4-il)-propil-sulfamoil]-2-metil-benzoico

EJEMPLO 260: Éster metílico del ácido 2-isopropil-5-[propil-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-sulfamoil]-benzoico



5

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al del EJEMPLO 257 pero usando éster metílico del ácido 2-isopropil-5-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-il-sulfamoil)-benzoico en lugar de éster metílico del ácido 5-[(4'-hidroxi-bifenil-4-il)-propil-sulfamoil]-2-metil-benzoico. Rendimiento del 80%. EM: 564,2 (M+1).

10

EJEMPLO 261: 4-(5-Metil-benzooxazol-2-il)-fenilamina

Una mezcla de 2-amino-*p*-cresol (1,5 g, 12 mmol), ácido 4-aminobenzoico (1,67 g, 12 mmol) y 40 g de ácido polifosfórico se calentó a 190°C en una atmósfera de nitrógeno durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y al líquido viscoso se le añadieron 300 ml de agua. El sólido que precipitó se recogió por filtración y se disolvió en 200 ml de acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó secuencialmente con 100 ml de una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, 100 ml de agua y 100 ml de salmuera, se secó (sulfato sódico anhidro) y se concentró a

15

presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (2,43 g, rendimiento del 89%). EM: 225,0 (M+1)

Los compuestos del título de los EJEMPLOS 262-268 se prepararon usando procedimientos análogos a los del EJEMPLO 261 a partir de los
5 materiales de partida apropiados.

Ej.	Nombre Químico	Datos
262	4-Benzooxazol-2-il-fenilamina	Rendimiento del 85%. EM: 211,1 (M+1)
263	4-(5-Fenil-benzooxazol-2-il)-fenilamina	Rendimiento del 92%. EM: 287,2 (M+1)
264	4-(5-Cloro-benzooxazol-2-il)-fenilamina	Rendimiento del 77%. EM: 245,1 (M+1)
265	4-Benzotiazol-2-il-fenilamina	Rendimiento del 59%. EM: 227,2 (M+1)
266	4-(1H-Benzimidazol-2-il)-fenilamina	Rendimiento del 79%. EM: 210,2 (M+1)
267	3-(5-Metil-benzooxazol-2-il)-fenilamina	Rendimiento del 83%. EM: 225,1 (M+1)
268	3-Benzotiazol-2-il-fenilamina	Rendimiento del 39%. EM: 227,1 (M+1)

EJEMPLO 269: 4-(4-Trifluorometil-benciloxi)-fenilamina

A una solución de *p*-aminofenol (0,200 g, 1,83 mmol), 4-trifluorometilbencil-alcohol (025 ml, 1,83 mmol) y trifenilfosfina (0,529 g, 2,02 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro se le añadió dietilazodicarboxilato
10 (0,318 ml, 2,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a

temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después, se diluyó con 70 ml de acetato de etilo y la solución resultante se lavó secuencialmente con 50 ml de una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, 50 ml de agua y 50 ml de salmuera, se secó (sulfato sódico anhidro) y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 15 g), eluyendo con 8:2 de hexano/acetato de etilo para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,272 g, rendimiento del 55%). EM: 284,1 (M+1)

Los compuestos del título de los EJEMPLOS 270-276 se prepararon usando procedimientos análogos a los del EJEMPLO 269 a partir de los materiales de partida apropiados.

Ej.	Nombre Químico	Datos
270	4-(3,5-Dimetil-benciloxi)-fenilamina	Rendimiento del 21%. EM: 228,3 (M+1)
271	4-(4-Butoxi-benciloxi)-fenilamina	Rendimiento del 19%. EM: 272,4 (M+1)
272	4-(2-Cloro-4-fluoro-benciloxi)-fenilamina	Rendimiento del 27%. EM: 252,2 (M+1)
273	4-(2,3-Difluoro-benciloxi)-fenilamina	Rendimiento del 29%. EM: 236,2 (M+1)
274	4-(3,5-Difluoro-benciloxi)-fenilamina	Rendimiento del 19%. EM: 236,2 (M+1)
275	4-(3,4-Difluoro-benciloxi)-fenilamina	Rendimiento del 29%. EM: 236,2 (M+1)
276	4-(4-Trifluorometoxi-benciloxi)-fenilamina	Rendimiento del 26%.

	EM: 284,2 (M+1)
--	-----------------

EJEMPLO 277 4-(4-Trifluorometil-bencilsulfanil)-fenilamina

Se añadió hidruro sódico [0,153 g (al 50% en aceite mineral), 3,2 mmol] a una solución de 4-aminotiofenol (0,20 g, 1,6 mmol) en 5 ml tetrahidrofurano anhidro. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 15 min y después se le añadió cloruro de 4-trifluorometilbencilo (0,236 ml, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió agua (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con 2 x 50 ml de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron secuencialmente con 60 ml de una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, 60 ml de agua y 60 ml de salmuera, se secaron (sulfato sódico anhidro) y se concentraron a presión reducida. El residuo sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 15 g), eluyendo con 85:15 de hexano/acetato de etilo para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,318 g, rendimiento del 70%). EM: 284,1 (M+1)

Los compuestos del título del EJEMPLO 278-304 se prepararon usando procedimientos análogos a los del EJEMPLO 277 a partir de los materiales de partida apropiados.

Ej.	Nombre Químico	Datos
278	3-(4-Trifluorometil-bencilsulfanil)-fenilamina	Rendimiento del 66%. EM: 284,1 (M + 1)
279	4-(3-Trifluorometil-bencilsulfanil)-fenilamina	Rendimiento del 58%. EM: 284,1 (M+1)

283
292

280	4-(4- <i>t</i> -Butil-bencilsulfanil)-fenilamina	Rendimiento del 42%. EM: 272,2 (M+1)
281	4-(4-Isopropil-bencilsulfanil)-fenilamina	Rendimiento del 56%. EM: 258,2 (M+1)
282	4-(4-Trifluorometoxi-bencilsulfanil)- fenilamina	Rendimiento del 48%. EM: 300,1 (M+1)
283	4-(4-cloro-bencilsulfanil)-fenilamina	Rendimiento del 45%. 250,1 (M+1)
284	4-(4-etil-bencilsulfanil)-fenilamina	Rendimiento del 45%. EM: 244,1 (M+1)
285	4-(4-Fenil-bencilsulfanil)-fenilamina	Rendimiento del 21%. EM: 292,1 (M+1)
286	4-(3-Fenoxi-bencilsulfanil)-fenilamina	Rendimiento del 50%. EM: 308,1 (M+1)
287	4-[2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-ilmetilsulfanil]- fenilamina	Rendimiento del 25%. EM: 333,1 (M+1)
288	4-(Quinolin-2-ilmetilsulfanil)-fenilamina	Rendimiento del 53%. EM: 287,1 (M+1)
289	4-(5-Fenil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilsulfanil)- fenilamina	Rendimiento del 48%. EM: 284,2 (M+1)
290	4-(Naftalen-2-ilmetilsulfanil)-fenilamina	Rendimiento del 53%. EM: 266,3 (M+1)
291	4-(4-Fluoro-bencilsulfanil)-fenilamina	Rendimiento del 41%. EM: 234,3 (M+1)
292	4-(3,4-Difluoro-bencilsulfanil)-fenilamina	Rendimiento del 66%.

293

		EM: 252,2 (M+1)
293	4-(3,5- <i>bis</i> -trifluorometil-bencilsulfanil)- fenilamina	Rendimiento del 45%. EM: 352,2 (M+1)
294	4-(3-Trifluorometil-bencilsulfanil)-fenilamina	Rendimiento del 22%. EM: 284,3 (M+1)
295	4-(3,4-Dimetil-bencilsulfanil)-fenilamina	Rendimiento del 84%. EM: 244,3 (M+1)
296	4-(2,4- <i>Bis</i> -trifluorometil-bencilsulfanil)- fenilamina	Rendimiento del 39%. EM: 251,3 (M+1)
297	4-(2-cloro-4-fluoro-bencilsulfanil)-fenilamina	Rendimiento del 85%. EM: 268,2 (M+1)
298	4-(5,6-Difluoro-benzotiazol-2-ilmetilsulfanil)- fenilamina	Rendimiento del 22%. EM: 309,2 (M+1)
299	4-(5-Fluoro-benzotiazol-2-ilmetilsulfanil)- fenilamina	Rendimiento del 38%. EM: 291,1 (M+1)
300	4-(5,7-Difluoro-benzotiazol-2-ilmetilsulfanil)- fenilamina	Rendimiento del 36%. EM: 309,0 (M+1)
301	4-(5-Trifluorometil-benzotiazol-2- ilmetilsulfanil)-fenilamina	Rendimiento del 17%. EM: 341,2 (M+1)
302	4-(3-Trifluorometoxi-bencilsulfanil)- fenilamina	Rendimiento del 39%. EM: 300,1 (M+1)
303	4-(4-Ciclohexilmetilsulfanil)-fenilamina	Rendimiento del 49%. EM: 222,1 (M+1)
304	4-(2-Trifluorometoxi-bencilsulfanil)- fenilamina	Rendimiento del 43%. EM: 300,3 (M+1)

EJEMPLO 305 4-(3,5-Dimetil-bencilsulfanil)-nitrobenceno

- A una solución de 4-nitrotiofenol (0,400 g, 2,57 mmol), 3,5-dimetilbencilalcohol (0,38 ml, 2,57 mmol) y trifenilfosfina (0,743 g, 2,84 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro se le añadió dietilazodicarboxilato (0,446 ml, 2,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después, se diluyó con 90 ml de acetato de etilo y la solución resultante se lavó secuencialmente con 70 ml de una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, 70 ml de agua y 70 ml de salmuera, se secó (sulfato sódico anhidro) y se concentró a presión reducida.
- 10 El residuo sólido se trituró con 95:5 de hexano/acetato de etilo (20 ml) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílica, 15 g), eluyendo con 95:5 de hexano/acetato de etilo para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,35 g, rendimiento del 50%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃Cl): δ
- 15 2,30 (s, 6H), 4,18 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,0 (s, 2H), 7,33 (d, 2H), 8,10 (d, 2H).

Los compuestos del título del EJEMPLO 306-309 se prepararon usando procedimientos análogos a los del EJEMPLO 305 a partir de los materiales de partida apropiados.

EJEMPLO 306: 4-(4-Butoxi-bencilsulfanil)-nitrobenceno

- 20 Rendimiento del 26%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃Cl): δ 0,97 (t, 3H), 1,4-1,53 (c, 2H), 1,7-1,8 (c, 2H), 3,95 (m, 2H), 4,2 (s, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 8,1 (d, 2H).

EJEMPLO 307: 4-(2,3-Difluoro-bencilsulfanil)-nitrobenceno

- 25 Rendimiento del 55%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃Cl): δ 4,28 (s, 2H), 7,0-7,16 (c, 3H), 7,37 (d, 2H), 8,13 (d, 2H).

EJEMPLO 308: 4-(3,5-Difluoro-bencilsulfanil)-nitrobenceno

Rendimiento del 33%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃Cl): δ 4,20 (s, 2H), 6,73 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 8,12 (m, 2H).

EJEMPLO 309: 4-(4-Trifluorometilsulfanil-bencilsulfanil)-nitrobenceno

5 Rendimiento del 55%. EM: 344,1 (M-1).

Los compuestos del título del EJEMPLO 310-312 se prepararon usando procedimientos análogos a los del EJEMPLO 305 a partir de los materiales de partida apropiados pero usando 4-nitrofenol o 3-nitrofenol en lugar de 4-nitrotiofenol.

10 **EJEMPLO 310: 4-[2-(4-Nitro-fenoxi)-etil]-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol**

Rendimiento del 78%. EM: 411,1 (M+1)

EJEMPLO 311: 4-[2-(4-Nitro-fenoxi)-etil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol

Rendimiento del 70%. EM: 395,1 (M+1)

EJEMPLO 312: 3-(4-trifluorometilbenciloxi)-nitrobenceno

15 Rendimiento del 22%. EM: 296,1 (M-1)

EJEMPLO 313: 4-(4-*terc*-Butilfenoxi)nitrobenceno

Se añadió hidruro sódico [0,16 g (al 50% en aceite mineral), 3,33 mmol] a una solución de 4-*terc*-butilfenol (0,5 g, 3,33 mmol) en 5 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente. Después de 15 min, se añadió 1-cloro-4-nitrobenceno (0,262 g, 1,66 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 50 ml de acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó secuencialmente con 3 X 40 ml de agua y 40 ml de salmuera, se secó (sulfato sódico anhidro) y se concentró a presión reducida. El producto bruto (0,9 g) se
25 purificó por cromatografía ultrarrápida en columna

(15 g de gel de sílice), eluyendo con 98:2 de hexano/acetato de etilo para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillento (0,499 g, rendimiento cuantitativo).

¹H RMN (400 MHz, CD₃Cl): δ 1,35 (s, 9H), 7,0 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 8,19 (d, 2H).

EJEMPLO 314: 4-(3,5-Dimetil-bencilsulfanil)-fenilamina

Una mezcla de 4-(3,5-dimetil-bencilsulfanil)-nitrobencono (0,35 g, 1,28 mmol), cloruro de calcio (0,071 g, 0,64 mmol) y polvo de hierro (malla -325) (0,573 g, 10,3 mmol) en 4 ml de agua y 17 ml de etanol se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 4,5 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 9:1 de hexano/acetato de etilo para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillento (0,29 g, rendimiento del 91%). EM: 244,3 (M+1)

Los compuestos del título del EJEMPLO 315-327 se prepararon usando procedimientos análogos a los del EJEMPLO 314 a partir de los materiales de partida apropiados.

EJEMPLO 315: 4-(4-Butoxi-bencilsulfanil)-fenilamina

Rendimiento del 80%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃Cl): δ 0,96 (m, 3H), 1,4-1,52 (c, 2H), 1,7-1,8 (c, 2H), 3,85-3,96 (m, 4H), 6,57 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,13 (d, 2H).

Ej.	Nombre Químico	Datos
316	4-(2,3-Difluoro-bencilsulfanil)-fenilamina	Rendimiento del 91%. EM: 252,2 (M+1)

317	4-(3,5-Difluoro-bencilsulfanil)-fenilamina	Rendimiento del 84%. EM: 252,2 (M+1)
318	4-(4-Trifluorometilsulfanil-bencilsulfanil)-fenilamina	Rendimiento del 88%. EM: 316,1 (M+1)
319	4'-Propoxi-bifenil-4-ilamina	Rendimiento del 55%. EM: 228,3 (M+1)
320	4-(5-Ciclohexil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenilamina	Rendimiento del 29%. EM: 244,2 (M+1)
321	2-(4-terc-Butil-fenil)-benzooxazol-5-ilamina	Rendimiento del 97%. EM: 267,3 (M+1)
322	2-(4-Trifluorometoxi-fenil)-benzooxazol-5-ilamina	Rendimiento del 99%. EM: 295,3 (M+1)
323	2-(4-Trifluorometil-fenil)-benzooxazol-5-ilamina	Rendimiento del 90%. EM: (279,3 (M+1)
324	4-[2-[2-(4-Trifluorometoxi-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi]-fenilamina	Rendimiento del 90%. EM: 381,2 (M+1)
325	4-[2-[2-(4-Trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi]-fenilamina	Rendimiento del 70%. EM: 365,2(M+1)
326	4-(4-terc-Butil-fenoxi)-fenilamina	Rendimiento del 80%. EM: 242,4 (M+1)
327	3-(4-Trifluorometilbenciloxi)-fenilamina	Rendimiento del 77%. EM: 268,1 (M+1)

EJEMPLO 328: 4'-Trifluorometoxi-bifenil-4-ilamina

Una mezcla de ácido 4-trifluorometoxilbencenobórico (300 mg, 1,45 mmol), *p*-bromoanilina (100 mg, 0,58 mmol), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) aducto de diclorometano (24 mg, 0,029 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (16 mg, 0,029 mmol) y carbonato potásico (0,58 ml de una solución acuosa 2 M, 1,16 mmol) en 5 ml de 1,4-dioxano se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 40 ml de agua y se extrajo con 2 x 40 ml de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con 40 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 15 g), eluyendo con 10:1 de hexano/acetato de etilo para producir el compuesto del título en forma de un sólido castaño (70 mg, rendimiento del 48%). EM: 254,1 (M+1)

15 **EJEMPLO 329: 2-Ciclohexil-5-(4-nitro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol**

Una mezcla de 5-(4-nitro-fenil)-1*H*-tetrazol (0,5 g, 2,62 mmol) y cloruro de ciclohexanocarbonilo (0,35 ml, 2,62 mmol) en 3 ml de piridina anhidra se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 20 min, después se calentó a 60°C durante 1 h y finalmente se calentó a 100°C durante 20 2 h.

La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se vertió en hielo (30 g) y la mezcla acuosa se extrajo con 30 ml de acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó secuencialmente con 30 ml agua, 30 ml de una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y 30 ml de salmuera, se 25 secó (sulfato sódico anhidro) y se concentró a presión reducida. El producto

bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 40 g), eluyendo con 4:1 de hexano/acetato de etilo para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillento (0,5 g, rendimiento del 100%).

EM: 274,2 (M+1)

5 **EJEMPLO 330: 4-Nitro-4'-propoxibifenilo**

A una solución de 4-hidroxí-4'-nitrobifenilo en 5 ml de acetona se le añadieron carbonato potásico (240 mg, 1,74 mmol) y 1-yodopropano (0,17 ml, 1,74 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. Se añadieron más carbonato potásico (240 mg, 1,74 mmol) y 1-yodopropano (0,17 ml, 1,74 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 30 ml de acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó secuencialmente con 25 ml de agua y 25 ml de salmuera, se secó (sulfato sódico anhidro) y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice), eluyendo con 14:1 de hexano/acetato de etilo para producir el compuesto del título (0,267 g, rendimiento del 89%) EM: 258,3 (M-1)

EJEMPLO 331: 2-(4-terc-Butil-fenil)-5-nitro-benzooxazol-4-terc-butil-N-(2-hidroxi-5-nitro-fenil)-benzamida

Se añadió en porciones 4-dimetilaminopiridina (2,62 g, 21,4 mmol) con agitación a una solución de cloruro de 4-terc-butilbenzofilo (3,8 ml, 19,5 mmol) y 2-amino-4-nitrofenol (3,0 g, 19,5 mmol) en 60 ml de cloruro de metileno. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con 60 ml de cloruro de metileno y se lavó con 3 x 50 ml de agua. La solución de cloruro de metileno se separó, se filtró para retirar el sólido precipitado, se secó (sulfato sódico anhidro) y se concentró a

sequedad a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido parduzco (5,01 g, rendimiento del 82%).

2-(4-*terc*-Butil-fenil)-5-nitro-benzooxazol

Se añadió gota a gota dietilazodicarboxilato (0,275 ml, 1,75 mmol) con
5 agitación a una solución de 4-*terc*-butil-*N*-(2-hidroxi-5-nitro-fenil)-benzamida
(0,5 g, 1,59 mmol) y trifenilfosfina (0,458 g, 1,75 mmol) en 15 ml de
tetrahidrofurano anhidro. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a
temperatura ambiente y después se diluyó con 75 ml de acetato de etilo. La
solución de acetato de etilo se lavó secuencialmente con 50 ml de agua y 50 ml
10 de salmuera, se secó (sulfato sódico anhidro) y se concentró a sequedad a
presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en
columna (40 g de gel de sílice), eluyendo con 9:1 de hexano/acetato de etilo
para producir un sólido amarillento (0,305 g) que se purificó adicionalmente por
cromatografía en columna (15 g de gel de sílice), eluyendo con 95:5 de
15 hexano/acetato de etilo, para producir el compuesto del título en forma de un
sólido amarillento (0,125 g, rendimiento del 27%). EM: 297,3 (M+1)

Los compuestos del título del EJEMPLO 332-333 se prepararon usando
procedimientos análogos a los del EJEMPLO 331 a partir de los materiales de
partida apropiados.

20 **EJEMPLO 332: 2-(4-Trifluorometoxi-fenil)-5-nitro-benzooxazol**

4-Trifluorometoxi-*N*-(2-hidroxi-5-nitro-fenil)-benzamida

Rendimiento del 100%

2-(4-Trifluorometoxi-fenil)-5-nitro-benzooxazol

Rendimiento del 66%. EM: 325,2 (M+1)

25 **EJEMPLO 333: 2-(4-Trifluorometoxi-fenil)-5-nitro-benzooxazol**

4-Trifluorometil-N-(2-hidroxi-5-nitro-fenil)-benzamida

Rendimiento del 83%

2-(4-Trifluorometil-fenil)-5-nitro-benzooxazol

Rendimiento del 93%. EM: 309,3 (M+1).

5 EJEMPLO 334: Ácido 5-clorosulfonil-2-metil-benzoico

Una mezcla de ácido *o*-tolúico (15 g, 0,11 mol) y ácido clorosulfónico (30 ml) se calentó a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante 2,5 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en hielo (500 ml) y el precipitado resultante se filtró, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino
10 (20 g, rendimiento del 78%). p.f. 151-155°C.

Los compuestos del título del EJEMPLO 335-337 se prepararon usando un procedimiento análogo al del EJEMPLO 334 a partir de los materiales de partida apropiados.

EJEMPLO 335: Ácido 3-clorosulfonil-2,6-dimetil-benzoico

15 Rendimiento del 28%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 2,44 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 7,41 (d, 1H), 8,02 (d, 1H).

EJEMPLO 336: Ácido 5-clorosulfonil-2,3-dimetil-benzoico

Rendimiento del 77%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,49 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 7,98 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

20 EJEMPLO 337: Ácido 5-clorosulfonil-2-etil-benzoico

Rendimiento del 76%. EM: 247,0 (M-1).

EJEMPLO 338: Éster metílico del ácido 5-clorosulfonil-2-metil-benzoico

Se añadió cuidadosamente ácido clorosulfónico (106,2 ml) durante 1 min con agitación en una atmósfera de nitrógeno a éster metílico del ácido 2-metil-
25 benzoico (55,9 ml, 0,4 mol). La mezcla de reacción se puso en un baño de

aceite precalentado a 100°C durante 15 min y después se vertió en hielo (1000 ml). El precipitado resultante se filtró y se disolvió en acetato de etilo (400 ml). La solución de acetato de etilo se lavó secuencialmente con 10 x 300 ml de bicarbonato sódico saturado acuoso, 300 ml de agua y 300 ml de salmuera, se
5 secó (sulfato sódico anhidro) y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillento (37,3 g, rendimiento del 37%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,74 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 7,52 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,58 (d, 1H).

Los compuestos del título del EJEMPLO 339-343 se prepararon usando
10 procedimientos análogos a los del EJEMPLO 338 a partir de los materiales de partida apropiados.

EJEMPLO 339: Éster metílico del ácido 5-clorosulfonil-2-etil-benzoico

Rendimiento del 42%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (t, 3H), 3,11 (c, 2H), 3,96 (s, 3H), 7,54 (d, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,53 (d, 1H).

15 **EJEMPLO 340: Éster metílico del ácido 5-clorosulfonil-2-isopropil-benzoico**

Rendimiento del 47%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,3 (d, 6H), 3,87 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 7,67 (d, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,41 (d, 1H).

EJEMPLO 341: Éster metílico del ácido 5-clorosulfonil-2,3-dimetil-benzoico

Rendimiento del 41%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,45 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 7,92 (d, 1H), 8,31 (d, 1H).
20

EJEMPLO 342: Éster etílico del ácido 5-clorosulfonil-2-etoxi-benzoico

Rendimiento del 10%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (t, 3H), 1,52 (t, 3H), 4,24 (c, 2H), 4,40 (c, 2H), 7,10 (d, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,43 (d, 1H).

EJEMPLO 343: Éster metílico del ácido 5-clorosulfonil-2-metilsulfanil-benzoico

Rendimiento del 58%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,55 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 7,47 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,64 (d, 1H).

A lo largo de esta solicitud, se han referenciado diversas publicaciones. Las descripciones de estas publicaciones en su totalidad se incorporan como
5 referencia en esta solicitud para todos los propósitos.

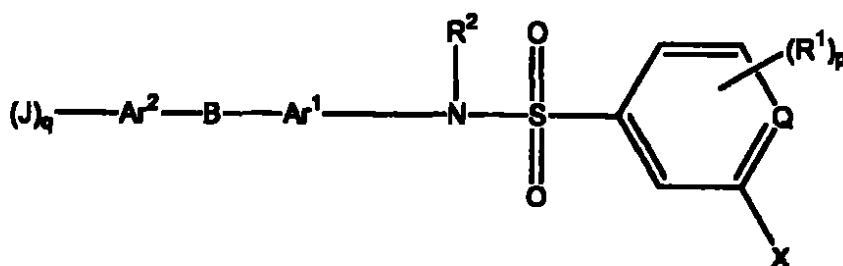
Será obvio para los especialistas en la técnica que pueden realizarse diversas modificaciones y variaciones en la presente invención sin apartarse del alcance o espíritu de la invención. Otras realizaciones de la invención serán obvias para los especialistas en la técnica a partir de la consideración de la
10 memoria descriptiva y práctica de la invención descrita en este documento. Se entiende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideran únicamente como ejemplares, indicándose el verdadero alcance y espíritu de la invención mediante las siguientes reivindicaciones.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

5

1. Un compuesto que tiene Fórmula I



Fórmula I

o un profármaco de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco, en el que

10

Q es carbono;

cada R^1 es independientemente hidrógeno, halo, alquilo (C_1-C_5) opcionalmente sustituido con uno o más halo o con alcoxi (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_5) opcionalmente sustituido con uno a once halo, alquiltio (C_1-C_5) opcionalmente sustituido con uno o más halo, o R^1 junto con los dos átomos de

15

carbono adyacentes forma un anillo carbocíclico C_5-C_6 de cinco o seis miembros condensado, totalmente saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado en el que cada carbono en la cadena de carbono puede reemplazarse opcionalmente por un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre;

R^2 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_5) opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_3 ;

X es $-COOR^4$, $-O-(CR^3_2)-COOR^4$, $-S-(CR^3_2)-COOR^4$, $-CH_2-(CR^5_w)-COOR^4$, 1*H*-tetrazol-5-il-E- o tiazolidindiona-5-il-G-; donde w es 0, 1 ó 2; E es $(CH_2)_r$ y r es 0, 1, 2 ó 3, y G es $(CH_2)_s$ o metilideno y s es 0 ó 1;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con uno a nueve halo o con alcoxi (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno o más halo, o R^3 y el carbono al que está unido forman un anillo carbocíclico de 3, 4, 5 ó 6 miembros;

10 R^4 es H, alquilo (C_1-C_4); bencilo o *p*-nitrobencilo

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con uno a nueve halo o con alcoxi (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con uno a nueve halo, alquiltio (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con uno a nueve halo o con alcoxi (C_1-C_3), o R^5 y el carbono al que está unido forman un anillo carbocíclico de 3, 4, 5 ó 6 miembros en el que cualquier carbono de un anillo de 5 ó 6 miembros puede reemplazarse por un átomo de oxígeno;

Ar^1 es fenilo o fenilo condensado a un miembro seleccionado entre tiazolilo, furanilo, oxazolilo, piridina, pirimidina, fenilo o tienilo, donde Ar^1 está
20 opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con: halo, alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno a nueve halo o alcoxi (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno a nueve halo o alquiltio (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno a nueve halo;

B es un enlace, CO, $(CY_2)_n$, CYOH, $CY=CY$, $-L-(CY_2)_n-$, $-(CY_2)_n-L-$, $-L-(CY_2)_2-L-$, NY-OC-CO-NY-, $-SO_2NY-$, $-NY-SO_2-$ donde cada L es
25

independientemente O, S, SO o SO₂, cada Y es independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₃) y n es 0, 1, 2 ó 3;

Ar² es un enlace, fenilo, fenoxibencilo, fenoxifenilo, benciloxifenilo, benciloxibencilo, pirimidinilo, piridinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo o fenilo condensado a un anillo seleccionado entre el grupo compuesto por: fenilo, pirimidinilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo e imidazolilo;

cada J es independientemente hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido con de uno a once halo, alcoxi (C₁-C₈) opcionalmente sustituido con uno a once halo, alquiltio (C₁-C₈) opcionalmente sustituido con uno a once halo, cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalcoxi (C₃-C₇), cicloalquiltio (C₃-C₇) o fenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por: halo, alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno a cinco halo, alcoxi (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno a cinco halo, alquiltio (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno a cinco halo;

p y q son cada uno independientemente 0, 1, 2 ó 3; y

con las condiciones:

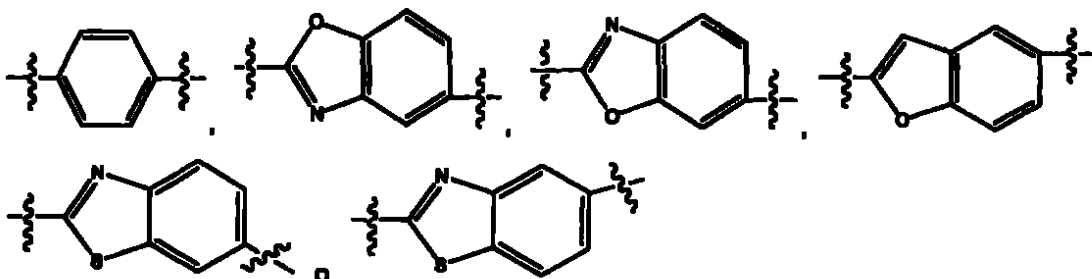
a) si Ar¹ es fenilo, B es un enlace, Ar² es un enlace o fenilo y X es -COOH, entonces q es diferente de 0 y J es diferente de hidrógeno, halo, alquilo (C₁-C₈) o fenilo no sustituido;

b) si Ar¹ es fenilo, B no es un enlace, Ar² es fenilo y X es -COOR⁴ entonces B se une a Ar¹ en posición para a NR²; y

c) si B es O, S, SO, NH, CO, CH₂ o SO₂ entonces R¹ no es H.

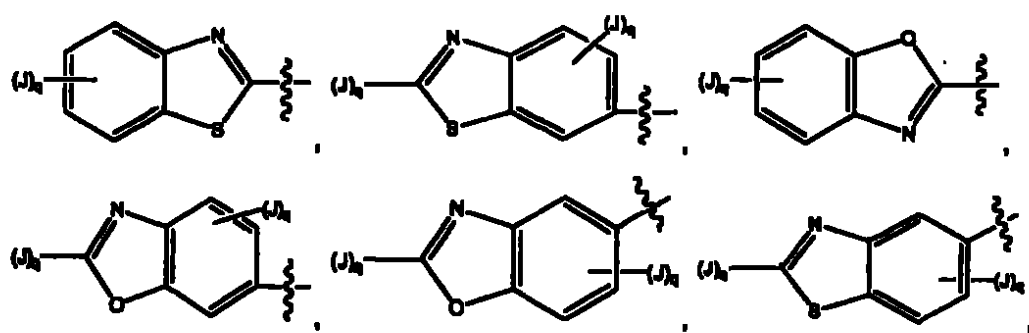
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que p es 1 ó 2 y R¹ está unido a Q.

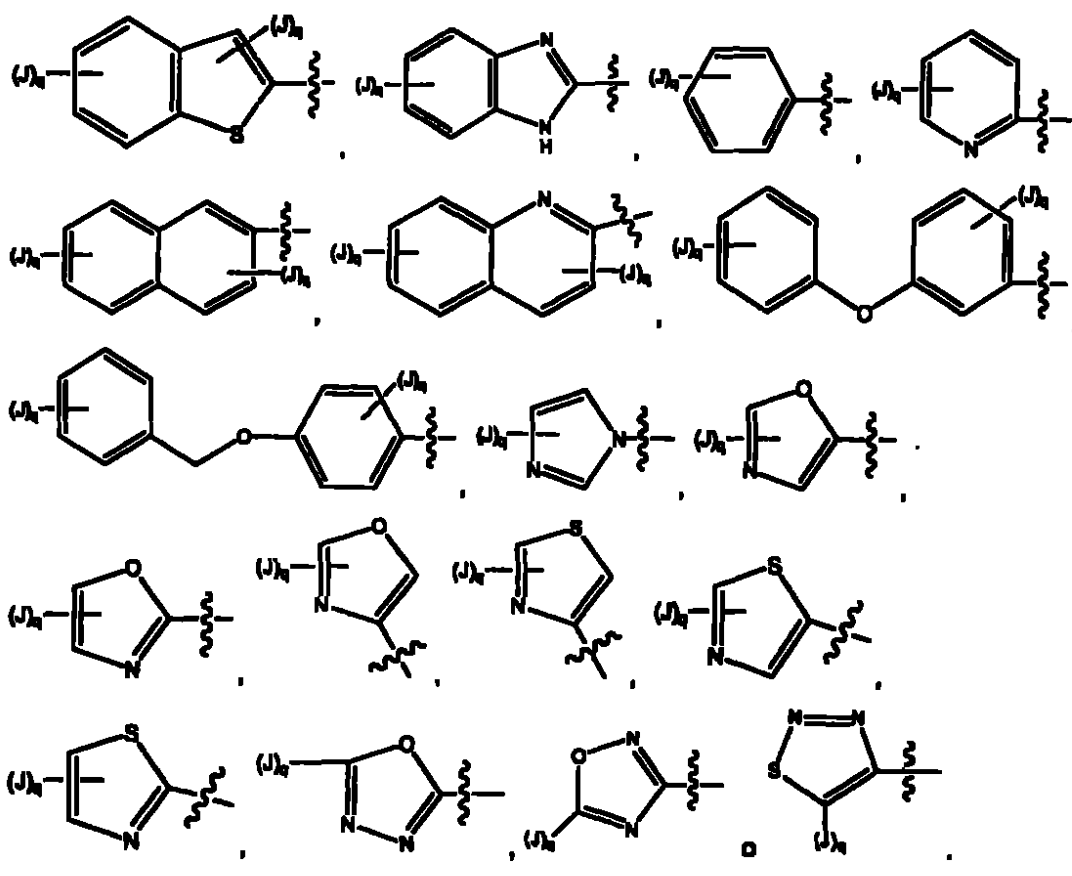
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que Ar¹ es:



en el que Ar¹ está opcionalmente mono- o di-sustituido.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que Ar² es:

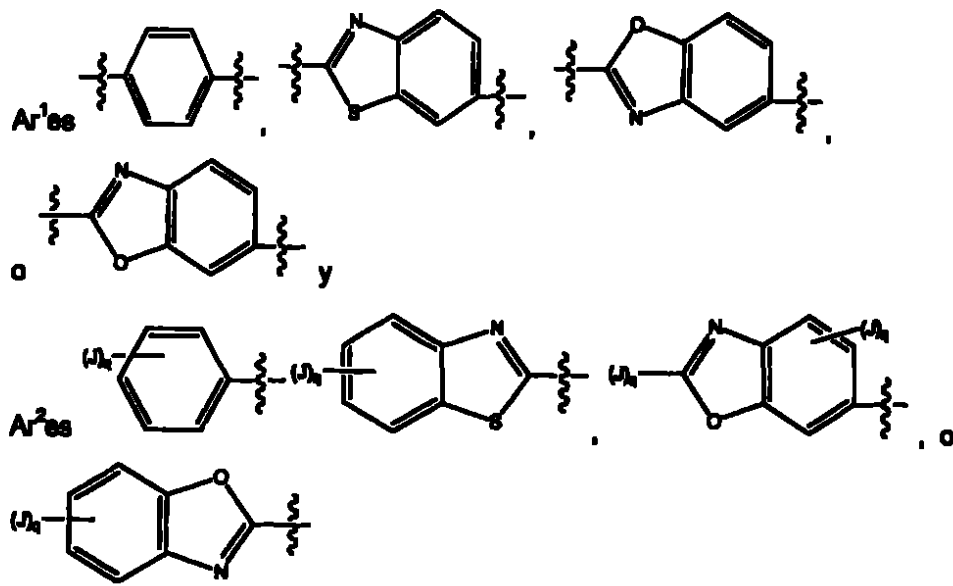




5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que
 Ar¹ es fenilo o fenilo condensado a oxazolilo o tiazolilo; y
 Ar² es fenilo o fenilo condensado a un anillo seleccionado entre el grupo
 5 compuesto por: fenilo, piridinilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, e imidazolilo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que
 X es -COOR⁴;
 B es un enlace, -L-(CY₂)_n- o -(CY₂)_n-L-, y L es O o S, y n es 0, 1 ó 2;
 10 Ar¹ es fenilo o fenilo condensado a oxazolilo o tiazolilo; y
 Ar² es fenilo o fenilo condensado a un anillo seleccionado entre el grupo
 compuesto por: fenilo, piridinilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, e imidazolilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que



8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que q es 1 ó 2 y
5 cada J es independientemente halo, alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido
con uno a tres halo, o alcoxi (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno a tres
halo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 en el que p es 1 y R⁴
10 es H o alquilo (C₁-C₃).

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-9, en
el que L es S, n es 1, y halo es fluoro.

15 11. Un compuesto seleccionado entre el grupo compuesto por:

Ácido 2-metil-5-[4-(5-metil-benzoxazol-2-il)-fenilsulfamoi]benzoico;

Ácido 5-[4-(5-cloro-benzoxazol-2-il)-fenilsulfamoi]-2-metil-benzoico;

- Ácido 2-metil-5-[4-(4-trifluorometil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico;
Ácido 5-[4-(4-*terc*-butil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico;
Ácido 2-etil-5-[4-(5-metil-benzooxazol-2-il)-fenilsulfamoil]-benzoico;
Ácido 5-[4-(4-etil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico;
5 Ácido 5-[4-(3,4-difluoro-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico;
Ácido 5-[4-(3,4-dimetil-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico;
Ácido 5-[4-(5,7-difluoro-benzotiazol-2-ilmetilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico;
Ácido 2,3-dimetil-5-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico;
10 Ácido 2-etil-5-[4-(4-trifluorometoxi-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico;
Ácido 2-etil-5-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico;
Ácido 2-isopropil-5-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-benzooxazol-5-ilsulfamoil]-benzoico;
Ácido 2-metil-5-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico;
15 Ácido 2-metil-5-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico;
Ácido 2-etil-5-[4-(6-metil-benzotiazol-2-il)-fenilsulfamoil]-benzoico;
Ácido 2-metil-5-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico;
Ácido 2-isopropil-5-[propil-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-sulfamoil]-benzoico;
Ácido 2-metil-5-[(4'-propoxi-bifenil-4-il)-propil-sulfamoil]-benzoico;
20 Ácido 2-metil-5-(4'-propoxi-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico;
Ácido 5-(4'-*terc*-butil-bifenil-4-ilsulfamoil)-2-metil-benzoico;
Ácido 5-[4-(4-cloro-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzoico;
Ácido 2-metil-5-[4-(3-trifluorometoxi-bencilsulfanil)-fenilsulfamoil]-benzoico;
Ácido 2-metil-5-[2-(4-trifluorometil-fenil)-benzooxazol-5-ilsulfamoil]-benzoico;
25 Ácido 2-metil-5-[4-(5-fenil-benzooxazol-2-il)-fenilsulfamoil]-benzoico; y

Ácido 2-isopropil-5-[4-(5-metil-benzooxazol-2-il)-fenilsulfamoi]-benzoico;
o un profármaco de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable
de dicho compuesto o profármaco.

5 12. Un procedimiento para tratar dislipidemia, obesidad, afección por
sobrepeso, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, hipoalfalipoproteinemia,
síndrome metabólico, diabetes mellitus (Tipo I y/o Tipo II), hiperinsulinemia,
tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a insulina, complicaciones
diabéticas, aterosclerosis, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria,
10 hipercolesterolemia, inflamación, osteoporosis, trombosis, enfermedad vascular
periférica, disfunción cognitiva o insuficiencia cardíaca congestiva en un
mamífero administrando a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una
cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las
reivindicaciones 1-11, o un profármaco de dicho compuesto o una sal
15 farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco.

13. Un procedimiento para tratar el balance energético negativo en
rumiantes por administración a un rumiante en necesidad de tal tratamiento una
cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las
20 reivindicaciones 1-11, o un profármaco de dicho compuesto o una sal
farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco.

14. Una composición de combinación farmacéutica que comprende: una
cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende

un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o un profármaco de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco;

un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un inhibidor
5 de lipasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de HMG-CoA sintasa, un inhibidor de expresión génica de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de expresión génica de HMG-CoA sintasa, un inhibidor de la secreción de MTP/Apo B, un inhibidor de CETP, un inhibidor de la absorción de ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de
10 colesterol, un inhibidor de escualeno sintetasa, un inhibidor de escualeno epoxidasa, un inhibidor de escualeno ciclasa, un inhibidor de escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa combinadas, un fibrato, niacina, una combinación de niacina y lovastatina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT, un secuestrador de ácidos biliares, o un profármaco de
15 dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco; y

un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

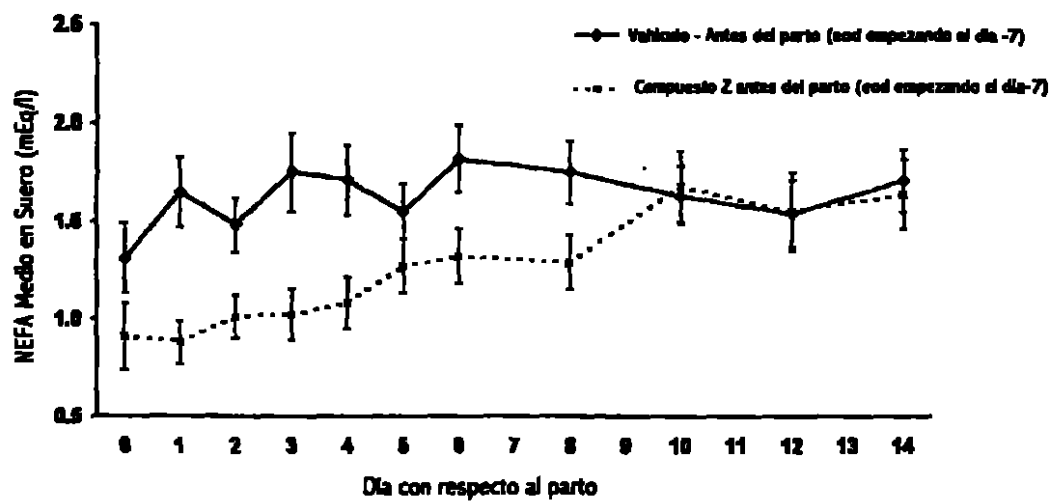
15. La composición de combinación de la reivindicación 14, en la que el
● 20 segundo compuesto es rosuvastatina, rivastatina, pitavastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina o éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico o un profármaco de
25 dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco.

RESUMEN

La presente invención se refiere a compuestos heteroaril- y fenilsulfamolio sustituidos, a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y al uso de tales compuestos como agonistas del receptor activador del proliferador de peroxisoma (PPAR). Los activadores de PPAR alfa, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y el uso de dichos compuestos para elevar ciertos niveles de lípidos en plasma, incluyendo el colesterol de lipoproteínas de alta densidad y para disminuir otros ciertos niveles de lípidos en plasma, tales como colesterol-LDL y triglicéridos y por consiguiente para tratar enfermedades que se agravan por bajos niveles de colesterol-HDL y/o altos niveles de colesterol-LDL y triglicéridos, tales como aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares, en mamíferos, incluyendo seres humanos. Los compuestos también son útiles para el tratamiento del balance energético negativo (NEB) y enfermedades asociadas en rumiantes.

25
314

Figura 1
NEFA en Suero



315

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL DE PATENTABILIDAD
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
FULLER, Grover, F., Jr.
c/o LAWRENCE, Jackie
PFIZER, Inc.
MS 8260-1615
Groton, CT 06340
Estados Unidos de América.

Fecha de expedición: 01.02.2006
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC25391A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/000526
Fecha de presentación internacional: 28.02.2005
Fecha de prioridad: 10.03.2004
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC et. al.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al

solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 - Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 - 4465.

Funcionario Autorizado: Parriche, S
Tel: + 49 89 2399-7890

317

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC25391A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/000526
Fecha de presentación internacional: 28.02.2005
Fecha de prioridad: 10.03.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: C07C 311/21, C07C 323/49, C07C 311/44, C07D 213/75, C07D 231/12, C07D 271/06, C07D 285/00, C07D 263/54, C07D 277/62, C07D 235/18, C07D 333/58, C07D 307/79, C07D 215/12.
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC et. al.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 7 hojas, incluida la presente hoja de portada.
3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.
 - a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de ___ hojas, descritas a continuación:

☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.
 - b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo

45/318

a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☒ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☐ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☐ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 24.03.2005
Fecha de elaboración de este reporte: 01.02.2006

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea
D-80298 - Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 - 4465.

Funcionario Autorizado: Slootweg, A.
Tel: + 49 89 2399-

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:

Descripción, Páginas

1 - 137 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 - 15 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

321
370

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos. 12-13

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 12-13 en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

ver hoja separada

- ☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.
- ☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que:

La lista en papel

- ☐ no se presentó

- ☐ no cumple con la norma estándar

La lista en formato legible por ordenador

321

- ☐ no se presentó
- ☐ no cumple con la norma estándar
- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver recuadro suplementario para más detalles.

**Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35 (2)
con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial:
anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración**

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-15
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-15
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-11, 14-15
	No:	Reivindicaciones 12-13

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA ANEXA)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/000526

Re Punto III.

1. La fase inicial de la búsqueda revela un número muy largo de documentos relevantes a ser novedosos. Muchos de los documentos están revelados ya que fue imposible determinar cuales partes de las reivindicación (s) puede ser definida la materia de la cual debería proteger efectivamente la búsqueda (Art. 6 del PCT). Por estas razones una búsqueda significativa por encima de la extensión completa de las reivindicaciones fue imposible. Sobre los documentos revelados solo un pequeño número de documentos revela compuestos que carecen dentro de las reivindicaciones que han sido citadas. Una búsqueda más allá podría llegar a ser necesaria en caso que las reivindicaciones fueran modificadas.

Re Punto V

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1 = GB 2 378 179 A (* PANTHERIX LTD) 5 de Febrero de 2003 (2003-02-05)
- D2 = VS 3 992 441 A (HELLAND ET AL) 16 de Noviembre de 1976 (1976-11-16)
- D3 = EP 0068408 A (MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD) 5 de Enero de 1983 (1983-01-05)
- D4 = EP 0068407 A (HODOGAYA CHEMICAL CO., LTD; MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD) 5 de Enero de 1983 (1983-01-05)
- D5 = GB 2 090 136 A (MOCHIDA SEIYAKU KK) 7 de Julio de 1982 (1982-07-07)
- D6 = CH 558 789 A (CIBA-GEIGY AG) 14 de Febrero de 1975 (1975-02-14)
- D7 = VS 3 806 542 A (WERNER L,US) 23 de Abril de 1974 (1974-04-23)
- D8 = VS 3 812 104 A (WERNER L,US) 21 de Mayo de 1974 (1974-05-21)
- D9 = WO 01/74786 A (DARWIN DISCOVERY LIMITED; LOWE, CHRISTOPHER; DYKE, HAZEL, JOAN; HAUGHA) 11 de Octubre de 2001 (2001-10-11)
- D10 = VS 5413892 A (MATSUURA ET AL) 9 de Mayo de 1995 (1995-05-09)
- D11 = US 3 658 990 A (LINCOLN HARVEY WERNER) 25 de Abril de 1972 (1972-04-25)
- D12 = VS 2003/187001 A1 (CALDERWOOD DAVID ETAL) 2 de Octubre de 2003 (2003-10-02)

- D13 = WO 02/38553 A (ELI LILLY AND COMPANY; MANTLO, NATHAN, BRYAN; COLLADO CANO, IVAN; DOMI) 16 de Mayo de 2002 (2002-05-16)
- D14 = WO 02/1 00813 A (ELI LILLY AND COMPANY; LIGAND PHARMACEUTICALS, INC; BROOKS, DAWN, ALIS) 19 de Diciembre de 2002 (2002-12-19)
- D15 = WC 03/020710 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; STARKE, INGEMAR; DAHLSTROM, MI) 13 de Marzo de 2003 (2003-03-13)
- D16 = WC 03/016265 A (EISAI CO., LTD; CLARK, RICHARD; MATSUURA, FUMIYOSHI; EMORI, EITA; SHIN) 27 de Febrero de 2003 (2003-02-27)
- D17 = WC 03/072099 A (ELI LILLY AND COMPANY; GIBSON, TRACEY, ANN; MANTLO, NATHAN, BRYAN; THO) 4 de Septiembre de 2003 (2003-09-04)
- D18 = WC 03/043997 A (ELI LILLY AND COMPANY; JOHNSTON, RICHARD, DUANE; MANTLO, NATHAN, BRYAN) 30 de Mayo de 2003 (2003-05-30)
- D19 = DATABASE WPI Section Ch, Week 200410 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 2004-094021 XP002336300 & JP 2003 292439 A (SUMITOMO SEIYAKU KK) 15 de Octubre de 2003 (2003-10-15)

REIVINDICACION INDEPENDIENTE 1

2. Los documentos D1-D11 revelan compuestos que carecen dentro de la definición de la fórmula general dada en la reivindicación 1 (ver indicaciones dadas en el reporte de búsqueda). La presente solicitud por consiguiente, no se encuentra dentro del criterio de Artículo 33(1) del PCT, por que la materia de la reivindicación 1 no es nueva en esencia del Artículo 33(2) del PCT.

REIVINDICACIONES DEPENDIENTES 2-8

3. El documento D1-D8 solo revela compuestos que carecen bajo la definición dada en las reivindicaciones dependientes 2-8. Las reivindicaciones 2-8 pueden, por consiguiente, tampoco se considera que se encuentran dentro del criterio del Artículo 33(1) del PCT, porque la materia de las reivindicaciones 2-8 no es nueva en esencia del Artículo 33(2) del PCT.

4. Al menos algunos de los documentos D1-D12 citan que los compuestos revelados allí, que se clasifican bajo la definición general dada en la reivindicación 1 de la presente solicitud, puede ser usada como farmacéutico.

5. Como tal, no está claro que las reivindicaciones 9-15 de la presente solicitud reconoce el criterio del Artículo 33(1) del PCT, porque

la materia de las reivindicaciones 9-15 no involucran un nivel inventivo en esencia del Artículo 33(3) del PCT.

6. Contrario a los requerimientos de la Regla 5.1(a)(ii) del PCT, del arte de fondo descubrió que los documentos D1-D12 no son mencionados en la descripción ni esos documentos se identifican allí. Solo, la presente solicitud indica que los compuestos son utilizados como antagonistas PPAR. Los compuestos como tal actividad conocida en el arte (ver los documentos D13-D19 citados en el reporte de búsqueda). Ningún documento representa este estado del arte, sin embargo han sido citados en la descripción.

7. Para la evaluación de las reivindicaciones 12 y 13 de la presente, sobre si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados en los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable aquella materia que reivindique el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero permite, sin embargo, reivindicar sobre un compuesto conocido para primero uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto en la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico. Las reivindicaciones 12 y 13 relacionadas con la materia considerada por esta Autoridad cubierta por las provisiones establecidas en la Regla 67.1 (iv) del PCT. Por lo tanto, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

PATENT COOPERATION TREATY

Samuel

326

S

325

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

To:

FULLER, Grover, F, Jr.
c/o LAWRENCE, Jackie
Pfizer Inc.
MS8260-1615
Groton, CT 06340
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year)	01.02.2006
-------------------------------------	------------

Applicant's or agent's file reference PC25391A	IMPORTANT NOTIFICATION
---	------------------------

International application No. PCT/IB2005/000526	International filing date (day/month/year) 28.02.2005	Priority date (day/month/year) 10.03.2004
--	--	--

Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.
--

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

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

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80296 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Parriche, S Tel. +49 89 2399-7890	
---	--	---

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

326

Applicant's or agent's file reference PC25391A	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA416	
International application No. PCT/IB2005/000526	International filing date (day/month/year) 28.02.2005	Priority date (day/month/year) 10.03.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C311/21, C07C323/49, C07C311/44, C07D213/75, C07D231/12, C07D271/06, C07D285/00, C07D263/54, C07D277/82, C07D235/18, C07D333/58, C07D307/79, C07D215/12		
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 38. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 602 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 24.03.2005	Date of completion of this report 01.02.2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Slootweg, A Telephone No. +49 89 2399- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. **321**
PCT/IB2005/000526

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-137 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
 4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

328

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 12-13

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 12-13 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details


329

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/000526

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-15
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-15
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-11,14-15
	No: Claims	12-13

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

330

Re Item III.

1. The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it was impossible to determine which parts of the claim(s) may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, a meaningful search over the whole breadth of the claim(s) was impossible. Of the documents retrieved only a small number of documents disclosing compounds falling within the claims have been cited. A further search could become necessary in case the claims were amended.

Re Item V.

- 1 Reference is made to the following documents:
 - D1 = GB 2 378 179 A (* PANTHERIX LTD) 5 February 2003 (2003-02-05)
 - D2 = US 3 992 441 A (HELLAND ET AL) 16 November 1976 (1976-11-16)
 - D3 = EP 0 068 408 A (MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD) 5 January 1983 (1983-01-05)
 - D4 = EP 0 068 407 A (HODOGAYA CHEMICAL CO., LTD; MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD) 5 January 1983 (1983-01-05)
 - D5 = GB 2 090 136 A (MOCHIDA SEIYAKU KK) 7 July 1982 (1982-07-07)
 - D6 = CH 558 789 A (CIBA-GEIGY AG) 14 February 1975 (1975-02-14)
 - D7 = US 3 806 542 A (WERNER L,US) 23 April 1974 (1974-04-23)
 - D8 = US 3 812 104 A (WERNER L,US) 21 May 1974 (1974-05-21)
 - D9 = WO 01/74786 A (DARWIN DISCOVERY LIMITED; LOWE, CHRISTOPHER; DYKE, HAZEL, JOAN; HAUGHA) 11 October 2001 (2001-10-11)
 - D10 = US 5 413 892 A (MATSUURA ET AL) 9 May 1995 (1995-05-09)
 - D11 = US 3 658 990 A (LINCOLN HARVEY WERNER) 25 April 1972 (1972-04-25)
 - D12 = US 2003/187001 A1 (CALDERWOOD DAVID ET AL) 2 October 2003 (2003-10-02)
 - D13 = WO 02/38553 A (ELI LILLY AND COMPANY; MANTLO, NATHAN, BRYAN; COLLADO CANO, IVAN; DOMI) 16 May 2002 (2002-05-16)

- 232
331
- D14 = WO 02/100813 A (ELI LILLY AND COMPANY; LIGAND PHARMACEUTICALS, INC; BROOKS, DAWN, ALIS) 19 December 2002 (2002-12-19)
- D15 = WO 03/020710 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; STARKE, INGEMAR; DAHLSTROM, MI) 13 March 2003 (2003-03-13)
- D16 = WO 03/016265 A (EISAI CO., LTD; CLARK, RICHARD; MATSUURA, FUMIYOSHI; EMORI, EITA; SHIN) 27 February 2003 (2003-02-27)
- D17 = WO 03/072099 A (ELI LILLY AND COMPANY; GIBSON, TRACEY, ANN; MANTLO, NATHAN, BRYAN; THO) 4 September 2003 (2003-09-04)
- D18 = WO 03/043997 A (ELI LILLY AND COMPANY; JOHNSTON, RICHARD, DUANE; MANTLO, NATHAN, BRYAN) 30 May 2003 (2003-05-30)
- D19 = DATABASE WPI Section Ch, Week 200410 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 2004-094021 XP002336300 & JP 2003 292439 A (SUMITOMO SEIYAKU KK) 15 October 2003 (2003-10-15)

INDEPENDENT CLAIM 1

2. The documents D1-D11 disclose compounds falling within the definition of the general formula given in claim 1 (see indications given in the search report). The present application does not, therefore, meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claim 1 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

DEPENDENT CLAIMS 2-8

3. The document D1-D8 also disclose compounds falling under the definition given in dependent claims 2-8. Claims 2-8 can, therefore, also not be considered to meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 2-8 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.
4. At least some of the documents D1-D12 cite that the compounds disclosed therein, which fall under the general definition given in claim 1 of the present application, can be use as pharmaceutical.
5. As such it is not clear that claims 9-15 of the present application meet the

332

criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 9-15 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

6. Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(II) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1-D12 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein. Also, the present application indicates that the compounds are useful as PPAR agonists. Compounds having such activity are known in the art (see the documents D13-D19 cited in the search report). No documents representing this state of the art have, however, been cited in the description. -
7. For the assessment of the present claims 12 and 13 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compounds in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment. Claims 12 and 13 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Art. 34(4)(a)(I) PCT).

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la Invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

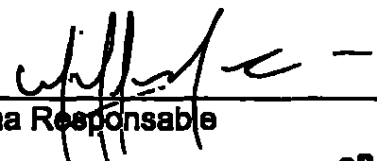
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha

07 SET. 2006

Camera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

334

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 35

2020
Bogotá D.C.,

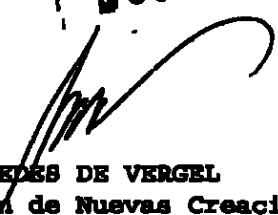
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC

REFERENCIA	Radicación No.	6 89826
	Solicitud internacional	IB2005/000526
	Fecha inicio fase nacional	10/10/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1582
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

19 OCT 2006


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

aalvarado