

28



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-117271

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

**TITULO: COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO MODULADORES DEL
RECEPTOR ACTIVO POR PROLIFERADOR DE PEROXISONA (PPAR)**

SOLICITANTE: IRM LLC

**CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K31/5377 // A61P9/12
A61P3/06.**

DIRECCIÓN: Hurst Holme, 12 Trott Road, Hamilton, HM 11, Bermudas.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 20 de noviembre de 2006

P2006/000229

SS

OLARTE RAISBECK

06/229



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-117271-00000-0000
Fec: 2005-11-20 17:24:41 Usp. 2000 NUEVE CEAJONES
TR. 11 PATENTE I/II
Evo: 3/11 FASE NACIONAL II
AGI 411 PRESENTACION Folios 14/3

**PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

24/12/06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: IRM LLCDirección: Hurst Holme, 12 Trott Road,
Hamilton, HM 11, Bermudas.Nacionalidad o Domicilio: BermudasLugar de Constitución: Bermudas

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTADirección: VER PAGINA ADJUNTANacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/018166Fecha Mayo 24, 2005Publicación Internacional No. WO 2005/116016Fecha Diciembre 8, 2005

6

**Título (54) COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO MODULADORES DEL
RECEPTOR ACTIVADO POR PROLIFERADOR DE PEROXISOMA (PPAR)**

Clasificación Internacional (51) C07D 413/04.A61P9/12 // A61P3/06

Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US	Mayo 24, 2004	60/574.137
	US	Febrero 2, 2005	60/649 671

9

Comprobante de pago No. 06 - 88.388Fecha Noviembre 15, 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.
- ☐ 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 Bta T.P. 74.295

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

LISTA DE INVENTORES PCT/US2005/018166

1. ROBERT EPPLER[®]
8045 Vía San Saba,
San Diego CA 92122
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Austriaca
- 2 CHRISTOPHER COW
10878 Creekbridge Place,
San Diego, CA 92128
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Canadiense
3. YONGPING XIE
12596 Brickella Street,
San Diego, CA 92129
Estados Unidos de America.
Nacionalidad: Estadounidense
- 4 XING WANG
16152 Avenida Venusto, #4,
San Diego, CA 92128
Estados Unidos de America
Nacionalidad: China
- 5 ROSS RUSSO
439 3rd Street,
Encinitas, CA 92024
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-117271- -00000-0000
REC: 2008-11-20 11:24:41 Dep. ZUZU NUECREACIONES
TR. 11 PATENTE/ITII
EVO: 3/0 FASENACIONALIZ
ACT 411 PRESENTACION FOLIOS 143

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 88,388
FECHA : NOVIEMBRE 15 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEBITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
GLARTE RAISBESR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52200532	15/11/2006	2,166,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SCH: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 December 2005 (08.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/116016 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 413/04

MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, 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

(21) International Application Number:
PCT/US2005/018166

(22) International Filing Date: 24 May 2005 (24 05 2005)

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, 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)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/574,137 24 May 2004 (24 05 2004) US
60/649,671 2 February 2005 (02 02 2005) US

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, 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, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

(71) Applicant (for all designated States except US): IRM LLC [US/US], Hurst Holme, 12 Trott Road, Hamilton, HM 11 (BM)

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): EPPLER, Robert [AT/US], 8045 Via San Saba, San Diego, California 92122 (US) XIE, Yongping [US/US], 12596 Brickella Street, San Diego, California 92129 (US) WANG, Xing [CN/US], 16152 Avenida Venusto, #4, San Diego, California 92128 (US) COW, Christopher [CA/US], 10878 Creekbridge Place, San Diego, California 92128 (US) RUSSO, Ross [US/US], 3957 Nobel Drive #233, San Diego, California 92122 (US)

(74) Agents: REID, Scott W. et al., Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, California 92121 (US)

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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

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 2005/116016 A1

(54) Title: COMPOUNDS AND COMPOSITIONS AS PPAR MODULATORS

(57) Abstract. The invention provides compounds, pharmaceutical compositions comprising such compounds and methods of using such compounds to treat or prevent diseases or disorders associated with the activity of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) families, particularly the activity of PPAR

COMPOUNDS AND COMPOSITIONS AS PPAR MODULATORS

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

[0001] This application claims the benefit of priority to U.S. Provisional Patent Application Number 60/574,137, filed 24 May 2004, and U.S. Provisional Patent Application Number 60/649,671, filed 2 February 2005. The full disclosures of these applications are incorporated herein by reference in their entirety and for all purposes.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of the Invention

[0002] The invention provides compounds, pharmaceutical compositions comprising such compounds and methods of using such compounds to treat or prevent diseases or disorders associated with the activity of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) families, particularly the activity of PPAR δ .

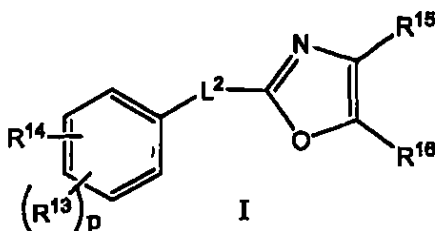
Background

[0003] Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPARs) are members of the nuclear hormone receptor super family, which are ligand-activated transcription factors regulating gene expression. Certain PPARs are associated with a number of disease states including dyslipidemia, hyperlipidemia, hypercholesteremia, atherosclerosis, atherogenesis, hypertnglyceridemia, heart failure, myocardial infarction, vascular diseases, cardiovascular diseases, hypertension, obesity, inflammation, arthritis, cancer, Alzheimer's disease, skin disorders, respiratory diseases, ophthalmic disorders, IBDs (irritable bowel disease), ulcerative colitis and Crohn's disease. Accordingly, molecules that modulate the activity of PPARs, particularly PPAR δ , are useful as therapeutic agents in the treatment of such diseases.

2
7

SUMMARY OF THE INVENTION

[0004] In one aspect, the present invention provides compounds of Formula I:



[0005] in which:

[0006] p is an integer selected from 0 to 3;

[0007] L^2 is selected from $-XOX-$, $-XS(O)_{0-2}X-$ and $-XS(O)_{0-2}XO-$; wherein X is independently selected from a bond and C_{1-4} alkylene; wherein any alkylene of L^2 can be optionally substituted by 1 to 3 radicals selected from halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo-substituted- C_{1-6} alkyl and halo-substituted- C_{1-6} alkoxy;

[0008] R^{13} is selected from halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy- C_{1-6} alkyl, halo-substituted- C_{1-6} alkyl, halo-substituted- C_{1-6} alkoxy, C_{6-10} aryl, C_{5-10} heteraryl, C_{3-12} cycloalkyl and C_{3-8} heterocycloalkyl; wherein any aryl, heteroaryl, cycloalkyl and heterocycloalkyl of R^{13} is optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, nitro, cyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy- C_{1-6} alkyl, halo-substituted- C_{1-6} alkyl and halo-substituted- C_{1-6} alkoxy;

[0009] R^{14} is selected from $-XOXC(O)OR^{17}$ and $-XC(O)OR^{17}$; wherein X is a bond or C_{1-4} alkylene; and R^{17} is selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl;

[0010] R^{15} and R^{16} are independently selected from $-R^{18}$ and $-YR^{18}$; wherein Y is selected from C_{1-6} alkylene, C_{2-6} alkenylene, C_{2-6} alkynylene, $-C(O)NR^{17}-$ and $-OX-$; X is a bond or C_{1-4} alkylene; R^{17} is selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl; and R^{18} is selected from C_{3-12} cycloalkyl, C_{3-8} heterocycloalkyl, C_{6-10} aryl and C_{5-13} heteroaryl; or R^{15} and R^{16} together with the atoms to which R^{15} and R^{16} are attached form fused bicyclic or tricyclic C_5 - $_{14}$ heteroaryl;

[0011] wherein any aryl, heteroaryl, cycloalkyl and heterocycloalkyl of R^{18} , or the combination of R^{15} and R^{16} , is optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, nitro, cyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, hydroxy- C_{1-6} alkyl,

halo-substituted-C₁₋₆alkyl, halo-substituted-C₁₋₆alkoxy, C₃₋₁₂cycloalkyl, C₃₋₆heterocycloalkyl, C₆₋₁₀aryl, C₅₋₁₃heteroaryl, -XS(O)₀₋₂R¹⁷, -XS(O)₀₋₂XR¹⁹, -XNR¹⁷R¹⁷, -XNR¹⁷S(O)₀₋₂R¹⁷, -XNR¹⁷C(O)R¹⁷, -XC(O)NR¹⁷R¹⁷, -XNR¹⁷C(O)R¹⁹, -XC(O)NR¹⁷R¹⁹, -XC(O)R¹⁹, -XNR¹⁷XR¹⁹ and -XOXR¹⁹; wherein any aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl substituent is further optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, nitro, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylthio, hydroxy-C₁₋₆alkyl, halo-substituted-C₁₋₆alkyl and halo-substituted-C₁₋₆alkoxy; wherein X is a bond or C₁₋₄alkylene; R¹⁷ is selected from hydrogen and C₁₋₆alkyl; and R¹⁹ is selected from C₃₋₁₂cycloalkyl, C₃₋₆heterocycloalkyl, C₆₋₁₀aryl and C₅₋₁₃heteroaryl; wherein any aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl of R¹⁹ is optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, nitro, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halo-substituted-C₁₋₆alkyl and halo-substituted-C₁₋₆alkoxy; and the N-oxide derivatives, prodrug derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof; and the pharmaceutically acceptable salts and solvates (e.g. hydrates) of such compounds.

[0012] In a second aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition that contains a compound of Formula I or a N-oxide derivative, individual isomers and mixture of isomers thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in admixture with one or more suitable excipients.

[0013] In a third aspect, the present invention provides a method of treating a disease in an animal in which modulation of PPAR activity, particularly PPAR δ , can prevent, inhibit or ameliorate the pathology and/or symptomology of the diseases, which method comprises administering to the animal a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or a N-oxide derivative, individual isomers and mixture of isomers thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0014] In a fourth aspect, the present invention provides the use of a compound of Formula I in the manufacture of a medicament for treating a disease in an animal in which PPAR activity, particularly PPAR δ activity contributes to the pathology and/or symptomology of the disease.

[0015] In a fifth aspect, the present invention provides a process for preparing compounds of Formula I and the N-oxide derivatives, prodrug derivatives, protected

derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Definitions

[0016] "Alkyl" as a group and as a structural element of other groups, for example halo-substituted-alkyl and alkoxy, can be either straight-chained or branched. C₁₋₆alkoxy includes, methoxy, ethoxy, and the like. Halo-substituted alkyl includes trifluoromethyl, pentafluoroethyl, and the like.

[0017] "Aryl" means a monocyclic or fused bicyclic aromatic ring assembly containing six to ten ring carbon atoms. For example, aryl can be phenyl or naphthyl, preferably phenyl. "Arylene" means a divalent radical derived from an aryl group.

"Heteroaryl" is as defined for aryl where one or more of the ring members are a heteroatom.

For example heteroaryl includes pyridyl, indolyl, indazolyl, quinoxaliny, quinoliny, benzofuranyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl, benzo[1,3]dioxole, imidazolyl, benzoimidazolyl, pyrimidinyl, furanyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyrazolyl, thienyl, etc. "C₆₋₁₀arylC₀₋₄alkyl" means an aryl as described above connected via a alkylene grouping. For example, C₆₋₁₀arylC₀₋₄alkyl includes phenethyl, benzyl, etc.

[0018] "Cycloalkyl" means a saturated or partially unsaturated, monocyclic, fused bicyclic or bridged polycyclic ring assembly containing the number of ring atoms indicated. For example, C₃₋₁₀cycloalkyl includes cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, etc.

"Heterocycloalkyl" means cycloalkyl, as defined in this application, provided that one or more of the ring carbons indicated, are replaced by a moiety selected from -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- or -S(O)₂-, wherein R is hydrogen, C₁₋₄alkyl or a nitrogen protecting group. For example, C₃₋₈heterocycloalkyl as used in this application to describe compounds of the invention includes morpholino, pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, piperidinylone, 1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl, etc.

[0019] "Halogen" (or halo) preferably represents chloro or fluoro, but can also be bromo or iodo.

[0020] "Treat", "treating" and "treatment" refer to a method of alleviating or abating a disease and/or its attendant symptoms.

Description of the Preferred Embodiments

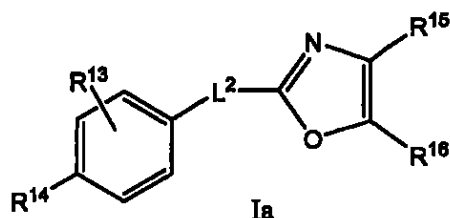
[0021] The present invention provides compounds, compositions and methods for the treatment of diseases in which modulation of PPAR δ activity can prevent, inhibit or ameliorate the pathology and/or symptomology of the diseases, which method comprises administering to the animal a therapeutically effective amount of a compound of Formula I.

[0022] In one embodiment, with reference to compounds of Formula I, p is an integer selected from 0 to 3; L² is selected from -XOX-, -XS(O)₀₋₂X- and -XS(O)₀₋₂XO-; wherein X is independently selected from a bond and C₁₋₄alkylene; wherein any alkylene of L² can be optionally substituted by 1 to 3 radicals selected from halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halo-substituted-C₁₋₆alkyl and halo-substituted-C₁₋₆alkoxy; and R¹³ is C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy and halo.

[0023] In a further embodiment, R¹⁴ is selected from -XOXC(O)OR¹⁷ and -XC(O)OR¹⁷; wherein X is a bond or C₁₋₄alkylene; and R¹⁷ is selected from hydrogen and C₁₋₆alkyl; R¹⁵ and R¹⁶ are independently selected from -R¹⁸ and -YR¹⁸; wherein Y is selected from C₁₋₆alkylene, C₂₋₆alkenylene, -C(O)NR¹⁷- and -OX-; X is a bond or C₁₋₄alkylene; R¹⁷ is selected from hydrogen and C₁₋₆alkyl; and R¹⁸ is selected from C₆₋₁₀aryl, C₃₋₁₂cycloalkyl and C₅₋₁₃heteroaryl; or R¹⁵ and R¹⁶ together with the atoms to which R¹⁵ and R¹⁶ are attached form fused bicyclic or tricyclic C₅₋₁₄heteroaryl; wherein any aryl, heteroaryl and cycloalkyl of R¹⁸, or the combination of R¹⁵ and R¹⁶, is optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, nitro, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylthio, hydroxy-C₁₋₆alkyl, halo-substituted-C₁₋₆alkyl, halo-substituted-C₁₋₆alkoxy, C₃₋₁₂cycloalkyl, C₃₋₈heterocycloalkyl, C₆₋₁₀aryl optionally substituted with C₁₋₆alkoxy, C₅₋₁₃heteroaryl, -XS(O)₀₋₂R¹⁷, -XS(O)₀₋₂XR¹⁹, -XNR¹⁷R¹⁷, -XNR¹⁷S(O)₀₋₂R¹⁷, -XNR¹⁷C(O)R¹⁷, -XC(O)NR¹⁷R¹⁷, -XNR¹⁷C(O)R¹⁹, -XC(O)NR¹⁷R¹⁹, -XC(O)R¹⁹, -XNR¹⁷XR¹⁹ and -XOXR¹⁹; wherein X is a bond or C₁₋₄alkylene; R¹⁷ is selected from hydrogen and C₁₋₆alkyl; and R¹⁹ is selected from C₆₋₁₀aryl, C₅₋₁₀heteroaryl, C₃₋₈heterocycloalkyl and C₃₋₁₂cycloalkyl; wherein any aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl of R¹⁹ is optionally substituted with 1 to 3 radicals

independently selected from halo, nitro, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halo-substituted-C₁₋₆alkyl and halo-substituted-C₁₋₆alkoxy.

[0024] In a further embodiment, the invention provides a compound of Formula Ia.

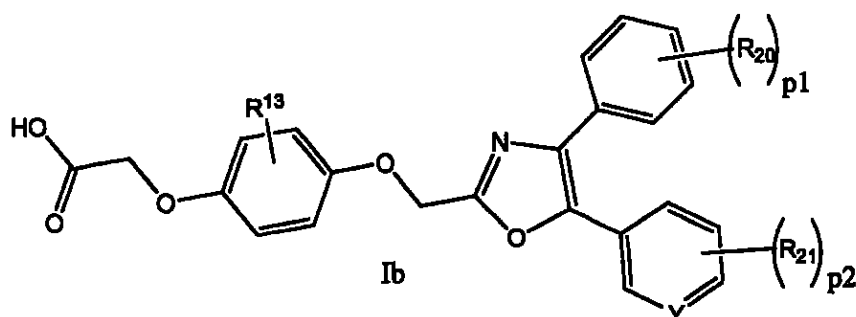


[0025] in which: L² is selected from -S(O)₀₋₂(CH₂)₁₋₄O-, -O(CH₂)₁₋₄S(O)₀₋₂-, -CH₂S(O)₀₋₂-, -S(O)₀₋₂CH₂-, -S(O)₀₋₂-, -CH₂O- and -OCH₂-; R¹³ is selected from C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy and halo; R¹⁴ is selected from -OCH₂C(O)OH and -CH₂C(O)OH; R¹⁵ and R¹⁶ are independently selected from -R¹⁸ and -YR¹⁸; wherein Y is selected from C₁₋₆alkylene, C₂₋₆alkenylene, -C(O)NH- and -O(CH₂)₁₋₃-; and R¹⁸ is selected from phenyl, biphenyl, cyclohexyl, naphthyl, benzo[1,3]dioxol-5-yl, benzo[b]furanyl, pyridinyl, pyrimidinyl, dibenzo-furan-2-yl, furanyl, benzo[b]thiophene, thiophenyl, phenoxathiin-4-yl, benzoxazolyl, 3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl, benzoxazolyl, 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl and quinolinyl; or R¹⁵ and R¹⁶ together with the atoms to which R¹⁵ and R¹⁶ are attached form 4,5-dihydro-naphtho[1,2-d]thiazol-2-yl, 4H-chromeno[4,3-d]thiazol-2-yl, 5,6-dihydro-4H-3-thia-1-aza-benzo[e]azulen-2-yl, benzthiazolyl, benzoxazolyl and 1-oxa-3-aza-cyclopenta[a]naphthalen-2-yl;

[0026] wherein any aryl, heteroaryl, cycloalkyl and heterocycloalkyl of R¹⁵, R¹⁶ or the combination of R¹⁵ and R¹⁶, is optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, cyano, nitro, methyl, isopropyl, isopropyl-sulfanyl, isopropoxy, hydroxy-methyl, methyl-sulfanyl, methoxy, ethoxy, pentafluoroethoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethyl-sulfonyl, morpholino, phenoxy, benzoxy, ethyl-sulfonyl, dimethylamino, methyl-sulfonyl-amino, ethyl-sulfonyl, propyl, vinyl, propyloxy, *sec*-butoxy, trifluoromethyl-sulfanyl, dimethyl-amino-carbonyl, diethyl-amino-carbonyl, methyl-carbonyl-amino, methyl-carbonyl, cyclopentyl-oxy, isopropyl-methylamino-carbonyl, cyclopropyl-amino-carbonyl, cyclohexyl, morpholino, piperidinyl, indolyl, pyrrolidinyl,

pyrrolidiny-carbonyl, 2,3-dihydro-benzofuran-5-yl piperidiny-carbonyl, morpholino-carbonyl, isopropyl-methyl-amino, isopropyl-methyl-amino-carbonyl, diethyl-amino, and phenyl optionally substituted with methoxy.

[0027] In a further embodiment are compounds of Formula Ib:



[0028] in which p1 and p2 are independently selected from 0, 1 and 2; Y is selected from N and CH; R¹³ is selected from C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy and halo; R²⁰ is selected from trifluoromethyl and trifluoromethoxy; and R²¹ is selected from isopropoxy and methoxy.

[0029] Preferred compounds of Formula I are detailed in the Examples, *infra*. A preferred compound of the invention is {4-[4-(6-isopropoxy-pyridin-3-yl)-5-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-oxazol-2-ylmethoxy]-2-methyl-phenoxy}-acetic acid.

Pharmacology and Utility

[0030] Compounds of the invention modulate the activity of PPARs and, as such, are useful for treating diseases or disorders in which PPARs contributes to the pathology and/or symptomology of the disease. This invention further provides compounds of this invention for use in the preparation of medicaments for the treatment of diseases or disorders in which PPARs, particularly PPAR δ , contributes to the pathology and/or symptomology of the disease.

[0031] Such compounds may therefore be employed for the treatment of prophylaxis, dyslipidemia, hyperlipidemia, hypercholesteremia, atherosclerosis, atherogenesis, hypertriglyceridemia, heart failure, hypercholesteremia, myocardial infarction, vascular diseases, cardiovascular diseases, hypertension, obesity, cachexia, HIV wasting syndrome, inflammation, arthritis, cancer, Alzheimer's disease, anorexia, anorexia nervosa, bulimia, skin disorders, respiratory diseases, ophthalmic disorders, IBDs (irritable

bowel disease), ulcerative colitis and Crohn's disease. Preferably for the treatment of prophylaxis, dyslipidemia, hyperlipidemia, hypercholesteremia, atherosclerosis, atherogenesis, hypertriglyceridemia, cardiovascular diseases, hypertension, obesity, inflammation, cancer, skin disorders, IBDs (irritable bowel disease), ulcerative colitis and Crohn's disease.

[0032] Compounds of the invention can also be employed to treat long term critical illness, increase muscle mass and/or muscle strength, increase lean body mass, maintain muscle strength and function in the elderly, enhance muscle endurance and muscle function, and reverse or prevent frailty in the elderly.

[0033] Further, the compounds of the present invention may be employed in mammals as hypoglycemic agents for the treatment and prevention of conditions in which impaired glucose tolerance, hyperglycemia and insulin resistance are implicated, such as type-1 and type-2 diabetes, Impaired Glucose Metabolism (IGM), Impaired Glucose Tolerance (IGT), Impaired Fasting Glucose (IFG), and Syndrome X. Preferably type-1 and type-2 diabetes, Impaired Glucose Metabolism (IGM), Impaired Glucose Tolerance (IGT) and Impaired Fasting Glucose (IFG).

[0034] In accordance with the foregoing, the present invention further provides a method for preventing or treating any of the diseases or disorders described above in a subject in need of such treatment, which method comprises administering to said subject a therapeutically effective amount (See, "*Administration and Pharmaceutical Compositions*", *infra*) of a compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof. For any of the above uses, the required dosage will vary depending on the mode of administration, the particular condition to be treated and the effect desired. The present invention also concerns: i) a compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use as a medicament; and ii) the use of a compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for preventing or treating any of the diseases or disorders described above.

Administration and Pharmaceutical Compositions

[0035] In general, compounds of the invention will be administered in therapeutically effective amounts via any of the usual and acceptable modes known in the

art, either singly or in combination with one or more therapeutic agents. A therapeutically effective amount can vary widely depending on the severity of the disease, the age and relative health of the subject, the potency of the compound used and other factors. In general, satisfactory results are indicated to be obtained systemically at daily dosages of from about 0.03 to 2.5mg/kg per body weight. An indicated daily dosage in the larger mammal, e.g. humans, is in the range from about 0.5mg to about 100mg, conveniently administered, e.g. in divided doses up to four times a day or in retard form. Suitable unit dosage forms for oral administration comprise from ca. 1 to 50mg active ingredient.

[0036] Compounds of the invention can be administered as pharmaceutical compositions by any conventional route, in particular enterally, e.g., orally, e.g., in the form of tablets or capsules, or parenterally, e.g., in the form of injectable solutions or suspensions, topically, e.g., in the form of lotions, gels, ointments or creams, or in a nasal or suppository form. Pharmaceutical compositions comprising a compound of the present invention in free form or in a pharmaceutically acceptable salt form in association with at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent can be manufactured in a conventional manner by mixing, granulating or coating methods. For example, oral compositions can be tablets or gelatin capsules comprising the active ingredient together with a) diluents, e.g., lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose and/or glycine; b) lubricants, e.g., silica, talcum, stearic acid, its magnesium or calcium salt and/or polyethyleneglycol; for tablets also c) binders, e.g., magnesium aluminum silicate, starch paste, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and or polyvinylpyrrolidone; if desired d) disintegrants, e.g., starches, agar, alginic acid or its sodium salt, or effervescent mixtures; and/or e) absorbents, colorants, flavors and sweeteners. Injectable compositions can be aqueous isotonic solutions or suspensions, and suppositories can be prepared from fatty emulsions or suspensions. The compositions can be sterilized and/or contain adjuvants, such as preserving, stabilizing, wetting or emulsifying agents, solution promoters, salts for regulating the osmotic pressure and/or buffers. In addition, they can also contain other therapeutically valuable substances. Suitable formulations for transdermal applications include an effective amount of a compound of the present invention with a carrier. A carrier can include absorbable pharmacologically acceptable solvents to assist passage through the skin of the host. For example, transdermal devices are in the form of a bandage comprising

a backing member, a reservoir containing the compound optionally with carriers, optionally a rate controlling barrier to deliver the compound to the skin of the host at a controlled and predetermined rate over a prolonged period of time, and means to secure the device to the skin. Matrix transdermal formulations can also be used. Suitable formulations for topical application, e.g., to the skin and eyes, are preferably aqueous solutions, ointments, creams or gels well-known in the art. Such can contain solubilizers, stabilizers, tonicity enhancing agents, buffers and preservatives.

[0037] This invention also concerns a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound as described herein in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers.

[0038] Compounds of the invention can be administered in therapeutically effective amounts in combination with one or more therapeutic agents (pharmaceutical combinations).

[0039] Thus, the present invention also relates to pharmaceutical combinations, such as a combined preparation or pharmaceutical composition (fixed combination), comprising: 1) a compound of the invention as defined above or a pharmaceutical acceptable salt thereof; and 2) at least one active ingredient selected from:

[0040] a) anti-diabetic agents such as insulin, insulin derivatives and mimetics; insulin secretagogues such as the sulfonylureas, e.g., Glipizide, glyburide and Amaryl; insulinotropic sulfonylurea receptor ligands such as meglitinides, e.g., nateglinide and repaglinide; insulin sensitizer such as protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) inhibitors such as PTP-112; GSK3 (glycogen synthase kinase-3) inhibitors such as SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 and NN-57-05445; RXR ligands such as GW-0791 and AGN-194204; sodium-dependent glucose co-transporter inhibitors such as T-1095; glycogen phosphorylase A inhibitors such as BAY R3401; biguanides such as metformin; alpha-glucosidase inhibitors such as acarbose; GLP-1 (glucagon like peptide-1), GLP-1 analogs such as Exendin-4 and GLP-1 mimetics; DPPIV (dipeptidyl peptidase IV) inhibitors such as DPP728, LAF237 (vildagliptin - Example 1 of WO 00/34241), MK-0431, saxagliptin, GSK23A ; an AGE breaker; a thiazolidone derivative (glitazone) such as pioglitazone, rosiglitazone, or (*R*)-1-{4-[5-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-benzenesulfonyl}-2,3-dihydro-1*H*-indole-2-carboxylic acid described in the patent

application WO 03/043985, as compound 19 of Example 4, a non-glitazone type PPAR γ agonist e.g. GI-262570;

[0041] b) hypolipidemic agents such as 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors, e.g., lovastatin, pitavastatin, simvastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin, velostatin, fluvastatin, dalvastatin, atorvastatin, rosuvastatin and rivastatin; squalene synthase inhibitors; FXR (farnesoid X receptor) and LXR (liver X receptor) ligands; cholestyramine; fibrates; nicotinic acid and aspirin;

[0042] c) an anti-obesity agent or appetite regulating agent such as phentermine, leptin, bromocriptine, dexamphetamine, amphetamine, fenfluramine, dexfenfluramine, sibutramine, orlistat, dexfenfluramine, mazindol, phentermine, phendimetrazine, diethylpropion, fluoxetine, bupropion, topiramate, diethylpropion, benzphetamine, phenylpropanolamine or ecopipam, ephedrine, pseudoephedrine or cannabinoid receptor antagonists;

[0043] d) anti-hypertensive agents, e.g., loop diuretics such as ethacrynic acid, furosemide and torsemide; diuretics such as thiazide derivatives, chlorithiazide, hydrochlorothiazide, amiloride; angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors such as benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril and trandolapril; inhibitors of the Na-K-ATPase membrane pump such as digoxin; neutralendopeptidase (NEP) inhibitors e.g. thiorphan, tertio-thiorphan, SQ29072; ECE inhibitors e.g. SLV306; ACE/NEP inhibitors such as omapatrilat, sampatrilat and fasidotril; angiotensin II antagonists such as candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan and valsartan, in particular valsartan; renin inhibitors such as aliskiren, terlakiren, ditekiren, RO 66-1132, RO-66-1168; β -adrenergic receptor blockers such as acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol and timolol; inotropic agents such as digoxin, dobutamine and milrinone; calcium channel blockers such as amlodipine, bepridil, diltiazem, felodipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine and verapamil; aldosterone receptor antagonists; and aldosterone synthase inhibitors;

[0044] e) a HDL increasing compound;

[0045] f) Cholesterol absorption modulator such as Zetia® and KT6-971;

[0046] g) Apo-A1 analogues and mimetics;

[0047] h) thrombin inhibitors such as Ximelagatran;

- [0048] i) aldosterone inhibitors such as anastrozole, fadrazole, eplerenone;
- [0049] j) Inhibitors of platelet aggregation such as aspirin, clopidogrel bisulfate;
- [0050] k) estrogen, testosterone, a selective estrogen receptor modulator, a selective androgen receptor modulator;
- [0051] l) a chemotherapeutic agent such as aromatase inhibitors e.g. femara, anti-estrogens, topoisomerase I inhibitors, topoisomerase II inhibitors, microtubule active agents, alkylating agents, antineoplastic antimetabolites, platin compounds, compounds decreasing the protein kinase activity such as a PDGF receptor tyrosine kinase inhibitor preferably Imatinib ({ N-{5-[4-(4-methyl-piperazino-methyl)-benzoylamido]-2-methylphenyl}-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidine-amine }) described in the European patent application EP-A-0 564 409 as example 21 or 4-Methyl-N-[3-(4-methyl-imidazol-1-yl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-benzamide described in the patent application WO 04/005281 as example 92; and
- [0052] m) an agent interacting with a 5-HT₃ receptor and/or an agent interacting with 5-HT₄ receptor such as tegaserod described in the US patent No. 5510353 as example 13, tegaserod hydrogen maleate, cisapride, cilansetron;
- [0053] or, in each case a pharmaceutically acceptable salt thereof; and optionally a pharmaceutically acceptable carrier.
- [0054] Most preferred combination partners are tegaserod, imatinib, vildagliptin, metformin, a thiazolidone derivative (glitazone) such as pioglitazone, rosiglitazone, or (*R*)-1-{4-[5-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-benzenesulfonyl}-2,3-dihydro-1*H*-indole-2-carboxylic acid, a sulfonylurea receptor ligand, aliskiren, valsartan, orlistat or a statin such as pitavastatin, simvastatin, fluvastatin or pravastatin.
- [0055] Preferably the pharmaceutical combinations contains a therapeutically effective amount of a compound of the invention as defined above, in a combination with a therapeutically effective amount of another therapeutic agent as described above, e.g., each at an effective therapeutic dose as reported in the art. Combination partners (1) and (2) can be administered together, one after the other or separately in one combined unit dosage form or in two separate unit dosage forms. The unit dosage form may also be a fixed combination.
- [0056] The structure of the active agents identified by generic or trade names may be taken from the actual edition of the standard compendium "The Merck Index" or the

Physician's Desk Reference or from databases, e.g. Patents International (e.g. IMS World Publications) or Current Drugs. The corresponding content thereof is hereby incorporated by reference. Any person skilled in the art is fully enabled to identify the active agents and, based on these references, likewise enabled to manufacture and test the pharmaceutical indications and properties in standard test models, both in vitro and in vivo.

[0057] In another preferred aspect the invention concerns a pharmaceutical composition (fixed combination) comprising a therapeutically effective amount of a compound as described herein, in combination with a therapeutically effective amount of at least one active ingredient selected from the above described group a) to m), or, in each case a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0058] A pharmaceutical composition or combination as described herein for the manufacture of a medicament for the treatment of for the treatment of dyslipidemia, hyperlipidemia, hypercholesteremia, atherosclerosis, hypertriglyceridemia, heart failure, myocardial infarction, vascular diseases, cardiovascular diseases, hypertension, obesity, inflammation, arthritis, cancer, Alzheimer's disease, skin disorders, respiratory diseases, ophthalmic disorders, inflammatory bowel diseases, IBDs (irritable bowel disease), ulcerative colitis, Crohn's disease, conditions in which impaired glucose tolerance, hyperglycemia and insulin resistance are implicated, such as type-1 and type-2 diabetes, Impaired Glucose Metabolism (IGM), Impaired Glucose Tolerance (IGT), Impaired Fasting Glucose (IFG), and Syndrome-X.

[0059] Such therapeutic agents include estrogen, testosterone, a selective estrogen receptor modulator, a selective androgen receptor modulator, insulin, insulin derivatives and mimetics; insulin secretagogues such as the sulfonylureas, e.g., Glipizide and Amaryl; insulinotropic sulfonylurea receptor ligands, such as meglitinides, e.g., nateglinide and repaglinide; insulin sensitizers, such as protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) inhibitors, GSK3 (glycogen synthase kinase-3) inhibitors or RXR ligands; biguanides, such as metformin; alpha-glucosidase inhibitors, such as acarbose; GLP-1 (glucagon like peptide-1), GLP-1 analogs, such as Exendin-4, and GLP-1 mimetics; DPPIV (dipeptidyl peptidase IV) inhibitors, e.g. isoleucin-thiazolidide; DPP728 and LAF237, hypolipidemic agents, such as 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors, e.g., lovastatin, pitavastatin, simvastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin, velostatin, fluvastatin,

dalvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, fluindostatin and rivastatin, squalene synthase inhibitors or FXR (liver X receptor) and LXR (farnesoid X receptor) ligands, cholestyramine, fibrates, nicotinic acid and aspirin. A compound of the present invention may be administered either simultaneously, before or after the other active ingredient, either separately by the same or different route of administration or together in the same pharmaceutical formulation.

[0060] The invention also provides for pharmaceutical combinations, e.g. a kit, comprising: a) a first agent which is a compound of the invention as disclosed herein, in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, and b) at least one co-agent. The kit can comprise instructions for its administration.

[0061] The terms "co-administration" or "combined administration" or the like as utilized herein are meant to encompass administration of the selected therapeutic agents to a single patient, and are intended to include treatment regimens in which the agents are not necessarily administered by the same route of administration or at the same time.

[0062] The term "pharmaceutical combination" as used herein means a product that results from the mixing or combining of more than one active ingredient and includes both fixed and non-fixed combinations of the active ingredients. The term "fixed combination" means that the active ingredients, e.g. a compound of Formula I and a co-agent, are both administered to a patient simultaneously in the form of a single entity or dosage. The term "non-fixed combination" means that the active ingredients, e.g. a compound of Formula I and a co-agent, are both administered to a patient as separate entities either simultaneously, concurrently or sequentially with no specific time limits, wherein such administration provides therapeutically effective levels of the 2 compounds in the body of the patient. The latter also applies to cocktail therapy, e.g. the administration of 3 or more active ingredients.

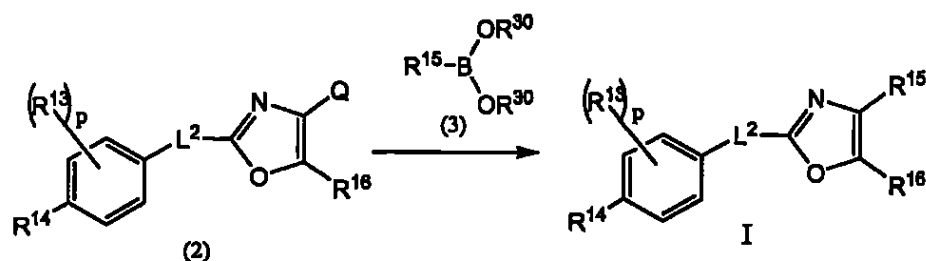
Processes for Making Compounds of the Invention

[0063] The present invention also includes processes for the preparation of compounds of the invention. In the reactions described, it can be necessary to protect reactive functional groups, for example hydroxy, amino, imino, thio or carboxy groups,

where these are desired in the final product, to avoid their unwanted participation in the reactions. Conventional protecting groups can be used in accordance with standard practice, for example, see T.W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991.

[0064] Compounds of Formula I, in which R^{15} is cyclic (e.g. cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl), can be prepared by proceeding as in reaction scheme Ia:

Reactions Scheme 1a

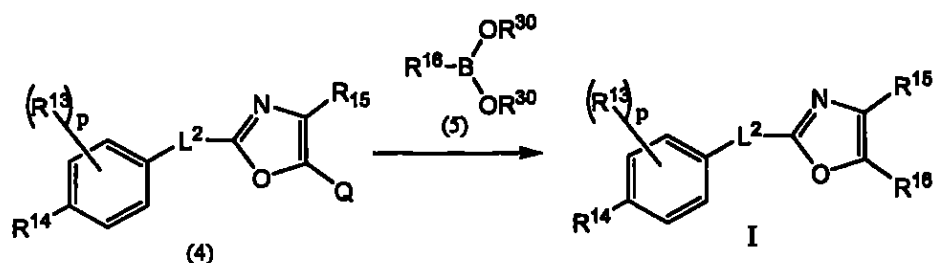


[0065] in which p , R^{13} , R^{14} , R^{16} and L^2 are as defined for Formula I in the Summary of the Invention. Q is a halogen, preferably Cl or Br; and R^{30} is independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl or the R^{30} radicals can be cyclized. Compounds of Formula I are prepared by reacting a compound of formula 2 with a compound of formula 3 in the presence of a suitable catalyst (e.g., $Pd(Ph_3)_4$, or the like), a suitable base (e.g., Na_2CO_3 , or the like) and a suitable solvent (e.g., water, ethanol, DME or the like). The reaction is carried out in the temperature range of about 120 to about 200°C (microwave) and takes up to about 20 minutes to complete.

[0066] Compounds of Formula I, in which R^{16} is cyclic (e.g. cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl), can be prepared by proceeding as in reaction scheme Ib:

Reactions Scheme 1b

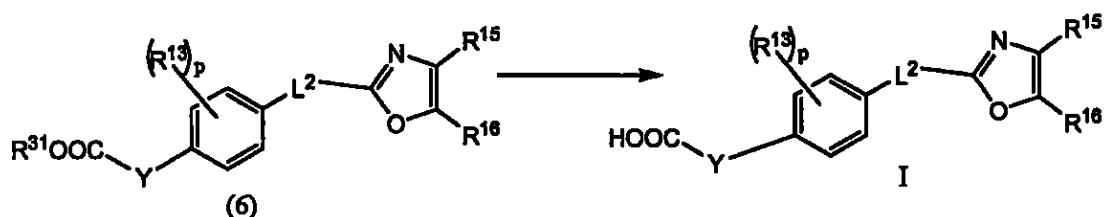
24



[0067] in which p , R^{13} , R^{14} , R^{16} and L^2 are as defined for Formula I in the Summary of the Invention. Q is a halogen, preferably Cl or Br; and R^{30} is independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl or the R^{30} radicals can be cyclized. Compounds of Formula I are prepared by reacting a compound of formula 4 with a compound of formula 5 in the presence of a suitable catalyst (e.g., $Pd(Ph_3)_4$, or the like), a suitable base (e.g., Na_2CO_3 , or the like) and a suitable solvent (e.g., water, ethanol, DME or the like). The reaction is carried out in the temperature range of about 120 to about 200°C (microwave) and takes up to about 20 minutes to complete.

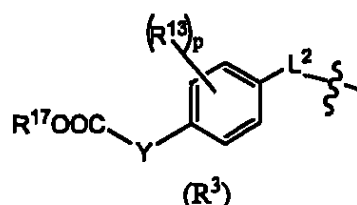
[0068] Compounds of Formula I, in which R^{14} is defined by $-Y-COOR^{31}$, can be prepared by proceeding as in reaction scheme 2:

Reactions Scheme 2



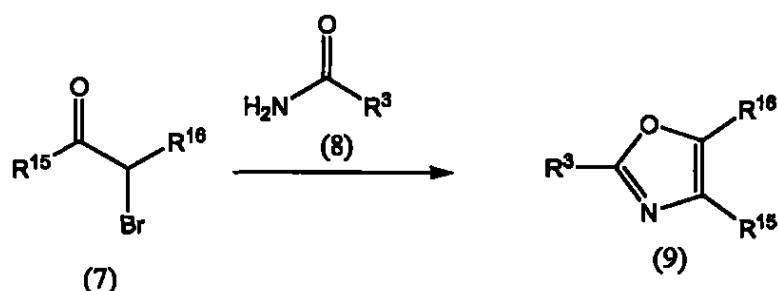
[0069] in which p , R^{13} , R^{15} , R^{16} and L^2 are as defined for Formula I in the Summary of the Invention; Y is $-XOX-$ or $-X-$ (wherein X is independently selected from a bond or C_{1-4} alkylene as defined in the Summary of the Invention) and R^{31} is an alkyl group, for example, methyl. Compounds of Formula I are prepared by reacting a compound of formula 4 in the presence of a suitable base (e.g., lithium hydroxide, or the like) and a suitable solvent (e.g., THF, water or the like). The reaction is carried out in the temperature range of about 0 to about 50°C and takes up to about 30 hours to complete.

[0070] Compounds of Formula 9, in which R^3 is $-\text{CH}_3$, $-\text{SH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ or a group defined by:



[0071] wherein Y is $-\text{XOX}-$ or $-\text{X}-$; and p, R^{13} , L^2 , X and R^{17} are as defined in the Summary of the Invention), can be prepared by proceeding as in reaction scheme 3:

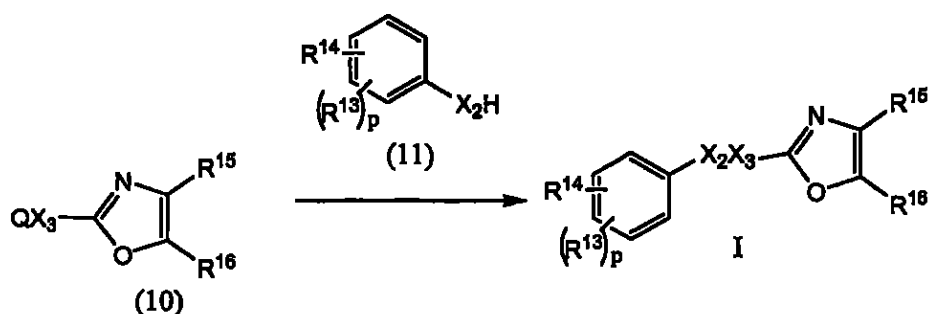
Reactions Scheme 3



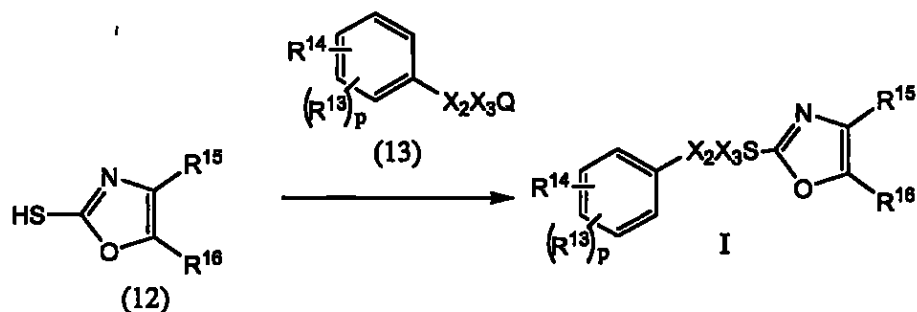
[0072] in which p, R^{13} , R^{17} and L^2 are as defined for Formula I in the Summary of the Invention; R^{15} and R^{16} independently are selected from hydrogen, alkyl or any cyclic radical (cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl as defined in the Summary of the Invention). Compounds of Formula 9 are prepared by reacting a compound of formula 7 with a compound of formula 8 optionally in the presence of a solvent (e.g., ethanol, or the like). The reaction is carried out in the temperature range of about 10 to about 200°C and takes up to about 30 hours to complete.

[0073] Compounds of Formula I can be prepared by proceeding as in reaction scheme 4a and 4b:

Reactions Scheme 4a



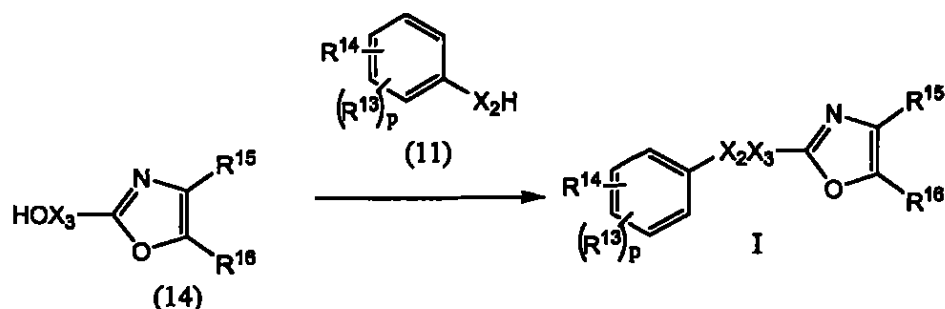
Reactions Scheme 4b



[0074] in which p , R^{13} , R^{14} , R^{15} and R^{16} are as defined for Formula I in the Summary of the Invention; X_2 is S or O; X_3 is a bond or C_{1-4} alkylene; and Q is a halo group, preferably Br or Cl. Compounds of Formula I are prepared by reacting a compound of formula 10 with a compound of formula 11 or a compound of formula 12 with a compound of formula 13 in the presence of a suitable solvent (e.g., cyanomethyl, ethanol or the like). The reaction is carried out in the temperature range of about 10 to about 80°C and takes up to about 24 hours to complete.

[0075] Compounds of Formula I can be prepared by proceeding as in reaction scheme 5:

Reactions Scheme 5



[0076] in which p , R^{13} , R^{14} , R^{15} and R^{16} are as defined for Formula I in the Summary of the Invention; X_2 is S or O; and X_3 is a bond or C_{1-4} alkylene. Compounds of Formula I are prepared by reacting a compound of formula 14 with a compound of formula 11 in the presence of a suitable solvent (e.g., DCM, THF or the like) and a suitable activating reagent (e.g., triphenylphosphine, diethylazodicarboxylate or the like). The reaction is carried out in the temperature range of about 0 to about 50°C and takes up to about 24 hours to complete.

[0077] Detailed reaction conditions are described in the examples, *infra*.

Additional Processes for Making Compounds of the Invention

[0078] A compound of the invention can be prepared as a pharmaceutically acceptable acid addition salt by reacting the free base form of the compound with a pharmaceutically acceptable inorganic or organic acid. Alternatively, a pharmaceutically acceptable base addition salt of a compound of the invention can be prepared by reacting the free acid form of the compound with a pharmaceutically acceptable inorganic or organic base. Alternatively, the salt forms of the compounds of the invention can be prepared using salts of the starting materials or intermediates.

[0079] The free acid or free base forms of the compounds of the invention can be prepared from the corresponding base addition salt or acid addition salt form, respectively. For example a compound of the invention in an acid addition salt form can be converted to the corresponding free base by treating with a suitable base (e.g., ammonium hydroxide solution, sodium hydroxide, and the like). A compound of the invention in a base addition

salt form can be converted to the corresponding free acid by treating with a suitable acid (e.g., hydrochloric acid, etc.).

[0080] Compounds of the invention in unoxidized form can be prepared from N-oxides of compounds of the invention by treating with a reducing agent (e.g., sulfur, sulfur dioxide, triphenyl phosphine, lithium borohydride, sodium borohydride, phosphorus trichloride, tribromide, or the like) in a suitable inert organic solvent (e.g. acetonitrile, ethanol, aqueous dioxane, or the like) at 0 to 80°C.

[0081] Prodrug derivatives of the compounds of the invention can be prepared by methods known to those of ordinary skill in the art (e.g., for further details see Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). For example, appropriate prodrugs can be prepared by reacting a non-derivatized compound of the invention with a suitable carbamylating agent (e.g., 1,1-acyloxyalkylcarbanochloridate, para-nitrophenyl carbonate, or the like).

[0082] Protected derivatives of the compounds of the invention can be made by means known to those of ordinary skill in the art. A detailed description of techniques applicable to the creation of protecting groups and their removal can be found in T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

[0083] Compounds of the present invention can be conveniently prepared, or formed during the process of the invention, as solvates (e.g., hydrates). Hydrates of compounds of the present invention can be conveniently prepared by recrystallization from an aqueous/organic solvent mixture, using organic solvents such as dioxin, tetrahydrofuran or methanol.

[0084] Compounds of the invention can be prepared as their individual stereoisomers by reacting a racemic mixture of the compound with an optically active resolving agent to form a pair of diastereoisomeric compounds, separating the diastereomers and recovering the optically pure enantiomers. While resolution of enantiomers can be carried out using covalent diastereomeric derivatives of the compounds of the invention, dissociable complexes are preferred (e.g., crystalline diastereomeric salts). Diastereomers have distinct physical properties (e.g., melting points, boiling points, solubilities, reactivity, etc.) and can be readily separated by taking advantage of these dissimilarities. The

diastereomers can be separated by chromatography, or preferably, by separation/resolution techniques based upon differences in solubility. The optically pure enantiomer is then recovered, along with the resolving agent, by any practical means that would not result in racemization. A more detailed description of the techniques applicable to the resolution of stereoisomers of compounds from their racemic mixture can be found in Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.

[0085] In summary, the compounds of Formula I can be made by a process, which involves

[0086] (a) that of reaction scheme 1a, 1b, 2, 3, 4a, 4b or 5; and

[0087] (b) optionally converting a compound of the invention into a pharmaceutically acceptable salt;

[0088] (c) optionally converting a salt form of a compound of the invention to a non-salt form;

[0089] (d) optionally converting an unoxidized form of a compound of the invention into a pharmaceutically acceptable N-oxide;

[0090] (e) optionally converting an N-oxide form of a compound of the invention to its unoxidized form;

[0091] (f) optionally resolving an individual isomer of a compound of the invention from a mixture of isomers;

[0092] (g) optionally converting a non-derivatized compound of the invention into a pharmaceutically acceptable prodrug derivative; and

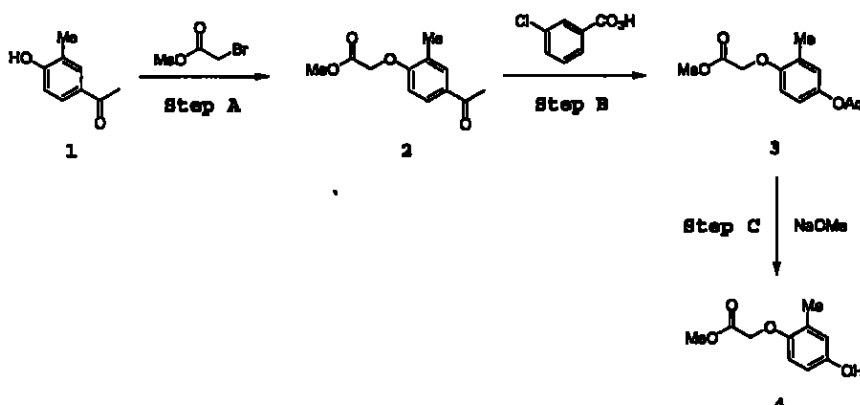
[0093] (h) optionally converting a prodrug derivative of a compound of the invention to its non-derivatized form.

[0094] Insofar as the production of the starting materials is not particularly described, the compounds are known or can be prepared analogously to methods known in the art or as disclosed in the Examples hereinafter.

[0095] One of skill in the art will appreciate that the above transformations are only representative of methods for preparation of the compounds of the present invention, and that other well known methods can similarly be used.

Examples

[0096] The present invention is further exemplified, but not limited, by the following intermediates and examples that illustrate the preparation of compounds of Formula I according to the invention.



[0097] **Intermediate 4.** (4-Hydroxy-2-methyl-phenoxy)-acetic acid methyl ester.

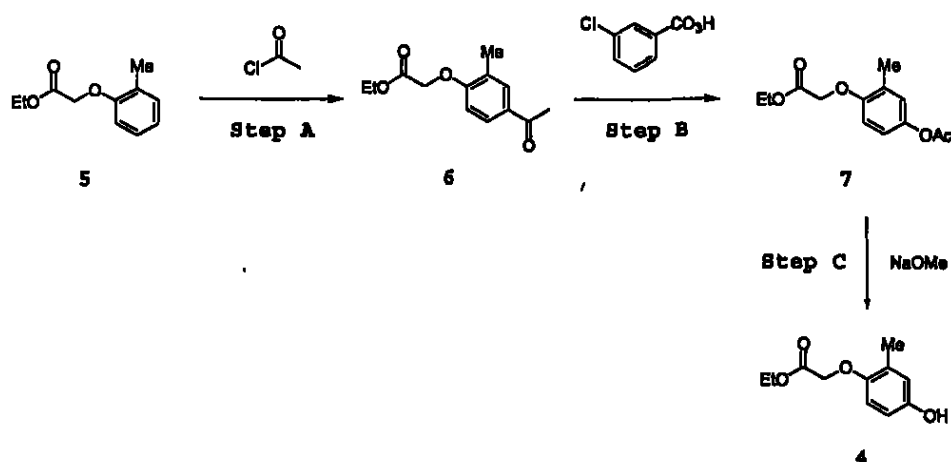
[0098] **Step A:** 4'-Hydroxy-3'-methylacetophenone 1 (25 g, 166.4 mmol) and methyl-bromoacetate (25.5 g, 166.4 mmol) was dissolved in MeCN (600 mL). Cs_2CO_3 (117.8 g, 332.9 mmol) was added and the mixture was stirred overnight at rt. After insoluble salts were filtered and washed with MeCN, the solvent was removed and the remainder was taken up in EtOAc and washed subsequently with 1 M HCl (3x500 mL) and H_2O (2x500 mL). The organic layer was dried (MgSO_4), filtered and concentrated to afford 2 (35.9 g, 161.4 mmol, 97%) as a white solid.

[0099] **Step B:** (4-Acetyl-2-methyl-phenoxy)-acetic acid methyl ester 2 (33 g, 151.3 mmol), 77% mCPBA (54.9 g, 264.8 mmol) and p-TsOH (2.9 g, 15.1 mmol) in DCM (650 mL) were heated under reflux for 48 h. The reaction mixture was then washed with 1 M KI (2x500 mL) and NaHSO_3 (2x500 mL). The organic layer was dried (MgSO_4), filtered and concentrated to afford 3 (28.8 g, 121.0 mmol, 80%) as a brown syrup.

[00100] **Step C:** A solution of (4-acetoxy-2-methyl-phenoxy)-acetic acid methyl ester 3 (25 g, 105.0 mmol) in dry MeOH (400 mL) was combined with a 0.5 M solution of NaOMe in MeOH (210 mL, 105.0 mmol) and stirred for 1 h at rt. The solution was



neutralized with 1 M HCl and washed with H₂O (2x500 mL). The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated to afford 4 (17.5 g, 89.3 mmol, 85%) as a brown solid: ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 6.65-6.51 (m, 3H), 4.60 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). MS calcd. for C₁₀H₁₃O₄ (M+H⁺) 197.1, found 197.2.



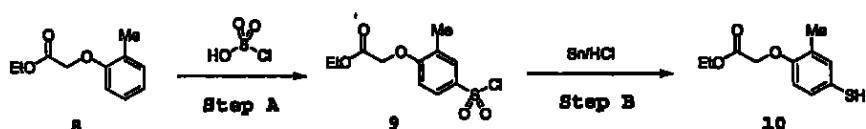
[00101] **Intermediate 4 (alternative route).** (4-Hydroxy-2-methylphenoxy)-acetic acid methyl ester.

[00102] **Step A:** (2-Methylphenoxy)acetic acid ethyl ester 5 (66.03 g, 340 mmol) was dissolved in dichloroethane (400 mL). Aluminum chloride (100.02 g, 750 mmol, 2.2 equiv.) was added and the light-brown mixture was stirred for 10 minutes at room temperature until homogenous. Acetyl chloride (35 mL, 493 mmol, 1.45 equiv.) was added dropwise using an addition funnel. The rate of addition was adjusted to maintain a relatively slow emission of hydrogen chloride gas. The resulting dark brown solution was allowed to cool off to room temperature, then was poured over 300 g of crushed ice. The mixture was diluted with 300 mL dichloromethane and washed successively with water, saturated NaHCO₃ solution, water, saturated NH₄Cl solution, and brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to afford 6 (76.54 g, 324 mmol, 95%) as a brown oil that solidified as a crystalline mass. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.32 (s, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[00103] **Step B:** (4-Acetyl-2-methylphenoxy)-acetic acid ethyl ester 6 (76.54 g, 324 mmol), 77% mCPBA (100.31 g, 407 mmol, 1.26 equiv.) and p-TsOH (13 g, 68 mmol,

21 mol%) in dichloroethane (450 mL) were heated to 50°C for 30 h. The reaction mixture was then washed with 1 M KI (2x500 mL) and NaHSO₃ (2x500 mL). The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated to afford 7 as a brown syrup.

[00104] **Step C:** A solution of (4-acetoxy-2-methyl-phenoxy)-acetic acid ethyl ester 7 (from step B above) in dry MeOH (400 mL) was combined with a 0.5 M solution of NaOMe in MeOH (650 mL, 325 mmol) and stirred for 2 h at rt. The solution was neutralized with 1 M HCl and washed with H₂O (2x500 mL). The organic layer was dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated to afford 4 (21.7 g, 111 mmol, 34%, two steps) as a light-brown solid: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 6.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.4 Hz), 6.50 (dd, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 4.7 (br. s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS calcd. for C₁₀H₁₃O₄ (M+H⁺) 197.1, found 197.4.



[00105] **Intermediate 10.** (4-Mercapto-2-methyl-phenoxy)-acetic acid ethyl ester.

[00106] **Step A:** A 500 mL three-necked round bottom flask was charged with chlorosulfonic acid (25 mL, 373.9 mmol), flushed with nitrogen and cooled to 0 °C. Under nitrogen and vigorous stirring, ethyl (2-methylphenoxy) acetate 8 (40 g, 206.2 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred for 90 min at 0 °C, then poured on ice-water (200 mL). After the mixture was stirred for an additional 45 min at rt, the white precipitate was filtered, washed with ice-water and dried in vacuo to afford 9 (28.4 g, 97.0 mmol, 47%) as a white solid.

[00107] **Step B:** (4-Chlorosulfonyl-2-methyl-phenoxy)-acetic acid ethyl ester 9 (25 g, 85.4 mmol) and tin (50.8 g, 427 mmol) were suspended in EtOH and cooled to 0 °C. After a solution of 4 N HCl in dioxane (107 mL, 427 mmol) was added dropwise, the resulting mixture was heated to reflux for 3 h. Then the mixture was concentrated in vacuo, the remainder taken up in chloroform and filtered. The filtrate was concentrated in vacuo to a yellow oil, which was purified by chromatography (silica, Hex/EtOAc gradient) to afford 10 (15 g, 66.4 mmol, 78%) as a colourless oil: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.14 (m, 1H),

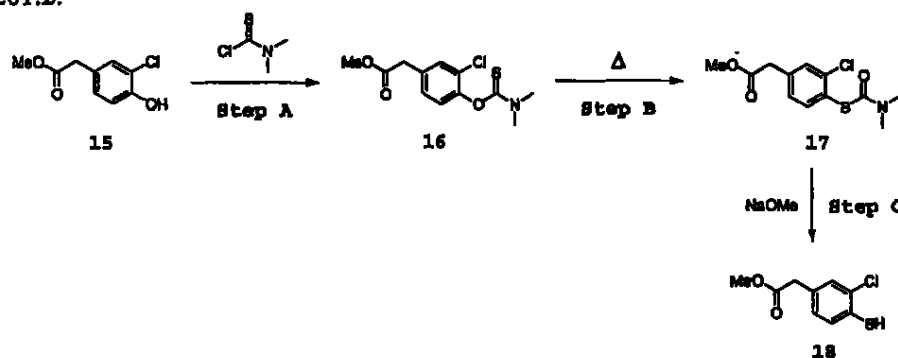
30

7.07-7.10 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.33 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS calcd. for $C_{11}H_{14}O_3S$ ($M+H^+$) 227.1, found 227.4.



[00108] **Intermediate 15.** (3-Chloro-4-hydroxy-phenyl)-acetic acid methyl ester.

[00109] **Step A:** 3-Chloro-4-hydroxy-phenyl)-acetic acid 14 (20 g, 107 mmol) was dissolved in MeOH (250 mL) containing catalytic amounts of conc. H_2SO_4 (2.5 mL). The solution was heated to reflux overnight. The solvent was evaporated, the remainder was dissolved in DCM and washed with H_2O (3x200 mL). The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to afford 15 (21.5 g, 107 mmol, 100%) as a light yellow solid: ^1H -NMR (400MHz, CD_3OD) $\delta = 7.21$ (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 2.1$ Hz, $J = 8.3$, 1H), 6.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.54 (s, 2H). MS calcd. for $C_9H_9ClO_3$ ($M+H^+$) 201.0, found 201.2.

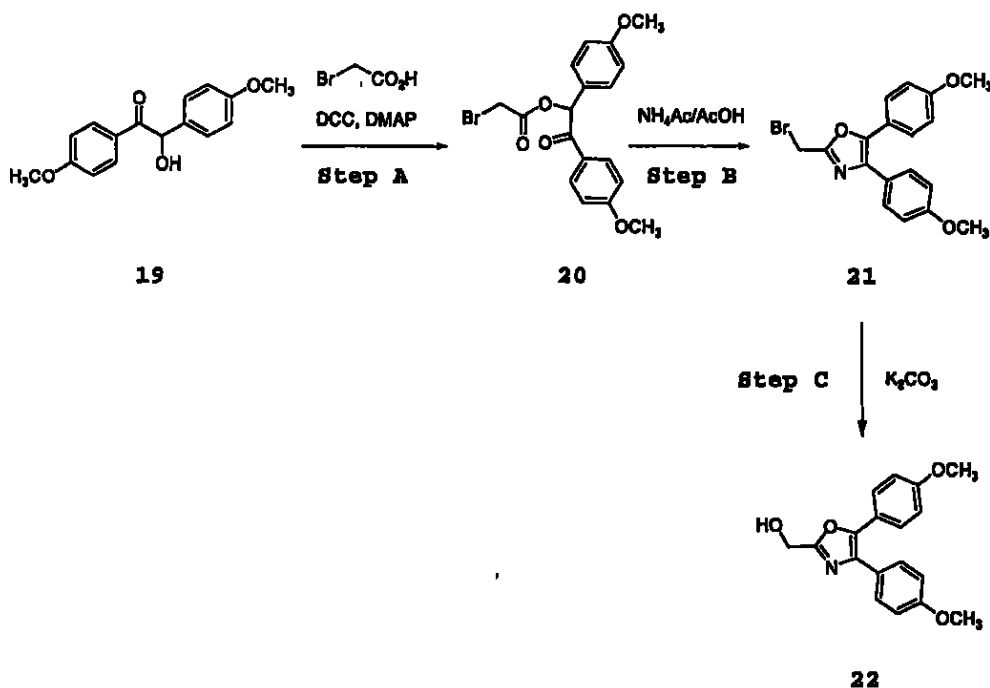


[00110] **Intermediate 18.** (3-Chloro-4-mercapto-phenyl)-acetic acid methyl ester.

[00111] **Step A:** 3-(Chloro-4-hydroxy-phenyl)-acetic acid methyl ester 15 (4.1 g, 21.4 mmol), dimethyl thiocarbamoylchloride (3.2 g, 25.6 mmol), Et_3N (5.9 mL, 42.8 mmol) and DMAP (261 mg, 2.14 mmol) were dissolved in dry dioxane (30 mL) and heated to reflux for 16 h under nitrogen. The reaction mixture was cooled to rt, diluted with $EtOAc$ and washed with H_2O (3x50 mL). The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to afford 16 (5.2 g, 18.1 mmol, 85%) as a colourless oil.

[00112] **Step B:** (3-Chloro-4-dimethylthiocarbamoyloxy-phenyl)-acetic acid methyl ester 16 (5.2 g, 18.1 mmol) was transferred to a 250 mL three-necked round bottom flask equipped with a thermometer. Tetradecane (45 mL) was added and the mixture was heated to reflux (250 °C) overnight. After cooling to rt the solvent was decanted, the remaining oil was washed several times with hexanes and purified by chromatography (silica, Hex/EtOAc gradient) to afford 17 (3.1 g, 10.8 mmol, 60%) as a brown oil.

[00113] **Step C:** (3-Chloro-4-dimethylcarbamoylsulfanyl-phenyl)-acetic acid methyl ester 17 (3.1 g, 10.8 mmol) was dissolved in 0.5 M NaOMe solution. The mixture was heated to reflux for 4h, then acidified with 1 M HCl. The organic solvent was evaporated, the remainder was extracted into EtOAc (50 mL) and washed with H₂O (2x50 mL). The organic layer was dried (MgSO₄), filtered, concentrated and purified (silica, hexanes/EtOAc gradient) to afford 18 (1.5 g, 6.9 mmol, 64%) as a pale yellow oil: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.30-7.26 (m, 2H), 7.06-7.03 (m, 1H) 3.87 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.55 (s, 2H). MS calcd. for C₉H₁₀ClO₂S (M+H⁺) 217.0, found 217.3.

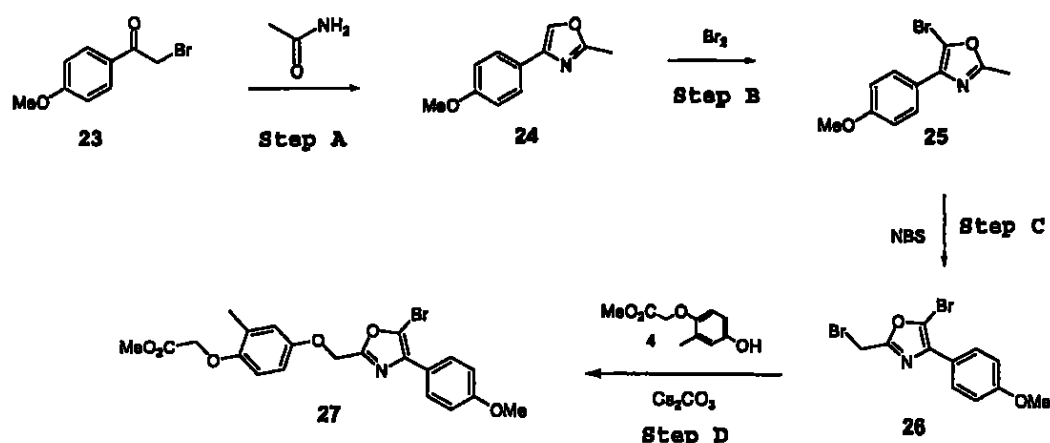


[00114] **Intermediate 22. 2-Hydroxymethyl-4,5-bis-(4-methoxy-phenyl)-oxazole.**

[00115] **Step A:** A mixture of anisoin 19 (1.00 g, 3.49 mmol), bromoacetic acid (0.53 g, 3.84 mmol), 1,3-dicyclohexycarbodiimide (0.88 g, 4.23 mmol), DMAP (21.5 mg, 0.17 mmol) and CH₂Cl₂ (25 mL) was stirred at room temperature under an atmosphere of N₂. After 17 h, the mixture was filtered and concentrated to leave an oil, which was purified by flash chromatography. Elution with a mixture of hexane and ethyl acetate (10:1) afforded bromo-acetic acid 1,2-bis-(4-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl ester 20 (1.02 g, 2.59 mmol, 74%) as a slightly yellow solid: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90-6.84 (m, 5H), 4.03-3.96 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

[00116] **Step B:** A solution of bromo-acetic acid 1,2-bis-(4-methoxy-phenyl)-2-oxo-ethyl ester 20 (393.0 mg, 1.00 mmol) and NH₄OAc (384.0 mg, 5.0 mmol) in AcOH (6 mL) was heated at reflux for 1.5 h. Then the mixture was poured onto H₂O and extracted with CH₂Cl₂ to leave an oil. Flash chromatography using a mixture of hexane and ethyl acetate (10:1) as eluent afforded 21 (283.0 mg, 0.76 mmol, 76%) as a white solid: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.58-7.50 (m, 4H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 5.22 (s, 2H), 3.83 (s, 6H).

[00117] **Step C:** A mixture of intermediate 21 (75.0 mg, 0.20 mmol), potassium carbonate (110.4 mg, 0.80 mmol) and CH₃CN (5 mL) was heated at reflux for 2 h. The mixture was poured onto H₂O, EtOAc (50 mL) was added. The organic layer was dried and filtered. The solvent was removed in vacuo to afford 2-hydroxymethyl-4,5-bis-(4-methoxy-phenyl)-oxazole 22 (50.0 mg, 0.16 mmol, 80%) as a white solid. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.77 (s, 6H). MS calcd. for C₁₈H₁₈NO₄ (M+H⁺) 312.12, found 312.10.



[00118] **Intermediate 27:** {4-[5-bromo-4-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-2-ylmethoxy]-2-methyl-phenoxy}-acetic acid methyl ester.

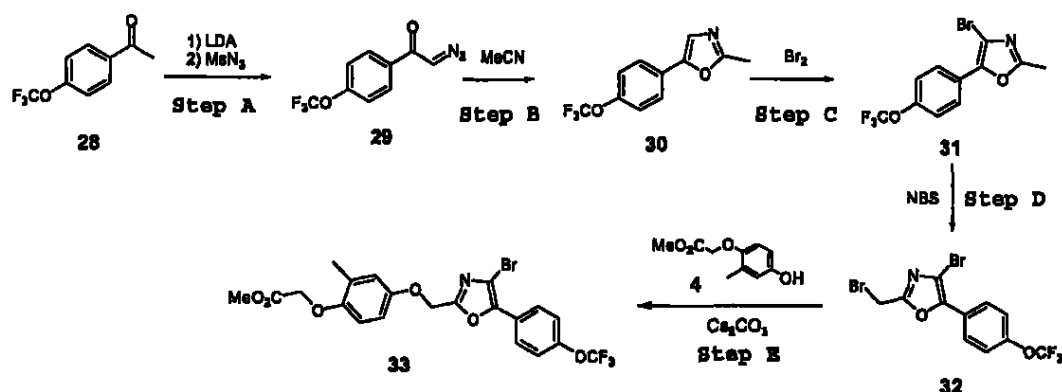
[00119] **Step A:** 2-Bromo-4'-methoxyacetophenone 23 (20.0 g, 87.3 mmol) and acetamide (15.5 g, 262.0 mmol) were heated to 150 °C for 2 hours. The mixture was cooled to rt, diluted with EtOAc and washed with saturated Na₂CO₃ and brine. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated to give crude product, which was purified by silica gel chromatography (EtOAc/hexane gradient) to give 4-(4-methoxy-phenyl)-2-methyl-oxazole 24 (10.3 g, 62 %) as a white solid: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.65 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). MS calcd. for C₁₁H₁₂NO₂ (M+H⁺) 190.2, found 190.1.

[00120] **Step B:** 4-(4-Methoxy-phenyl)-2-methyl-oxazole 24 (212 mg, 1.12 mmol) was dissolved in carbon tetrachloride (10 mL), then bromine (63.3 μL, 1.23 mmol) was added and the mixture was stirred at rt for 30 min. The solid was collected by filtration, then dissolved in EtOAc (50 mL) and washed with saturated NaHCO₃ (20 mL) and brine (10 mL). The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated to give 5-bromo-4-(4-methoxy-phenyl)-2-methyl-oxazole 25 as a white solid (240 mg, 80%): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.78 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). MS calcd. for C₁₁H₁₁BrNO₂ (M+H⁺) 269.1, found 269.0.

[00121] **Step C:** N-bromosuccinimide (4.89 g, 27.5 mmol) was added to a solution of 5-bromo-4-(4-methoxy-phenyl)-2-methyl-oxazole 25 (6.7 g, 25.0 mmol) in carbon tetrachloride (250 mL). The above solution was stirred at room temperature for 15 hours.

Then the mixture was washed with saturated Na_2CO_3 and brine. The organic layer was dried (MgSO_4), filtered and concentrated to give crude product, which was purified by silic gel chromatography with hexane/ether (gradient) to give 5-bromo-2-bromomethyl-4-(4-methoxy-phenyl)-oxazole 26 (3.3 g, 38 %) as a white solid: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.85 (s, 3H). MS calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 348.0, found 347.9.

[00122] **Step D:** A mixture of 5-bromo-2-bromomethyl-4-(4-methoxy-phenyl)-oxazole (2.75 g, 7.92 mmol) 26, (4-hydroxy-2-methyl-phenoxy)-acetic acid methyl ester 4 (1.24 g, 6.34 mmol) and Cs_2CO_3 (3.01 g, 9.48 mmol) in MeCN (200mL) was stirred at rt for 1 h. The mixture was filtered, then concentrated to give crude product, which was purified by silic gel chromatography with EtOAc/hexane (gradient) to give {4-[5-bromo-4-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-2-ylmethoxy]-2-methyl-phenoxy}-acetic acid methyl ester 27 (2.51 g, 86 %) as a solid: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.81 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). MS calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrNO}_6$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 463.3, found 463.0.



[00123] **Intermediate 33:** {4-[4-bromo-5-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-oxazol-2-ylmethoxy]-2-methyl-phenoxy}-acetic acid methyl ester.

[00124] **Step A:** 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane (8.93 g, 55.35 mmol) was dissolved in dry THF (50 mL) in a flame dried three-necked flask, and cooled to 0°C . *n*-Butyl lithium (2.5 M in hexanes, 21.55 mL, 53.88 mmol) was added dropwise. After stirring the resulting solution for 10 min at 0°C , it was cooled to -78°C . 4'-(trifluoromethoxy)acetophenone 28 (10.0 g, 48.98 mmol) dissolved in dry THF (64 mL) was

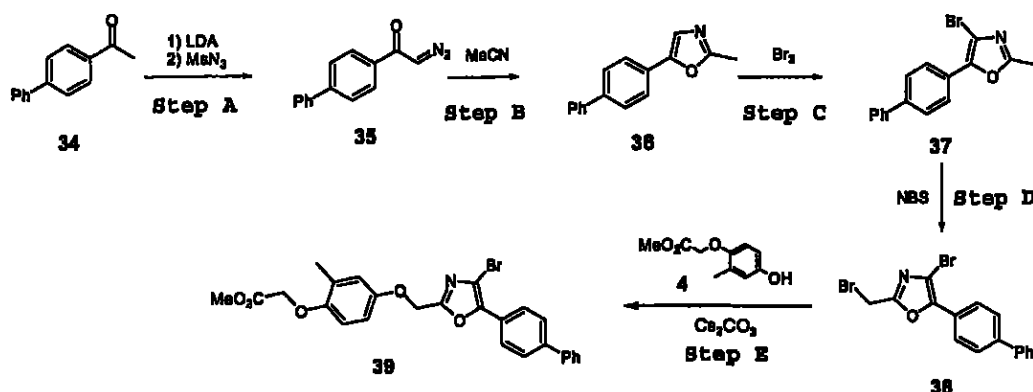
added dropwise over 30 min. The reaction was kept stirring for 45 min at -78°C . 2,2,2-trifluoroethyltrifluoroacetate (11.43 g, 58.78 mmol) was added rapidly. After 20 min, the reaction was poured into a separation funnel containing 200 mL of 5% HCl and extracted with 250 mL diethyl ether. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated. The residue was dissolved in acetonitrile (50 mL), then water (0.88 mL, 48.98 mmol) and triethylamine (7.43 g, 73.47 mmol) were added. Freshly prepared methanesulfonyl azide (8.98 g, 73.47 mmol) in a solution of acetonitrile (16 mL) was added over 30 min at room temperature. [Methanesulfonyl azide was prepared from the following procedure: methanesulfonyl chloride (8.85 g, 73.47 mmol) was dissolved in acetone (50 mL). Sodium azide (7.56 g, 116.0 mmol) was then added over 30 min. The reaction was stirred for 1.5 h at rt, then it was filtered, and washed with acetone. The mixture was concentrated to give crude product.] The reaction was kept stirring for 1 h, then concentrated. The residue was diluted with diethyl ether (200 mL), washed with 10% NaOH three times, and then with brine. It was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to give crude product, which was purified by silica gel chromatography (ether/hexane, gradient) to give 2-diazo-4'-trifluoromethoxyacetophenone (29) (7.93 g, 70 %) as a yellow solid: ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.82 (d, J =8.8 Hz, 2H), 7.29 (d, J =8.8 Hz, 2H), 5.89 (s, 1H). MS calcd. for $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ (M^+) 230.0, found 203.0 ($\text{M}+\text{H}^+-\text{N}_2$).

[00125] **Step B:** Aluminum chloride (19.6 g, 146.78 mmol) was carefully added in portions into anhydrous acetonitrile (200 mL). 2-Diazo-4'-trifluoromethoxyacetophenone 29 (16.89 g, 73.39 mmol) dissolved in anhydrous acetonitrile (200 mL) was added by syringe dropwise over 30 min at rt with an outlet to release generated nitrogen. The reaction was stirred for 45 min, then it was poured into diethyl ether (500 mL). The solution was carefully quenched with 0.2 N HCl. Then it was basified with 1 N NaOH to pH = 9-10. The organic layer was separated. The aqueous layer was extracted twice with diethyl ether. The combined organic layers were washed with water and brine, dried (MgSO_4), filtered, and concentrated to give crude product, which was purified by silica gel chromatography (ether/hexane gradient) to give 2-methyl-5-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-oxazole 30 (14.0 g, 78 %) as an oil: ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.56 (d, J =8.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J =8.8 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 2.46 (s, 3H). MS calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 244.1, found 244.0.

[00126] **Step C:** 2-Methyl-5-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-oxazole 30 (3.07 g, 12.62 mmol) was dissolved in chloroform (100 mL), then bromine (648.7 μ L, 12.62 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred at rt for 15 h. The solution was diluted with CH_2Cl_2 (100 mL) and washed with saturated NaHCO_3 (150 mL) and brine (130 mL). The organic layer was dried (MgSO_4), filtered and concentrated to give crude product, which was purified by silic gel chromatography with ether/hexane (gradient) to give 4-bromo-2-methyl-5-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-oxazole 31 as an oil (2.0 g, 49.4%): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.86 (d, 2H, J =8.6 Hz), 7.22 (d, 2H, J =8.6 Hz), 2.47 (s, 3H). MS calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrF}_3\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 321.9, found 321.9.

[00127] **Step D:** N-bromosuccinimide (4.89 g, 27.5 mmol) was added to a solution of 4-bromo-2-methyl-5-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-oxazole 31 (2.0 g, 6.25 mmol) in carbon tetrachloride (40 mL). The above solution was stirred at 75°C for 20 h. The solution was diluted with CH_2Cl_2 (100 mL) and washed with saturated aqueous Na_2CO_3 and brine. The organic layer was dried (MgSO_4), filtered and concentrated to give crude product, which was purified by silic gel chromatography with hexane/ether (gradient) to give 4-bromo-2-bromomethyl-5-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-oxazole 32 (1.64 g, 66.0 %) as a white solid: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.91 (d, 2H, J =8.6 Hz), 7.25 (d, 2H, J =8.6 Hz), 4.41 (s, 3H). MS calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Br}_2\text{F}_3\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 399.9, found 399.8.

[00128] **Step E:** A mixture of 4-bromo-2-bromomethyl-5-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-oxazole 32 (895 mg, 2.232 mmol), (4-hydroxy-2-methyl-phenoxy)-acetic acid methyl ester 4 (482 mg, 2.455 mmol) and Cs_2CO_3 (836 mg, 2.567 mmol) in MeCN (50 mL) was stirred at rt for 3 h. The mixture was filtered, then concentrated to give crude product, which was purified by silic gel chromatography with EtOAc/hexane (gradient) to give {4-[4-bromo-5-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-oxazol-2-ylmethoxy]-2-methyl-phenoxy}-acetic acid methyl ester 33 (926 mg, 80.0 %) as a solid: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.89 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J =8.4 Hz, 2H), 6.79 (d, J =3.2 Hz, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). MS calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{BrF}_3\text{NO}_6$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 516.0, found 516.9.



[00129] **Intermediate 39:** [4-(5-Biphenyl-4-yl-4-bromo-oxazol-2-ylmethoxy)-2-methyl-phenoxy]-acetic acid methyl ester.

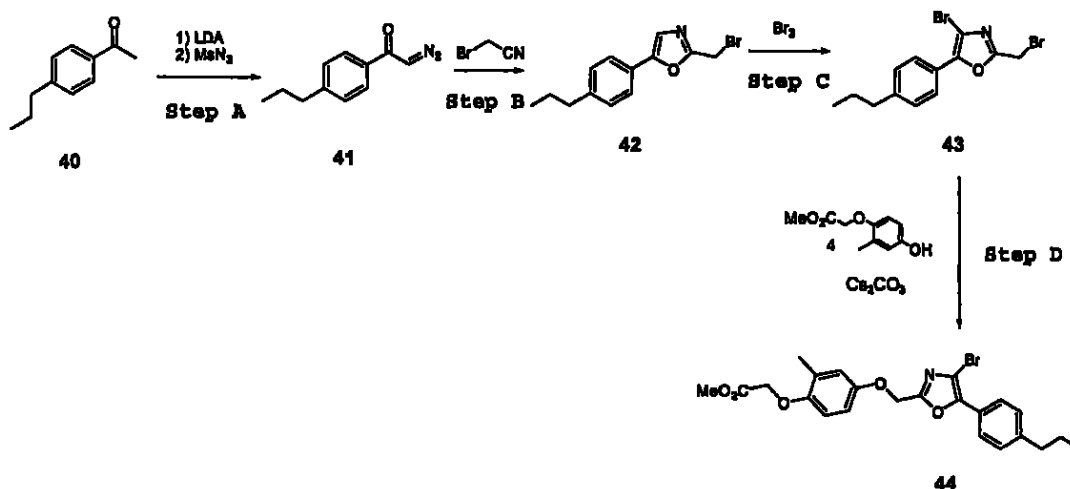
[00130] **Step A:** Following the procedure of Intermediate 33, step A, except substituting 4'-phenylacetophenone 34 for 4'-(trifluoromethoxy)acetophenone 28 in step A, 1-biphenyl-4-yl-2-diazo-ethanone 35 (7.20 g, 43%) was obtained as a yellow solid: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.35-7.24 (m, 3H), 5.81 (s, 1H). MS calcd. for C₁₄H₁₁N₂O (M⁺) 223.0, found 195.0 (M+H⁺-N₂).

[00131] **Step B:** Following the procedure of Intermediate 33, step B, 5-biphenyl-4-yl-2-methyl-oxazole 36 (6.05 g, 80%) was obtained as a white solid: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.70-7.61 (m, 6H), 7.48-7.36 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 2.58 (s, 3H). MS calcd. for C₁₆H₁₄NO (M+H⁺) 236.1, found 236.0.

[00132] **Step C:** Following the procedure of Intermediate 33, step C, 5-biphenyl-4-yl-4-bromo-2-methyl-oxazole 37 (1.45 g, 54%) was obtained as a light yellow solid: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30-7.17 (m, 3H), 2.36 (s, 3H). MS calcd. for C₁₆H₁₃BrNO (M+H⁺) 314.0, found 313.9.

[00133] **Step D:** Following the procedure of Intermediate 33, step D, 5-biphenyl-4-yl-4-bromo-2-bromomethyl-oxazole 38 (1.36 g, 79%) was obtained as a light yellow solid: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.42-7.32 (m, 3H), 4.43 (s, 3H). MS calcd. for C₁₆H₁₂Br₂NO (M+H⁺) 391.9, found 391.9.

[00134] **Step E:** Following the procedure of Intermediate 33, step E, [4-(5-Biphenyl-4-yl-4-bromo-oxazol-2-ylmethoxy)-2-methyl-phenoxy]-acetic acid methyl ester 39 (492 mg, 36%) was obtained as a light yellow solid: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.68-7.56 (m, 3H), 7.08 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.00-6.85 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). MS calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{BrNO}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 508.1, found 508.0.



[00135] **Intermediate 44:** {4-[4-Bromo-5-(4-propyl-phenyl)-oxazol-2-ylmethoxy]-2-methyl-phenoxy}-acetic acid methyl ester.

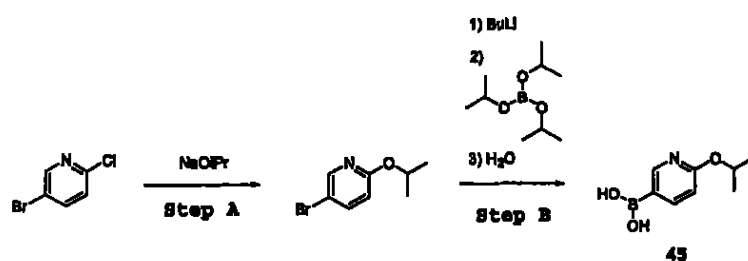
[00136] **Step A:** Following the procedure of Intermediate 33, step A, except substituting 4'-propylacetophenone 40 for 4'-(trifluoromethoxy)acetophenone 28 in step A, 2-diazo-4'-propylacetophenone 41 (16.2 g, 93 %) was obtained as a yellow solid: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.62 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, J =8.4 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 2.56 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 1.62-1.54 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 189.0, found 161.1 ($\text{M}-\text{N}_2+\text{H}^+$).

[00137] **Step B:** Following the procedure of Intermediate 33, step B, except substituting bromoacetonitrile for acetonitrile. 2-Bromomethyl-5-(4-propyl-phenyl)-oxazole 42 (5.3 g, 72 %) was obtained as a white solid: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.34 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.02 (d, J =8.4 Hz, 2H), 4.44-4.30 (m, 2H), 2.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.47-1.38 (m, 2H), 0.72 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrNO}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 280.0, found 280.0.

[00138] Step C: Following the procedure of Intermediate 33, step C, 4-Bromo-2-bromomethyl-5-(4-propyl-phenyl)-oxazole 43 (2.7 g, 53 %) was obtained as a light yellow solid. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.85 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J =8.0 Hz, 2H), 4.63-4.48 (m, 2H), 2.63 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 357.9, found 357.9.

[00139] Step D: Following the procedure of Intermediate 33, step E, {4-[4-Bromo-5-(4-propyl-phenyl)-oxazol-2-ylmethoxy]-2-methyl-phenoxy}-acetic acid methyl ester 44 (1.4 g, 100 %) was obtained as a light yellow solid: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.71 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, J =8.4 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.70-6.61 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H), 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{BrNO}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 474.1, found 474.0.

[00140] Intermediate 45: 2-Isopropoxy-5-pyridineboronic acid.

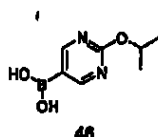


[00141] Step A: NaH (5.2 g, 130 mmol) was suspended in isopropanol (50 mL). The mixture was stirred for 30 min at 60°C. After the gas evolution ceased, 2-chloro-5-bromopyridine (10.0 g, 52 mmol) dissolved in isopropanol (100 mL) was added and the mixture was heated to reflux for 24 h. The solvent was removed in vacuo, and the remainder was taken up in H₂O and extracted with EtOAc. The organic layer was separated and dried over MgSO₄, filtered and concentrated to afford 2-isopropoxy-5-bromo-pyridine (8.4 g, 39 mmol, 75%) as a light brown oil: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ = 8.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 2.5 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.17 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 6H). MS calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrNO}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 216.0, found 215.9.

[00142] Step B: 2-Isopropoxy-5-bromo-pyridine (0.65 g, 3 mmol) was dissolved in dry ether (10 mL) and cooled to -78°C under argon. Butyl lithium (1.6 M in hexane, 2.81

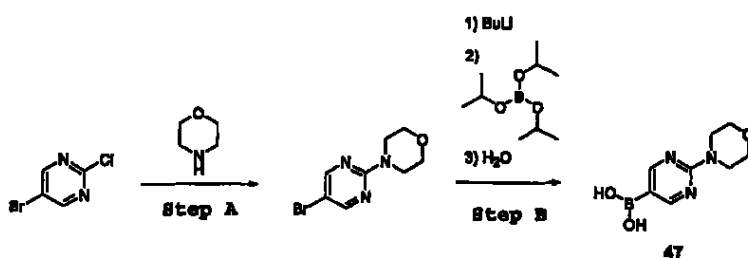
mL, 4.5 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred at -78°C for 2h. Then triisopropyl borate (1.72 mL, 7.5 mmol) was added quickly and the mixture was stirred for another 2 h at -78°C . The mixture was allowed to warm to rt, quenched with H_2O (20 mL) and stirred overnight at rt. The ether was removed in vacuo, the aqueous layer was adjusted to pH 10 (with 2 M NaOH) and washed with ether. Then the aqueous layer was adjusted to pH 3 (with 48% aq. HBr) and extracted with EtOAc three times. The organic layer was separated and dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to afford 2-isopropoxy-5-pyridineboronic acid **45** (0.42 g, 2.3 mmol, 77%) as a colourless glass: MS calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{BNO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 182.1, found 182.1.

[00143] **Intermediate 46. 2-Isopropoxy-5-pyrimidineboronic acid.**



[00144] Following the procedure of Intermediate 45, except substituting 2-chloro-5-bromopyrimidine for 2-chloro-5-bromopyridine in Step A, the title compound was prepared as a white solid (0.15 g, 0.8 mmol, 27%): MS calcd. for $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{BN}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 183.1, found 183.1

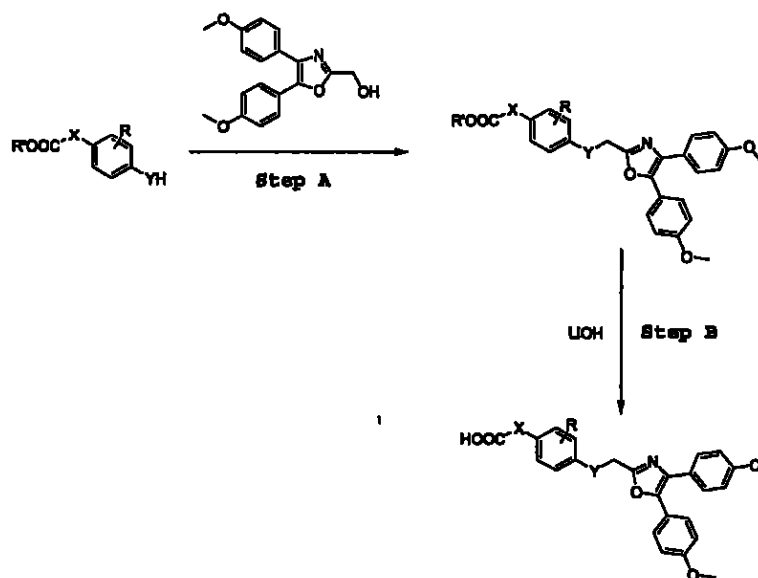
[00145] **Intermediate 47: 2-Morpholino-5-pyrimidineboronic acid.**



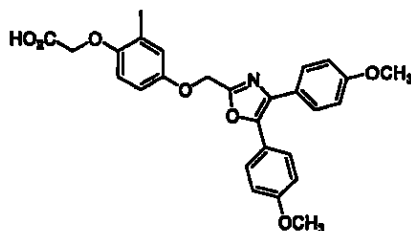
[00146] **Step A:** Morpholine (5.4 mL, 62.4 mmol) was dissolved in MeCN (250 mL). K_2CO_3 (8.6 g, 62.4 mmol) was added and the mixture was stirred at rt for 1h. Then 2-chloro-5-bromo-pyrimidine (10.0 g, 52 mmol) was added and the mixture was heated to reflux for 5 h. The solvent was partially removed in vacuo and the remainder was taken up in

H₂O and extracted with EtOAc. The organic layer was separated and dried over MgSO₄, filtered and concentrated to afford 2-isopropoxy-5-bromo-pyrimidine (10.1 g, 41.1 mmol, 80%) as a light brown oil: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 8.24 (s, 2H), 3.69 (m, 8H). MS calcd. for C₈H₁₁BrN₃O (M+H⁺) 244.0, found 243.9.

[00147] **Step B:** Following the procedure of Intermediate 45 Step B, except substituting 2-isopropoxy-5-bromo-pyrimidine for 2-isopropoxy-5-bromo-pyridine, the title compound was prepared as a white solid (0.38 g, 1.8 mmol, 60%): MS calcd. for C₈H₁₃BN₃O₃ (M+H⁺) 210.1, found 210.1.

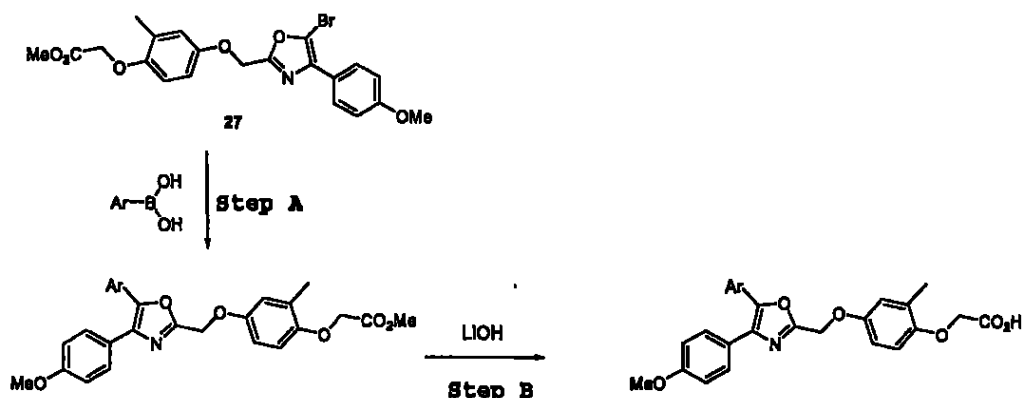


[00148] **Example A1.** {4-[4,5-Bis(4-methoxy-phenyl)-oxazol-2-ylmethoxy]-2-methyl-phenoxy}-acetic acid.

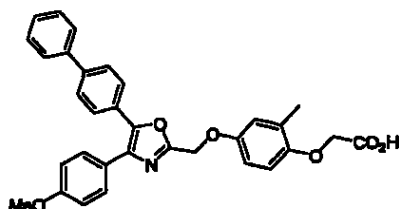


[00149] **Step A:** Intermediate 22 (25 mg, 0.08 mmol), intermediate 4 (18 mg, 0.09 mmol) and triphenylphosphine (30 mg, 0.11 mmol) were dissolved in dry DCM (1 mL) and cooled to 0 °C. After the slow addition of diethyl azodicarboxylate (24 $\square$ L, 0.15 mmol) the solution was stirred at rt overnight. The solvent was removed to afford crude {4-[4,5-Bis-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-2-ylmethoxy]-2-methyl-phenoxy}-acetic acid methyl ester which was used without further purification in step B.

[00150] **Step B:** The crude {4-[4,5-Bis-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-2-ylmethoxy]-2-methyl-phenoxy}-acetic acid methyl ester was dissolved in THF (1 mL), a solution of 1 M LiOH in H₂O (0.2 mL) was added and the mixture was stirred overnight at rt. The mixture was acidified with 1 M HCl (0.25 mL), EtOAc (10 mL) was added and the organic layer washed with H₂O (3x5 mL). The organic layer was dried (MgSO₄), filtered, concentrated and purified on reverse phase HPLC (H₂O/MeCN gradient) to afford the title compound A1 (10.4 mg, 0.022 mmol, 27%) as a white solid: ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 7.40-7.37 (m, 4H), 6.81-6.87 (m, 5H), 6.74-6.66 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). MS calcd. for C₂₇H₂₆NO₇ (M+H⁺) 476.16, found 476.10.

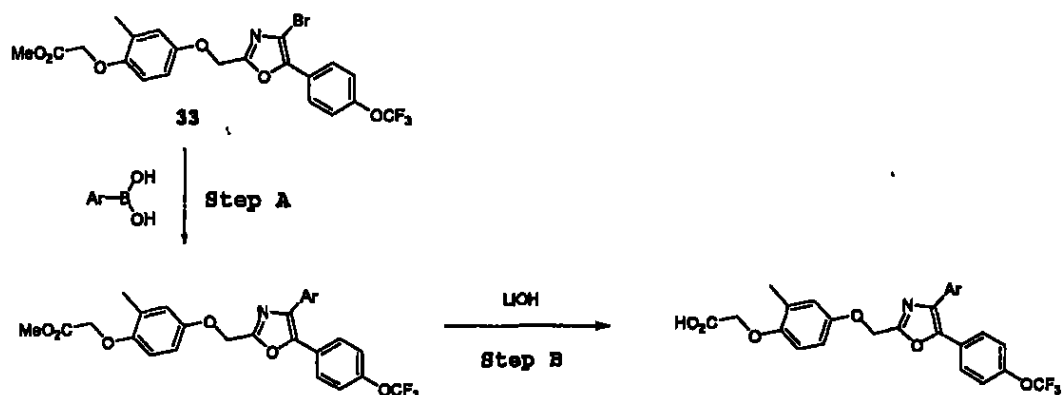


[00151] **Example B1:** {4-[5-Biphenyl-4-yl-4-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-2-ylmethoxy]-2-methyl-phenoxy}-acetic acid.

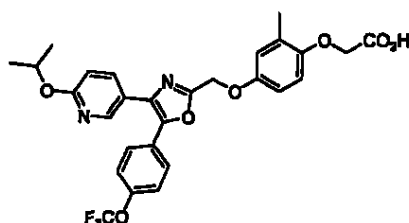


[00152] **Step A:** A mixture of {4-[5-bromo-4-(4-methoxy-phenyl)-oxazol-2-ylmethoxy]-2-methyl-phenoxy}-acetic acid methyl ester **27** (30.0 mg, 0.064 mmol), 4-biphenylboronic acid (25.7 mg, 0.13 mmol), tetrakis (triphenylphosphine) palladium (7.9 mg, 0.006 mmol), potassium carbonate (35.8 mg, 0.26 mmol), 1,4-dioxane (1 mL), EtOH (0.4 mL) and H₂O (0.2 mL) in a sealed vial was heated to 120°C and stirred at this temperature overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature and used in the next step without further purification. MS calcd. for C₃₃H₃₀NO₆ (M+H⁺) 536.2, found 536.2.

[00153] **Step B:** LiOH H₂O (13.6 mg, 0.32 mmol) was added to the reaction mixture from step A. The mixture was stirred at room temperature for 2 h, and then filtered. The filtrate was purified on reverse phase HPLC (H₂O/MeCN gradient) to afford the title compound **B1** (15.0 mg, 0.029 mmol, 45%) as a white solid: ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 7.63-7.57 (m, 6H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93-6.91 (m, 2H), 6.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79-6.69 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS calcd. for C₃₂H₂₈NO₆ (M+H⁺) 522.2, found 522.2.

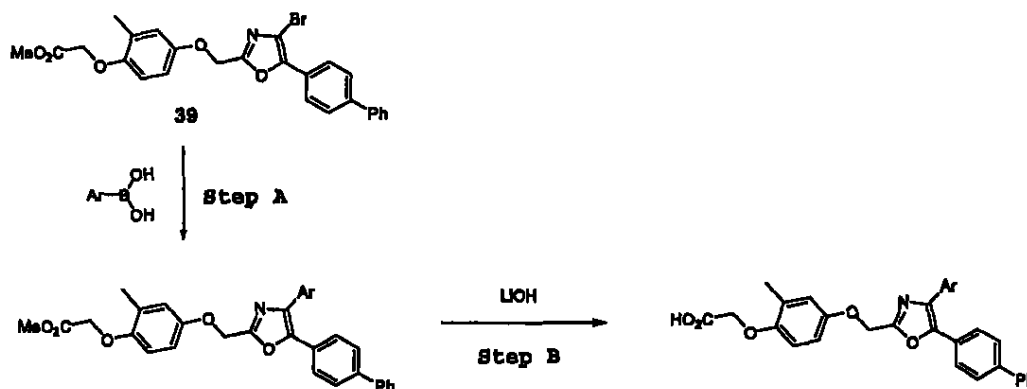


[00154] **Example C1:** {4-[4-(6-Isopropoxy-pyridin-3-yl)-5-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-oxazol-2-ylmethoxy]-2-methyl-phenoxy}-acetic acid.

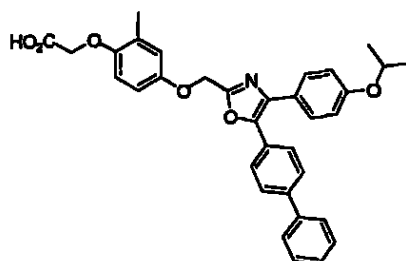


[00155] **Step A:** A mixture of {4-[4-bromo-5-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-oxazol-2-ylmethoxy]-2-methyl-phenoxy}-acetic acid methyl ester **33** (150 mg, 0.29 mmol), 2-isopropoxy-5-pyridineboronic acid **45** (63.1 mg, 0.35 mmol), tetrakis triphenylphosphine palladium (33.5 mg, 0.029 mmol) and potassium carbonate (1 M in H₂O, 1.2 mL, 1.2 mmol) was suspended in 1,4-dioxane (6.0 mL) and EtOH (3.0 mL). The mixture was heated to 120°C in a sealed vial for 10 h, then cooled to room temperature and used in the next step without further purification. MS calcd. for C₂₉H₂₈F₃N₂O₇ (M+H⁺) 573.2, found 573.2.

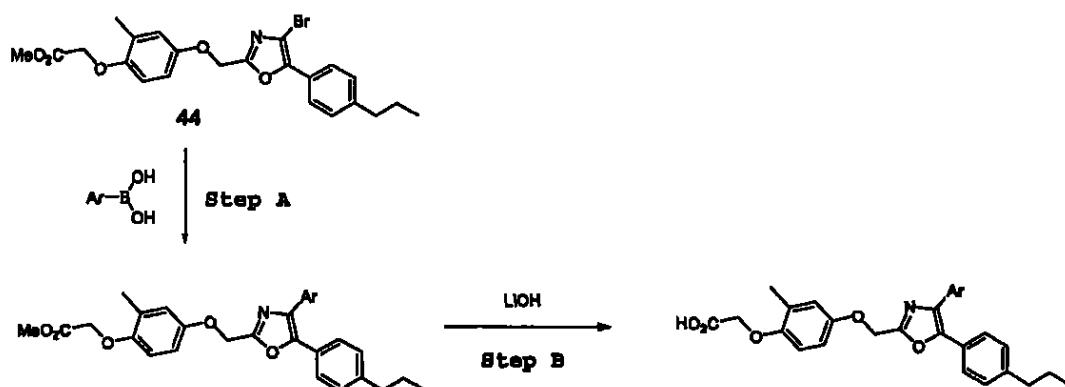
[00156] **Step B:** LiOH.H₂O (61 mg, 1.45 mmol) was added to the reaction mixture from step A. The mixture was stirred at room temperature for 2 h, and then filtered. The filtrate was purified on reverse phase HPLC (H₂O/MeCN gradient) to afford the title compound **C1** as a white solid (83.0 mg, 0.15 mmol, 52%): ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.88-6.77 (m, 3H), 5.28 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS calcd. for C₂₈H₂₆F₃N₂O₇ (M+H⁺) 559.2, found 558.9.



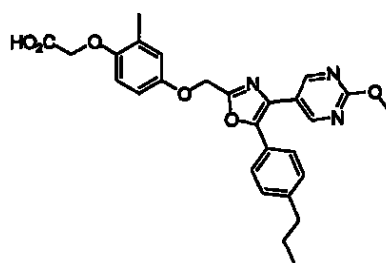
Example D1: {4-[5-Biphenyl-4-yl-4-(4-isopropoxy-phenyl)-oxazol-2-ylmethoxy]-2-methyl-phenoxy}-acetic acid.



[00157] Following the procedure of example C1, except substituting intermediate 39 for intermediate 33, and substituting 4-isopropoxyphenylboronic acid for 2-isopropoxy-5-pyridineboronic acid in step A, the title compound D1 was prepared as a white solid (9.2 mg, 0.17 mmol, 43%): ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 7.59-7.55 (m, 6H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 6.79-6.68 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS calcd. for C₃₄H₃₂NO₆ (M+H⁺) 550.2, found 550.2.



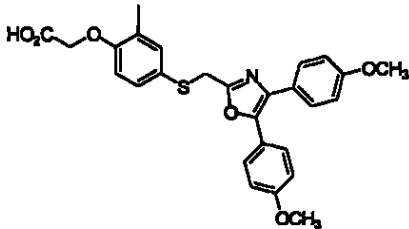
[00158] Example B1: 4-[4-(2-Methoxy-pyrimidin-5-yl)-5-(4-propyl-phenyl)-oxazol-2-ylmethoxy]-2-methyl-phenoxy}-acetic acid.



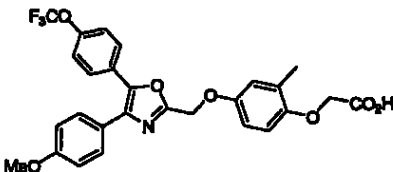
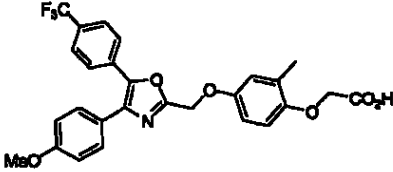
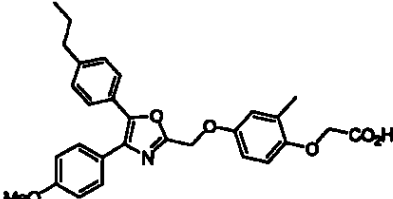
[00159] Following the procedure of Example D1, except substituting intermediate 44 for intermediate 33, and 2-methoxypyrimidine-5-boronic acid for 2-isopropoxy-5-pyridineboronic acid in step A, the title compound E1 was prepared as a white solid (8.6 mg, 0.018 mmol, 55%): ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.66 (s, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.67 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.61-1.55 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS calcd. for C₂₇H₂₈N₃O₆ (M+H⁺) 490.2, found 490.2.

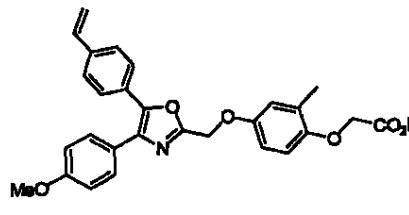
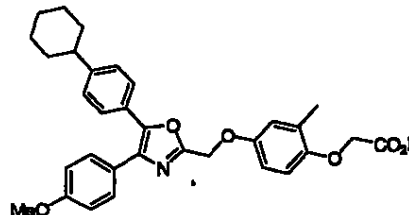
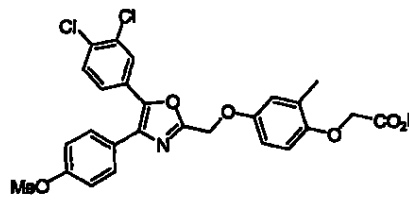
[00160] By repeating the procedures described in the above examples, using appropriate starting materials, the following compounds of Formula I, as identified in Table 1, are obtained.

Table 1

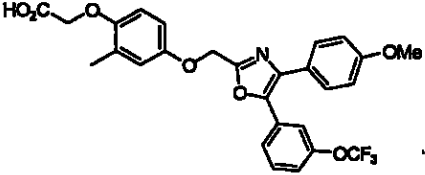
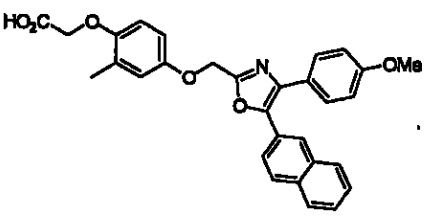
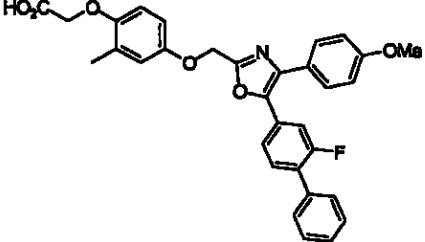
Compound Number	Compound Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
A2		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.86-6.81 (m, 4H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.73 (s, 6H), 2.01 (s, 3H). MS calcd. for C ₂₇ H ₂₆ NO ₆ S (M+H ⁺) 492.14, found 492.10.

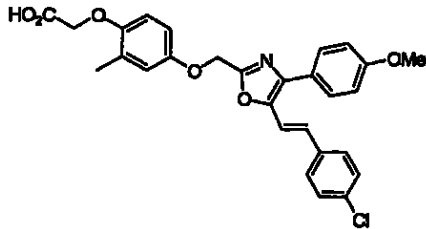
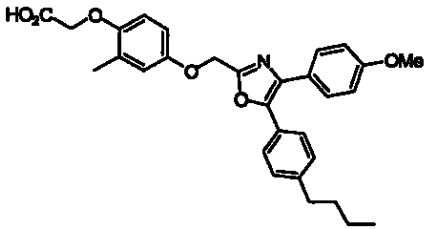
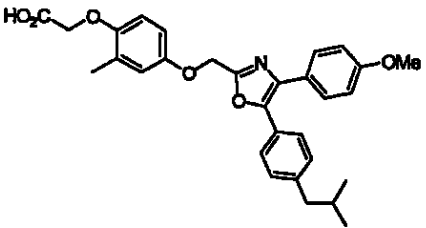
Compound Number	Compound Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) and/or MS (m/z)
A3		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 2.0 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79-6.85 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.52 (s, 2H). MS calcd. for C ₂₆ H ₂₃ ClNO ₅ S (M+H ⁺) 496.09, found 496.00
B2		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.49(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79-6.69 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.16 (s, 3H) MS calcd. for C ₂₆ H ₂₃ ClNO ₆ (M+H ⁺) 480.1, found 480.1
B3		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8.94(s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.80-7.63 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.83-6.70 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS calcd. for C ₂₉ H ₂₅ N ₂ O ₆ (M+H ⁺) 497.2, found 497.2.

Compound Number	Compound Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) and/or MS (m/z)
B4		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79-6.68 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS calcd. for C ₂₇ H ₂₃ F ₃ NO ₇ (M+H ⁺) 530.1, found 530.0.
B5		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.67-7.59(m, 4H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79-6.69 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.17 (s, 3H) MS calcd. for C ₂₇ H ₂₃ F ₃ NO ₆ (M+H ⁺) 514.1, found 514.1.
B6		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.41-7.35 (m, 4H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.76-6.65 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.59-1.50 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS calcd. for C ₂₉ H ₃₀ NO ₆ (M+H ⁺) 488.2, found 488.2.

Compound Number	Compound Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
B7		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.46-7.37 (m, 6H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 6.78-6.62 (m, 3H), 5.77 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.16 (s, 3H) MS calcd. for C ₂₈ H ₂₆ NO ₆ (M+H ⁺) 472.2, found 472.2
B8		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.44-7.38 (m, 4H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78-6.68 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.77-1.65 (m, 5H), 1.38-1.19 (m, 5H). MS calcd for C ₃₂ H ₃₄ NO ₆ (M+H ⁺) 528.2, found 528.2.
B9		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52-7.40 (m, 4H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80-6.69 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). MS calcd. for C ₂₆ H ₂₂ Cl ₂ NO ₆ (M+H ⁺) 514.1, found 514.1.

Compound Number	Compound Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) and/or MS (m/z)
B10		MS calcd. for C ₂₇ H ₂₃ F ₃ NO ₄ (M+H ⁺) 514.1, found 514.1.
B11		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.75-7.73 (m, 2H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.19 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82-6.70 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS calcd. for C ₂₈ H ₂₄ NO ₇ (M+H ⁺) 486.2, found 486.1.
B12		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8.36-9.34 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77-7.66 (m, 6H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.00-6.90 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.34 (s, 3H) MS calcd for C ₃₃ H ₂₇ N ₂ O ₇ (M+H ⁺) 563.2, found 563.2.

Compound Number	Compound Structure	Physical Data ¹ H-NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) and/or MS (m/z)
B13		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.49-7.38 (m, 4H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78-6.67 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). MS calcd for C ₂₇ H ₂₃ F ₃ NO ₇ (M+H ⁺) 530.1, found 530.1.
B14		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8.06 (s, 1H), 7.84-7.79 (m, 3H), 7.59-7.45 (m, 5H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.83-6.71 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS calcd for C ₃₀ H ₂₆ NO ₆ (M+H ⁺) 496.2, found 496.2.
B15		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.51-7.31 (m, 9H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82-6.70 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS calcd. for C ₃₂ H ₂₇ FNO ₆ (M+H ⁺) 540.2, found 540.2

Compound Number	Compound Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) and/or MS (m/z)
B16		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13-7.04 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.77-6.67 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS calcd. for C ₂₈ H ₂₅ ClNO ₆ (M+H ⁺) 506.1, found 506.1.
B17		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.45-7.38 (m, 4H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80-6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.56 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.58-1.22 (m, 4H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS calcd. for C ₃₀ H ₃₂ NO ₆ (M+H ⁺) 502.2, found 502.2.
B18		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.46-7.41 (m, 4H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82-6.72 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.90-1.79 (m, 1H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS calcd. for C ₃₀ H ₃₂ NO ₆ (M+H ⁺) 502.2, found 502.2.

Compound Number	Compound Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) and/or MS (m/z)
B19		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.55-7.44 (m, 6H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.88-6.78 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). MS calcd. for C ₃₀ H ₃₂ NO ₆ (M+H ⁺) 502.2, found 502.2.
B20		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.55-7.49 (m, 4H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.89-6.78 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.26 (d, J = 7.2 Hz, 6H). MS calcd. for C ₂₉ H ₃₀ NO ₆ (M+H ⁺) 488.2, found 488.1.
C2		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 9.09 (s, 1H), 8.92 (s, 2H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.81-6.70 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 2.16 (s, 3H). MS calcd. for C ₂₄ H ₁₉ F ₃ N ₃ O ₆ (M+H ⁺) 502.1, found 502.1.
C3		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8.66 (s, 2H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.66 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). MS calcd. for C ₂₅ H ₂₁ F ₃ N ₃ O ₇ (M+H ⁺) 532.1, found 532.1.

Compound Number	Compound Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) and/or MS (<i>m/z</i>)
C4		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.87-6.77 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.0 Hz, 6H) MS calcd. for C ₂₉ H ₂₇ F ₃ NO ₇ (M+H ⁺) 558.2, found 558.2.
C5		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.62-7.59 (m, 4H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78-6.67 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.63 (bs, 2H), 3.34 (bs, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.64-1.45 (m, 6H) MS calcd. for C ₃₂ H ₃₀ F ₃ N ₂ O ₇ (M+H ⁺) 611.2, found 611.2.
C6		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81-6.68 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). MS calcd. for C ₂₈ H ₂₂ F ₃ N ₂ O ₇ (M+H ⁺) 531.1, found 531.1.

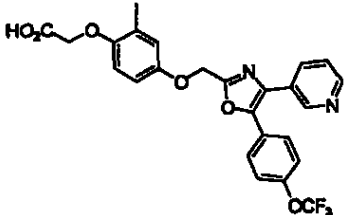
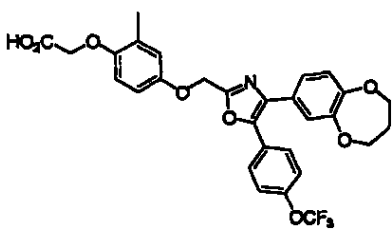
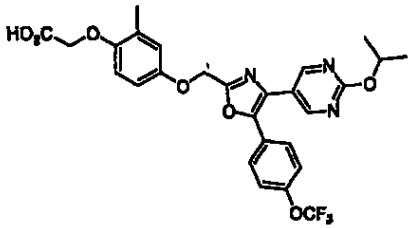
Compound Number	Compound Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) and/or MS (<i>m/z</i>)
C7		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.67 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.87-4.75 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.96-1.58 (m, 8H). MS calcd for C ₃₁ H ₂₉ F ₃ NO ₇ (M+H ⁺) 584.2, found 584.1.
C8		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.86-6.76 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.84-1.78 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS calcd. for C ₂₉ H ₂₇ F ₃ NO ₇ (M+H ⁺) 558.2, found 558.2.
C9		MS calcd. for C ₂₉ H ₂₆ F ₃ N ₂ O ₆ (M+H ⁺) 543.2, found 543.2.

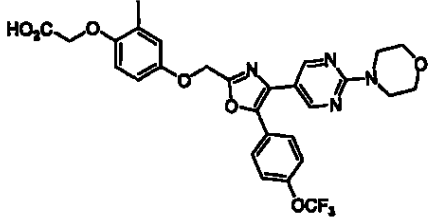
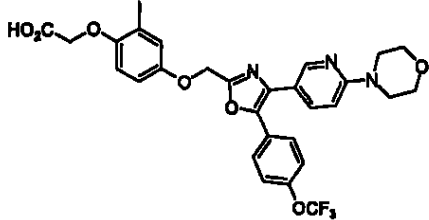
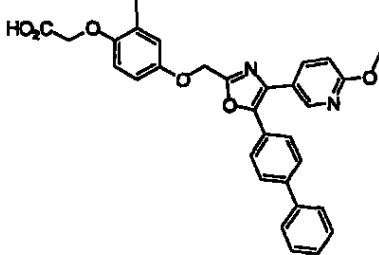
Compound Number	Compound Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) and/or MS (m/z)
C10		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.32-7.23 (m, 4H), 7.07 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.00-6.92 (m, 4H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78-6.67 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.16 (s, 3H). MS calcd. for C ₃₂ H ₂₃ F ₃ NO ₇ (M+H ⁺) 592.2, found 592.1.
C11		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37-7.20 (m, 7H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.67 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 2.16 (s, 3H). MS calcd for C ₃₃ H ₂₇ F ₃ NO ₇ (M+H ⁺) 606.2, found 606.1.
C12		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.97-6.92 (m, 2H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79-6.67 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.20-5.15 (m, 4H), 2.16 (s, 3H). MS calcd for C ₂₈ H ₂₃ F ₃ NO ₈ (M+H ⁺) 558.1, found 558.1.

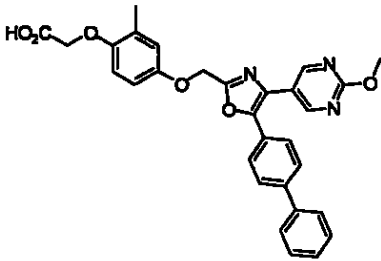
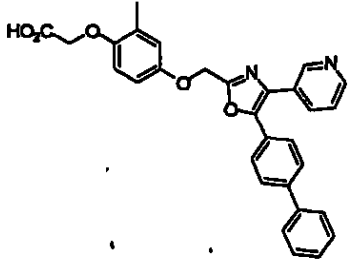
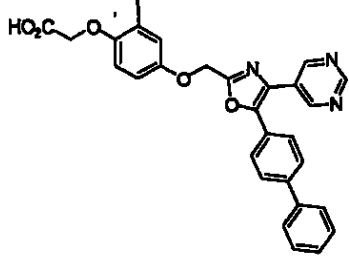
Compound Number	Compound Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) and/or MS (<i>m/z</i>)
C13		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.61-7.58 (m, 4H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.78-6.67 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). MS calcd. for C ₂₉ H ₂₆ F ₃ N ₂ O ₇ (M+H ⁺) 571.2, found 571.1.
C14		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.61-7.57 (m, 4H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78-6.66 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.51-3.43 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.18-1.04 (m, 6H). MS calcd. for C ₃₁ H ₃₀ F ₃ N ₂ O ₇ (M+H ⁺) 599.2, found 599.2.
C15		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.61-7.58 (m, 4H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.78-6.67 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.97-3.84 (m, 1H), 2.86-2.78 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.19-1.09 (m, 6H). MS calcd. for C ₃₁ H ₃₀ F ₃ N ₂ O ₇ (M+H ⁺) 599.2, found 599.2.

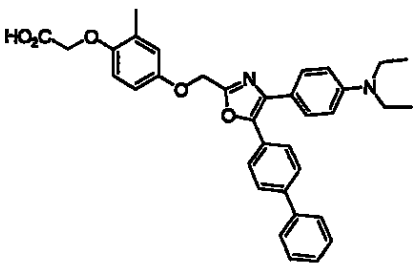
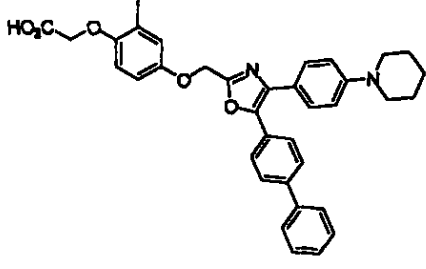
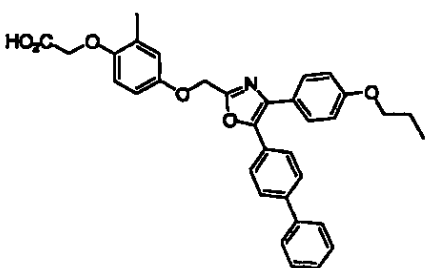
Compound Number	Compound Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) and/or MS (<i>m/z</i>)
C16		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.73-7.68 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.88-6.77 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.56-3.53 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.98-1.75 (m, 6H). MS calcd. for C ₃₁ H ₃₀ F ₃ N ₂ O ₆ (M+H ⁺) 583.2, found 583.2.
C17		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.62-7.57 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 4H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.66 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (s, 3H). MS calcd for C ₃₀ H ₃₀ F ₃ N ₂ O ₆ (M+H ⁺) 571.2, found 571.2.
C18		MS calcd. for C ₃₀ H ₃₀ F ₃ N ₂ O ₆ (M+H ⁺) 571.2, found 571.2
C19		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31-7.17 (m, 4H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.76-6.66 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.24-3.07 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.96-1.93 (m, 4H). MS calcd. for C ₃₀ H ₂₈ F ₃ N ₂ O ₆ (M+H ⁺) 569.2, found 569.2.

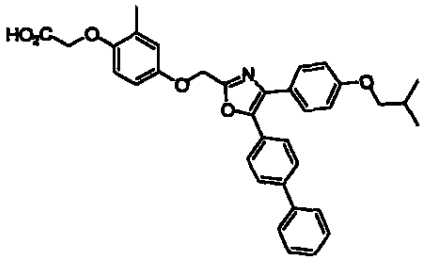
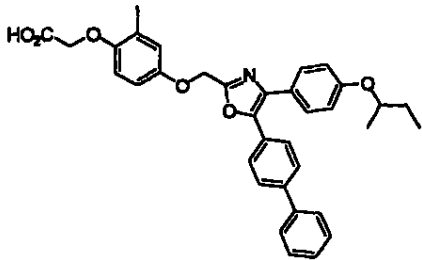
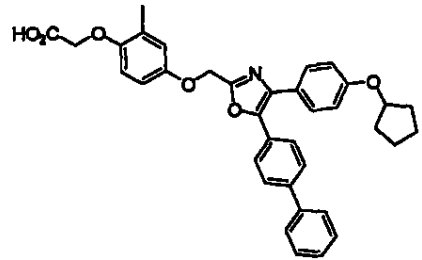
59

Compound Number	Compound Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) and/or MS (m/z)
C20		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8.89 (bs, 1H), 8.69 (bs, 1H), 8.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61-7.52 (m, 3H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.99-6.88 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 2.33 (s, 3H). MS calcd. for C ₂₅ H ₂₀ F ₃ N ₂ O ₆ (M+H ⁺) 501.1, found 501.1
C21		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.59-7.56 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.67 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.15-4.10 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 2H). MS calcd. for C ₂₉ H ₂₅ F ₃ NO ₈ (M+H ⁺) 572.2, found 572.1.
C22		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ = 8.75 (s, 2H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.90-6.68 (m, 3H), 5.32 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.42 (d, J = 6.2 Hz, 6H). MS calcd. for C ₂₇ H ₂₅ F ₃ N ₃ O ₇ (M+H ⁺) 602.1, found 602.1.

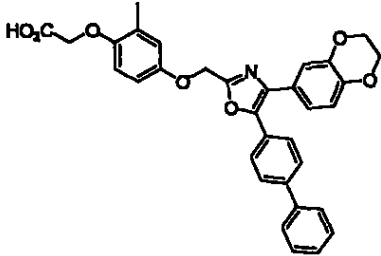
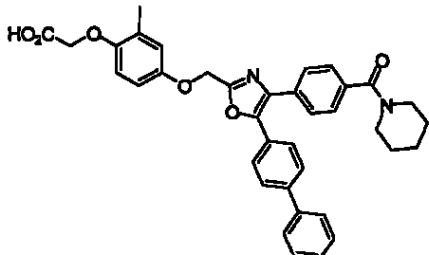
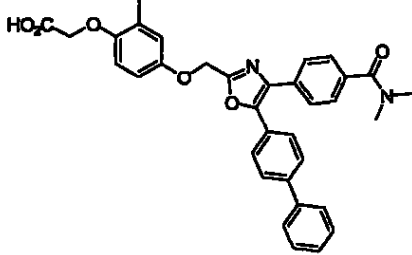
Compound Number	Compound Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) and/or MS (m/z)
C23		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ = 8.33 (s, 2H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.64-6.43 (m, 3H), 4.90 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 2.02 (s, 3H). MS calcd. for C ₂₉ H ₂₇ F ₃ N ₄ O ₇ (M+H ⁺) 587.2, found 587.2
C24		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ = 8.36 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 2.2 Hz, J = 9.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.91-6.68 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.89 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 2.26 (s, 3H). MS calcd. for C ₂₉ H ₂₇ F ₃ N ₃ O ₇ (M+H ⁺) 586.2, found 586.3.
D2		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8.32 (bs, 1H), 7.84 (dd, J = 8.8 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 6H), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.84-6.67 (m, 4H), 5.10 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS calcd. for C ₃₁ H ₂₇ N ₂ O ₆ (M+H ⁺) 523.2, found 523.2

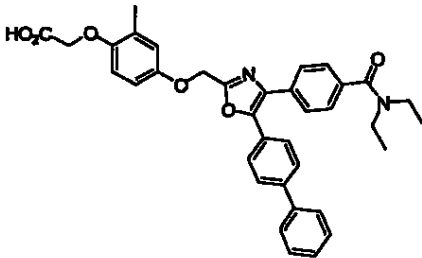
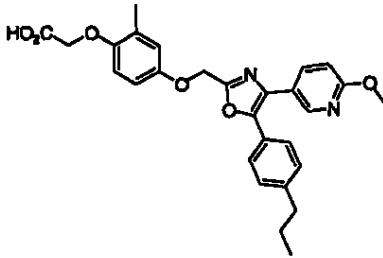
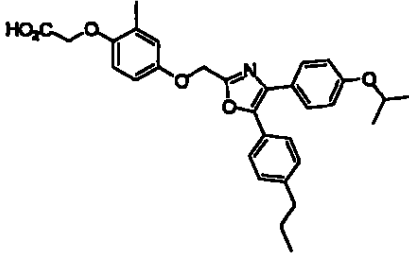
Compound Number	Compound Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) and/or MS (m/z)
D3		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8.74 (s, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.83-6.71 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). MS calcd for C ₃₀ H ₂₈ N ₃ O ₆ (M+H ⁺) 524.2, found 524.2.
D4		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8.89 (bs, 1H), 8.64 (bs, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80-7.56 (m, 7H), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.91-6.79 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.24 (s, 3H). MS calcd. for C ₃₀ H ₂₈ N ₃ O ₆ (M+H ⁺) 493.2, found 493.0.
D5		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 9.08 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 7.72-7.31 (m, 9H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80-6.70 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 2.17 (s, 3H). MS calcd. for C ₃₆ H ₃₃ N ₂ O ₇ (M+H ⁺) 494.2, found 494.1.

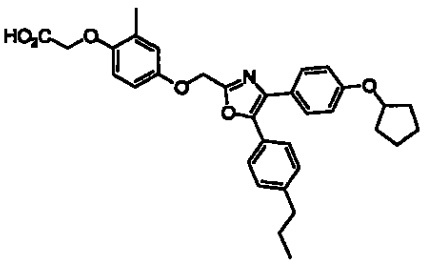
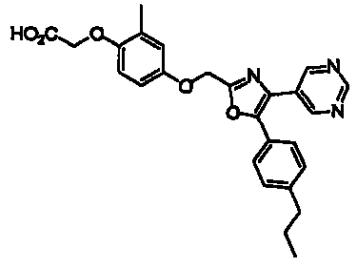
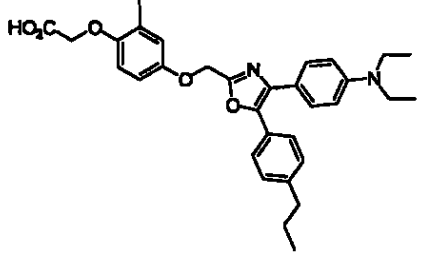
Compound Number	Compound Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
D6		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.63-7.56 (m, 6H), 7.38-7.26 (m, 5H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79-6.67 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.56 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 6H). MS calcd. for C ₃₃ H ₃₃ N ₂ O ₃ (M+H ⁺) 563.3, found 563.3.
D7		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.62-7.55 (m, 6H), 7.42-7.26 (m, 5H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79-6.68 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.47-3.45 (s, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.90-1.66 (s, 6H). MS calcd. for C ₃₆ H ₃₃ N ₂ O ₃ (M+H ⁺) 575.3, found 575.2.
D8		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.64-7.57 (m, 6H), 7.48-7.29 (m, 5H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81-6.70 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.90 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.77-1.68 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS calcd. for C ₃₄ H ₃₂ NO ₆ (M+H ⁺) 550.2, found 550.2.

Compound Number	Compound Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) and/or MS (m/z)
D9		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.63-7.57 (m, 6H), 7.49-7.27 (m, 5H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81-6.70 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.71 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.04-1.94 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 6H). MS calcd. for C ₃₃ H ₃₄ NO ₆ (M+H ⁺) 564.2, found 564.2.
D10		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.64-7.58 (m, 6H), 7.48-7.27 (m, 5H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81-6.70 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.38-4.30 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS calcd. for C ₃₃ H ₃₄ NO ₆ (M+H ⁺) 564.2, found 564.2.
D11		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.66-7.58 (m, 6H), 7.47-7.27 (m, 5H), 6.88-6.86 (m, 3H), 6.81-6.70 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.89-1.57 (m, 8H). MS calcd. for C ₃₆ H ₃₄ NO ₆ (M+H ⁺) 576.2, found 576.2.

67
64

Compound Number	Compound Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) and/or MS (m/z)
D12		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.60-7.55 (m, 6H), 7.37-7.24 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80-6.68 (m, 4H), 5.07 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.20-4.16 (m, 4H), 2.17 (s, 3H). MS calcd. for C ₃₃ H ₂₈ NO ₇ (M+H ⁺) 550.2, found 550.1.
D13		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.65-7.55 (m, 8H), 7.37-7.25 (m, 5H), 6.84 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.79-6.67 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.62 (bs, 2H), 3.34 (bs, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.65-1.47 (m, 6H). MS calcd. for C ₃₇ H ₃₅ N ₂ O ₆ (M+H ⁺) 603.2, found 603.2.
D14		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.60-7.54 (m, 5H), 7.40-7.33 (m, 4H), 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79-6.67 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). MS calcd. for C ₃₄ H ₃₁ N ₂ O ₆ (M+H ⁺) 563.2, found 563.2.

Compound Number	Compound Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
D15		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.62-7.53 (m, 5H), 7.39-7.33 (m, 4H), 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79-6.66 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.52-3.15 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.21-1.00 (m, 6H). MS calcd. for C ₃₆ H ₃₅ N ₂ O ₆ (M+H ⁺) 591.2, found 591.2.
E2		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.66 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 4.52 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.59-1.53 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS calcd. for C ₂₈ H ₂₉ N ₂ O ₆ (M+H ⁺) 489.2, found 489.1.
E3		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.52-7.48 (m, 4H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95-6.93 (m, 3H), 6.89-6.78 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.67-4.61 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS calcd. for C ₃₁ H ₃₄ NO ₆ (M+H ⁺) 516.2, found 516.3.

Compound Number	Compound Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
E4		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.89-6.87 (m, 3H), 6.83-6.73 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.97-1.58 (m, 11H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS calcd. for C ₃₃ H ₃₆ NO ₆ (M+H ⁺) 542.3, found 542.3.
E5		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 9.07 (bs, 1H), 8.90 (bs, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.84-6.70 (m, 4H), 5.12 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 2.58-2.54 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.63-1.54 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS calcd. for C ₂₈ H ₂₈ N ₃ O ₃ (M+H ⁺) 460.2, found 460.1.
E6		MS calcd. for C ₃₂ H ₃₇ N ₂ O ₃ (M+H ⁺) 529.3, found 529.2.

Transcriptional Assay

[00161] Transfection assays are used to assess the ability of compounds of the invention to modulate the transcriptional activity of the PPARs. Briefly, expression vectors for chimeric proteins containing the DNA binding domain of yeast GAL4 fused to the ligand-binding domain (LBD) of either PPAR δ , PPAR α or PPAR γ are introduced via transient transfection into mammalian cells, together with a reporter plasmid where the luciferase gene is under the control of a GAL4 binding site. Upon exposure to a PPAR modulator, PPAR transcriptional activity varies, and this can be monitored by changes in luciferase levels. If transfected cells are exposed to a PPAR agonist, PPAR-dependent transcriptional activity increases and luciferase levels rise.

[00162] 293T human embryonic kidney cells (8×10^6) are seeded in a 175cm² flask a day prior to the start of the experiment in 10% FBS, 1% Penicillin/Streptomycin/Fungizone, DMEM Media. The cells are harvested by washing with PBS (30ml) and then dissociating using trypsin (0.05%; 3ml). The trypsin is inactivated by the addition of assay media (DMEM, CA-dextran fetal bovine serum (5%). The cells are spun down and resuspended to 170,000cells/ml. A Transfection mixture of GAL4-PPAR LBD expression plasmid (1 μ g), UAS-luciferase reporter plasmid (1 μ g), Eugene (3:1 ratio; 6 μ L) and serum-free media (200 μ L) was prepared and incubated for 15-40 minutes at room temperature. Transfection mixtures are added to the cells to give 0.16M cells/mL, and cells (50 μ L/well) are then plated into 384 white, solid-bottom, TC-treated plates. The cells are further incubated at 37°C, 5.0% CO₂ for 5-7 hours. A 12-point series of dilutions (3 fold serial dilutions) are prepared for each test compound in DMSO with a starting compound concentration of 10 μ M. Test compound (500nl) is added to each well of cells in the assay plate and the cells are incubated at 37°C, 5.0% CO₂ for 18-24 hours. The cell lysis/luciferase assay buffer, Bright-Glo™ (25%; 25 μ L; Promega), is added to each well. After a further incubation for 5 minutes at room temperature, the luciferase activity is measured.

[00163] Raw luminescence values are normalized by dividing them by the value of the DMSO control present on each plate. Normalized data is analyzed and dose-response

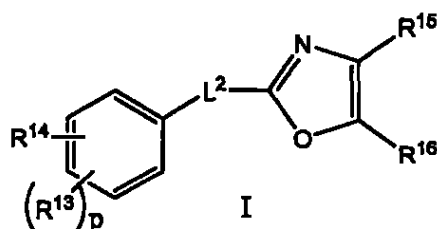
curves are fitted using Prism graph fitting program. EC50 is defined as the concentration at which the compound elicits a response that is half way between the maximum and minimum values. Relative efficacy (or percent efficacy) is calculated by comparison of the response elicited by the compound with the maximum value obtained for a reference PPAR modulator.

[00164] Compounds of Formula I, in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, exhibit valuable pharmacological properties, for example, as indicated by the *in vitro* tests described in this application. Compounds of the invention preferably have an EC50 for PPAR δ of less than 1 μ M, more preferably less than 500nm, more preferably less than 100nM. Compounds of the invention are at least 100-fold selective for PPAR δ over PPAR γ .

[00165] It is understood that the examples and embodiments described herein are for illustrative purposes only and that various modifications or changes in light thereof will be suggested to persons skilled in the art and are to be included within the spirit and purview of this application and scope of the appended claims. All publications, patents, and patent applications cited herein are hereby incorporated by reference for all purposes.

WE CLAIM:

1. A compound of Formula I:



in which

p is an integer selected from 0 to 3;

L^2 is selected from $-XOX-$, $-XS(O)_{0-2}X-$ and $-XS(O)_{0-2}XO-$; wherein X is independently selected from a bond and C_{1-4} alkylene; wherein any alkylene of L^2 can be optionally substituted by 1 to 3 radicals selected from halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo-substituted- C_{1-6} alkyl and halo-substituted- C_{1-6} alkoxy;

R^{13} is selected from halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy- C_{1-6} alkyl, halo-substituted- C_{1-6} alkyl, halo-substituted- C_{1-6} alkoxy, C_{6-10} aryl, C_{5-10} heteraryl, C_{3-12} cycloalkyl and C_{3-8} heterocycloalkyl; wherein any aryl, heteroaryl, cycloalkyl and heterocycloalkyl of R^{13} is optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, nitro, cyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy- C_{1-6} alkyl, halo-substituted- C_{1-6} alkyl and halo-substituted- C_{1-6} alkoxy;

R^{14} is selected from $-XOXC(O)OR^{17}$ and $-XC(O)OR^{17}$; wherein X is a bond or C_{1-4} alkylene; and R^{17} is selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl;

R^{15} and R^{16} are independently selected from $-R^{18}$ and $-YR^{18}$; wherein Y is selected from C_{1-6} alkylene, C_{2-6} alkenylene, C_{2-6} alkynylene, $-C(O)NR^{17}-$ and $-OX-$; X is a bond or C_{1-4} alkylene; R^{17} is selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl; and R^{18} is selected from C_{3-12} cycloalkyl, C_{3-8} heterocycloalkyl, C_{6-10} aryl and C_{5-13} heteroaryl; or R^{15} and R^{16} together with the atoms to which R^{15} and R^{16} are attached form fused bicyclic or tricyclic C_{5-14} heteroaryl;

wherein any aryl, heteroaryl, cycloalkyl and heterocycloalkyl of R^{18} , or the combination of R^{15} and R^{16} , is optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, nitro, cyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, hydroxy- C_{1-6} alkyl,

halo-substituted-C₁₋₆alkyl, halo-substituted-C₁₋₆alkoxy, C₃₋₁₂cycloalkyl, C₃₋₆heterocycloalkyl, C₆₋₁₀aryl, C₅₋₁₃heteroaryl, -XS(O)₀₋₂R¹⁷, -XS(O)₀₋₂XR¹⁹, -XNR¹⁷R¹⁷, -XNR¹⁷S(O)₀₋₂R¹⁷, -XNR¹⁷C(O)R¹⁷, -XC(O)NR¹⁷R¹⁷, -XNR¹⁷C(O)R¹⁹, -XC(O)NR¹⁷R¹⁹, -XC(O)R¹⁹, -XNR¹⁷XR¹⁹ and -XOXR¹⁹; wherein any aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl substituent is further optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, nitro, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylthio, hydroxy-C₁₋₆alkyl, halo-substituted-C₁₋₆alkyl and halo-substituted-C₁₋₆alkoxy; wherein X is a bond or C₁₋₄alkylene; R¹⁷ is selected from hydrogen and C₁₋₆alkyl; and R¹⁹ is selected from C₃₋₁₂cycloalkyl, C₃₋₆heterocycloalkyl, C₆₋₁₀aryl and C₅₋₁₃heteroaryl; wherein any aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl of R¹⁹ is optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, nitro, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halo-substituted-C₁₋₆alkyl and halo-substituted-C₁₋₆alkoxy; and the pharmaceutically acceptable salts, hydrates, solvates, isomers and prodrugs thereof.

2. The compound of claim 1 in which:

p is an integer selected from 0 to 3;

L² is selected from -XOX-, -XS(O)₀₋₂X- and -XS(O)₀₋₂XO-; wherein X is independently selected from a bond and C₁₋₄alkylene; wherein any alkylene of L² can be optionally substituted by 1 to 3 radicals selected from halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halo-substituted-C₁₋₆alkyl and halo-substituted-C₁₋₆alkoxy;

R¹³ is C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy and halogen; and

R¹⁴ is selected from -XOXC(O)OR¹⁷ and -XC(O)OR¹⁷; wherein X is a bond or C₁₋₄alkylene; and R¹⁷ is selected from hydrogen and C₁₋₆alkyl;

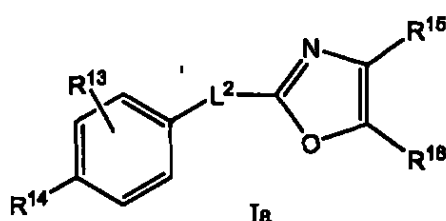
R¹⁵ and R¹⁶ are independently selected from -R¹⁸ and -YR¹⁸; wherein Y is selected from C₁₋₆alkylene, C₂₋₆alkenylene, -C(O)NR¹⁷- and -OX-; X is a bond or C₁₋₄alkylene; R¹⁷ is selected from hydrogen and C₁₋₆alkyl; and R¹⁸ is selected from C₆₋₁₀aryl, C₃₋₁₂cycloalkyl and C₅₋₁₃heteroaryl; or R¹⁵ and R¹⁶ together with the atoms to which R¹⁵ and R¹⁶ are attached form fused bicyclic or tricyclic C₅₋₁₄heteroaryl;

wherein any aryl, heteroaryl and cycloalkyl of R¹⁸, or the combination of R¹⁵ and R¹⁶, is optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, nitro, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkylthio, hydroxy-C₁₋₆alkyl, halo-substituted-C₁₋₆alkyl, halo-

71

substituted- C_{1-6} alkoxy, C_{3-12} cycloalkyl, C_{3-8} heterocycloalkyl, C_{6-10} aryl optionally substituted with C_{1-6} alkoxy, C_{3-13} heteroaryl, $-XS(O)_{0-2}R^{17}$, $-XS(O)_{0-2}XR^{19}$, $-XNR^{17}R^{17}$, $-XNR^{17}S(O)_{0-2}R^{17}$, $-XNR^{17}C(O)R^{17}$, $-XC(O)NR^{17}R^{17}$, $-XNR^{17}C(O)R^{19}$, $-XC(O)NR^{17}R^{19}$, $-XC(O)R^{19}$, $-XNR^{17}XR^{19}$ and $-XOXR^{19}$; wherein X is a bond or C_{1-4} alkylene; R^{17} is selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl; and R^{19} is selected from C_{6-10} aryl, C_{3-10} heteroaryl, C_{3-8} heterocycloalkyl and C_{3-12} cycloalkyl; wherein any aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl of R^{19} is optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, nitro, cyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo-substituted- C_{1-6} alkyl and halo-substituted- C_{1-6} alkoxy.

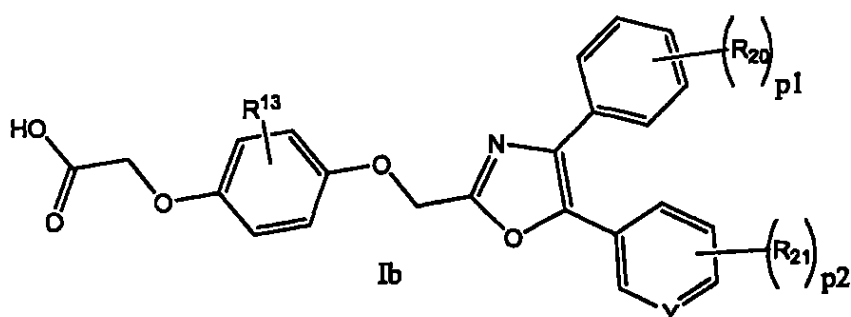
3. The compound of claim 1 of Formula Ia:



L^2 is selected from $-S(O)_{0-2}(CH_2)_{1-4}O-$, $-O(CH_2)_{1-4}S(O)_{0-2}-$, $-CH_2S(O)_{0-2}-$, $-S(O)_{0-2}CH_2-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-CH_2O-$ and $-OCH_2-$;
 R^{13} is selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy and halo;
 R^{14} is selected from $-OCH_2C(O)OH$ and $-CH_2C(O)OH$;
 R^{15} and R^{16} are independently selected from $-R^{18}$ and $-YR^{18}$; wherein Y is selected from C_{1-6} alkylene, C_{2-6} alkenylene, $-C(O)NH-$ and $-O(CH_2)_{1-3}-$; and R^{18} is selected from phenyl, biphenyl, cyclohexyl, naphthyl, benzo[1,3]dioxol-5-yl, benzo[b]furanyl, pyridinyl, pyrimidinyl, dibenzo-furan-2-yl, furanyl, benzo[b]thiophene, thiophenyl, phenoxathiin-4-yl, benzoxazolyl, 3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl, benzoxazolyl, 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-yl and quinolinyl; or R^{15} and R^{16} together with the atoms to which R^{15} and R^{16} are attached form 4,5-dihydro-naphtho[1,2-d]thiazol-2-yl, 4H-chromeno[4,3-d]thiazol-2-yl, 5,6-dihydro-4H-3-thia-1-aza-benzo[e]azulen-2-yl, benzthiazolyl, benzoxazolyl and 1-oxa-3-aza-cyclopenta[a]naphthalen-2-yl;

wherein any aryl, heteroaryl, cycloalkyl and heterocycloalkyl of R^{15} , R^{16} or the combination of R^{15} and R^{16} , is optionally substituted with 1 to 3 radicals independently selected from halo, cyano, nitro, methyl, isopropyl, isopropyl-sulfanyl, isopropoxy, hydroxy-methyl, methyl-sulfanyl, methoxy, ethoxy, pentafluoroethoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethyl-sulfonyl, morpholino, phenoxy, benzoxy, ethyl-sulfonyl, dimethylamino, methyl-sulfonyl-amino, ethyl-sulfonyl, propyl, vinyl, propyloxy, *sec*-butoxy, trifluoromethyl-sulfanyl, dimethyl-amino-carbonyl, diethyl-amino-carbonyl, methyl-carbonyl-amino, methyl-carbonyl, cyclopentyl-oxy, isopropyl-methylamino-carbonyl, cyclopropyl-amino-carbonyl, cyclohexyl, morpholino, piperidiny, indolyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinyl-carbonyl, 2,3-dihydro-benzofuran-5-yl piperidinyl-carbonyl, morpholino-carbonyl, isopropyl-methyl-amino, isopropyl-methyl-amino-carbonyl, diethyl-amino, and phenyl optionally substituted with methoxy.

4. The compound of claim 3 of Formula Ib:



in which:

p_1 and p_2 are independently selected from 0, 1 and 2;

Y is selected from N and CH;

R^{13} is selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy and halo;

R^{20} is selected from trifluoromethyl and trifluoromethoxy; and

R^{21} is selected from isopropoxy and methoxy.

5. The compound of claim 4 that is {4-[4-(6-isopropoxy-pyridin-3-yl)-5-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-oxazol-2-ylmethoxy]-2-methyl-phenoxy}-acetic acid.

6. A method for treating a disease or disorder in an animal in which modulation of PPAR δ activity can prevent, inhibit or ameliorate the pathology and/or symptomology of the disease, which method comprises administering to the animal a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

7. The method of claim 6 in which the disease or disorder is selected from the treatment of prophylaxis, dyslipidemia, hyperlipidemia, hypercholesteremia, atherosclerosis, atherogenesis, hypertriglyceridemia, heart failure, myocardial infarction, vascular diseases, cardiovascular diseases, hypertension, obesity, cachexia, inflammation, arthritis, cancer, anorexia, anorexia nervosa, bulimia, Alzheimer's disease, skin disorders, respiratory diseases, ophthalmic disorders, irritable bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, type-1 diabetes, type-2 diabetes and Syndrome X.

8. The method of claim 6 in which the disease or disorder is selected from HIV wasting syndrome, long term critical illness, decreased muscle mass and/or muscle strength, decreased lean body mass, maintenance of muscle strength and function in the elderly, diminished muscle endurance and muscle function, and frailty in the elderly.

9. The use of a compound according to any of claims 1 to 5 in the manufacture of a medicament for treating a disease in an animal in which PPAR δ activity contributes to the pathology and/or symptomology of the disease.

10. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of any of claim 1 to 5 in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients.

11. A pharmaceutical combination, especially a pharmaceutical composition, comprising: 1) a compound of any of claims 1 to 5 or a pharmaceutical acceptable salt thereof; and 2) at least one active ingredient selected from:

a) anti-diabetic agents such as insulin, insulin derivatives and mimetics; insulin secretagogues such as the sulfonylureas, e.g., Glipizide, glyburide and Amaryl;

74
74

insulinotropic sulfonylurea receptor ligands such as meglitinides, e.g., nateglinide and repaglinide; insulin sensitizer such as protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) inhibitors such as PTP-112; GSK3 (glycogen synthase kinase-3) inhibitors such as SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 and NN-57-05445; RXR ligands such as GW-0791 and AGN-194204, sodium-dependent glucose co-transporter inhibitors such as T-1095; glycogen phosphorylase A inhibitors such as BAY R3401; biguanides such as metformin; alpha-glucosidase inhibitors such as acarbose; GLP-1 (glucagon like peptide-1), GLP-1 analogs such as Exendin-4 and GLP-1 mimetics; dipeptidyl peptidase IV inhibitors such as DPP728, vildagliptin, MK-0431, saxagliptin, GSK23A ; an AGE breaker; a thiazolidone derivative (glitazone) such as pioglitazone, rosiglitazone, or (*R*)-1-{4-[5-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-benzenesulfonyl}-2,3-dihydro-1*H*-indole-2-carboxylic acid, a non-glitazone type PPAR γ agonist e.g. GI-262570;

b) hypolipidemic agents such as 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors, e.g., lovastatin, pitavastatin, simvastatin, pravastatin, cerivastatin, mevastatin, velostatin, fluvastatin, dalvastatin, atorvastatin, rosuvastatin and rivastatin; squalene synthase inhibitors; FXR (farnesoid X receptor) and LXR (liver X receptor) ligands; cholestyramine; fibrates; nicotinic acid and aspirin;

c) an anti-obesity agent or appetite regulating agent such as phentermine, leptin, bromocriptine, dexamphetamine, amphetamine, fenfluramine, dexfenfluramine, sibutramine, orlistat, dexfenfluramine, mazindol, phentermine, phendimetrazine, diethylpropion, fluoxetine, bupropion, topiramate, diethylpropion, benzphetamine, phenylpropanolamine or ecopipam, ephedrine, pseudoephedrine or cannabinoid receptor antagonists;

d) anti-hypertensive agents, e.g., loop diuretics such as ethacrynic acid, furosemide and torsemide; diuretics such as thiazide derivatives, chlorithiazide, hydrochlorothiazide, amiloride; angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors such as benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril andtrandolapril; inhibitors of the Na-K-ATPase membrane pump such as digoxin; neutralendopeptidase (NEP) inhibitors e.g. thiorphan, tertio-thiorphan, SQ29072; ECE inhibitors e.g. SLV306; ACE/NEP inhibitors such as omapatrilat, sampatrilat and fasidotril; angiotensin II antagonists such as candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan and valsartan, in particular valsartan; renin inhibitors such as aliskiren, terlakiren, ditekiren, RO 66-1132, RO-

66-1168; β -adrenergic receptor blockers such as acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol and timolol; inotropic agents such as digoxin, dobutamine and milrinone; calcium channel blockers such as amlodipine, bepridil, diltiazem, felodipine, nicardipine, nimodipine, nifedipine, nisoldipine and verapamil; aldosterone receptor antagonists; and aldosterone synthase inhibitors;

e) a HDL increasing compound;

f) a cholesterol absorption modulator such as Zetia® and KT6-971;

g) Apo-A1 analogues and mimetics;

h) thrombin inhibitors such as Ximelagatran;

i) aldosterone inhibitors such as anastrozole, fadrazole, eplerenone;

j) Inhibitors of platelet aggregation such as aspirin, clopidogrel bisulfate;

k) estrogen, testosterone, a selective estrogen receptor modulator, a selective androgen receptor modulator;

l) a chemotherapeutic agent such as aromatase inhibitors e.g. femara, anti-estrogens, topoisomerase I inhibitors, topoisomerase II inhibitors, microtubule active agents, alkylating agents, antineoplastic antimetabolites, platin compounds, compounds decreasing the protein kinase activity such as a PDGF receptor tyrosine kinase inhibitor preferably Imatinib or 4-Methyl-N-[3-(4-methyl-imidazol-1-yl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-benzamide; and

m) an agent interacting with a 5-HT₃ receptor and/or an agent interacting with 5-HT₄ receptor such as tegaserod, tegaserod hydrogen maleate, cisapride, cilansetron;

or, in each case a pharmaceutically acceptable salt thereof; and optionally a pharmaceutically acceptable carrier.

12. A pharmaceutical composition according to claim 10 or a combination according to claim 11, for the treatment or prevention of dyslipidemia, hyperlipidemia, hypercholesteremia, atherosclerosis, hypertriglyceridemia, heart failure, myocardial infarction, vascular diseases, cardiovascular diseases, hypertension, obesity, inflammation, arthritis, cancer, Alzheimer's disease, skin disorders, respiratory diseases, ophthalmic disorders, inflammatory bowel diseases, IBDs (irritable bowel disease), ulcerative colitis, Crohn's disease, conditions in which impaired glucose tolerance, hyperglycemia and insulin

resistance are implicated, such as type-1 and type-2 diabetes, Impaired Glucose Metabolism (IGM), Impaired Glucose Tolerance (IGT), Impaired Fasting Glucose (IFG), and Syndrome-X.

13. A compound according to any of claims 1 to 5, or a pharmaceutical composition according to claim 10 or a combination according to claim 11, for use as a medicament.

14. Use of a compound according to any of claims 1 to 5, or a pharmaceutical composition according to claim 10 or a combination according to claim 11, for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of dyslipidemia, hyperlipidemia, hypercholesteremia, atherosclerosis, hypertriglyceridemia, heart failure, myocardial infarction, vascular diseases, cardiovascular diseases, hypertension, obesity, inflammation, arthritis, cancer, Alzheimer's disease, skin disorders, respiratory diseases, ophthalmic disorders, inflammatory bowel diseases, IBDs (irritable bowel disease), ulcerative colitis, Crohn's disease, conditions in which impaired glucose tolerance, hyperglycemia and insulin resistance are implicated, such as type-1 and type-2 diabetes, Impaired Glucose Metabolism (IGM), Impaired Glucose Tolerance (IGT), Impaired Fasting Glucose (IFG), and Syndrome-X.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US05/18166

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C07D 413/04 US CL : 546/271 4 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) U S : 546/271 4 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 practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	US 5,053,416 A (TOJA et al) 1 October 1991 (01 10.1991), see entire entire document.	5
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex		
* Special categories of cited documents "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 September 2005 (27 09 2005)		Date of mailing of the international search report 03 NOV 2005
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn ISA/US Commissioner for Patents P O Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No (571) 273-3201		Authorized officer Patricia L. Morris Telephone No (571) 272-1600

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/18166

Box No. 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
- 2 ☒ Claims Nos . 1-4 and 6-14
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
Please See Continuation Sheet
- 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 No. 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 additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee
 - ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
 - ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US05/18166

79
79

Continuation of Box II Reason 2:

In these claims, the numerous variables and their voluminous, complex meanings and their seemingly endless permutations and combinations, make it virtually impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. The compounds defined in the claims lack a significant structural element qualifying as the special technical feature that defines a contribution over the prior art. The substituents on the structure vary extensively and when taken as a whole result in vastly different compounds. As presented, the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and as such the listed claims do not comply with the requirements of PCT Article 6. Thus, it is impossible to carry out a meaningful search on same. A search will be made on the first discernable invention of claim 5, the recited compound therein.

- (51) Clasificación⁷ de Patente Internacional C07D 413/04
- (21) Numero de solicitud internacional PC 1/US2005/018166
- (22) Fecha de presentación internacional 24 de mayo de 2005 (24 05 2005)
- (25) Idioma de Presentación Inglés
- (26) Idioma de Publicación Ingles
- (30) Fecha de Prioridad.
60/574 137 24 de mayo de 2004 (24 05 2004) US
60/649,671 2 de febrero de 2005 (02 02 2005) US
- (71) Solicitante (para todos los países designados excepto US) IRM LLC
[US/US] Hurst Holme 12 Trott Road, Hamilton HM 11 (BM)
- (75) Inventor, y
- (72) Inventor/Solicitante (solo para US): EPPLE, Robert [AT/US], 8045 Via
San Saba San Diego California 92122 (US) XIE, Yongping [US/US],
12596 Brickella Street San Diego, California 92129 (US) WANG, Xing
[CN/US] 16152 Avenida Venusto #4, San Diego, CA 92128 (US) COW,
Christopher [CA/US], 10878 Creekbridge Place, San Diego, California
92128 (US) RUSSO, Ross [US/US], 3957 Nobel Drive #233, San Diego,
CA 92122 (US)
- (74) Agente REID, Scott, W., Genomics Institute of the Novartis Research
Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, California 92121
(US)
- (81) Estados designados (a menos que se indique lo contrario, para cada tipo de
protección nacional disponible) AE, AG, AL, AM, AI, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,
EC, EF, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SI, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, IT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para
cada tipo de protección regional disponible), ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
patente europea (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), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Declaración bajo la Regla 4.17:

- se autoriza al solicitante aplicarse y otorgar una patente (Regla
4 17 (ii) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
IT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, patente ARIPO
(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), Patente OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- del inventor (Regla 4 17(iv)) sólo para los US

Publicada

- Con reporte de búsqueda internacional
- Antes de la expiración del tiempo límite para enmendar las
revindicaciones y para volverse a publicar en caso de la
recepción de enmiendas
- Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, consultar "Notas
Guía sobre Códigos y Abreviaciones" que aparecen al principio de
cada emisión regular de la Gaceta del PCT

(54) Título COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO MODULADORES DEL RECEPTOR ACTIVADO POR PROLIFERADOR DE PEROXISOMA (PPAR)

(54) Resumen La invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para utilizar tales compuestos con el fin de tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con la actividad de las familias del Receptor Activado por Proliferador de Peroxisoma (PPAR), en particular la actividad de PPAR

COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO MODULADORES DEL
RECEPTOR ACTIVADO POR PROLIFERADOR DE PEROXISOMA
(PPAR)

Referencia Cruzada a Solicitudes Relacionadas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos de Norteamérica Número 60/574,137, presentada el 14 de mayo de 2004, y de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos de Norteamérica Número 60/648,985, presentada el 31 de enero de 2005. Las descripciones completas de
10 estas solicitudes se incorporan a la presente como referencia en su totalidad y para todos los propósitos

Campo de la Invención

 La invención proporciona compuestos, composiciones
15 farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y métodos para utilizar estos compuestos con el fin de tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con la actividad de las familias del Receptor Activado por Proliferador de Peroxisoma (PPAR), en particular la actividad de PPAR δ

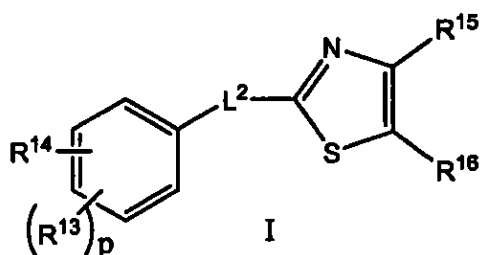
20 **Antecedentes de la Invención**

 Los Receptores Activados por Proliferador de Peroxisoma (PPARs) son miembros de la súper-familia de receptores de hormonas nucleares, que son factores de transcripción activados por ligando que regulan la expresión genética. Ciertos PPARs están asociados con un número de
25 estados de enfermedad, incluyendo dislipidemia, hiperlipidemia,

hipercolesteremia, aterosclerosis, aterogénesis, hipertrigliceridemia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedades vasculares, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, obesidad, inflamación, artritis, cáncer, enfermedad de Alzheimer, trastornos de la piel, enfermedades respiratorias, trastornos oftálmicos, IBDs (enfermedad de
 5 intestino irritable), colitis ulcerativa, y enfermedad de Crohn. De conformidad con lo anterior, las moléculas que modulan la actividad de los PPARs, en particular PPAR δ , son útiles como agentes terapéuticos en el tratamiento de tales enfermedades

Breve Descripción de la Invención

10 En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I



en donde

p es un entero seleccionado de 0 a 3,

20 L^2 se selecciona a partir de $-XOX-$, $-XS(O)_{0.2}\bar{X}-$ y $-XS(O)_{0.2}XO-$, en donde X se selecciona independientemente a partir de un enlace y alquileo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde cualquier alquileo de L^2 puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6
 25 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por

halógeno, y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno,

R^{13} se selecciona a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, y heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo de R^{13} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno,

R^{14} se selecciona a partir de $-XOXC(O)OR^{17}$ y $-XC(O)OR^{17}$, en donde X es un enlace o alquileno de 1 a 4 átomos de carbono, y R^{17} se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente a partir de $-R^{18}$ y $-YR^{18}$, en donde Y se selecciona a partir de alquileno de 1 a 6 átomos de carbono, alquilenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinileno de 2 a 6 átomos de carbono, $-C(O)NR^{17}-$ y $-OX-$, X es un enlace o alquileno de 1 a 4 átomos de carbono, R^{17} se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y R^{18} se selecciona a partir de cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 13

átomos de carbono, o R^{15} y R^{16} , junto con los átomos con los que están unidos R^{15} y R^{16} , forman un heteroarilo de 5 a 14 átomos de carbono bicíclico o tricíclico fusionado,

5 en donde cualquier arilo, hetero-arilo, cicloalquilo, y hetero-cicloalquilo de R^{18} , o la combinación de R^{15} y R^{16} , está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 5 a 13 átomos de carbono, $-XS(O)_{0-2}R^{17}$, $-XS(O)_{0-2}XR^{18}$, $XNR^{17}R^{17}$, $-XNR^{17}S(O)_{0-2}R^{17}$, $-XNR^{17}C(O)R^{17}$, $XC(O)NR^{17}R^{17}$, $-XNR^{17}C(O)R^{18}$, $-XC(O)NR^{17}R^{18}$, $-XC(O)R^{18}$, $-XNR^{17}XR^{18}$, y $XOXR^{18}$; en donde cualquier sustituyente de arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo está además sustituido opcionalmente con 1 a 3 radicales independientemente a partir de halógeno, nitro, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido por halógeno, en donde X es un enlace o alquileno de 1 a 4 átomos de carbono, R^{17} se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R^{18} se selecciona a

partir de cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono, en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo de R¹⁹ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, y los derivados de N-óxido, derivados de profármaco, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos; y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos (por ejemplo, hidratos) de estos compuestos

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la Fórmula I, o un derivado de N-óxido, isómeros individuales o mezclas de isómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclados con uno o más excipientes adecuados.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad en un animal en donde la modulación de PPAR, en particular PPAR δ pueda prevenir, inhibir, o reducir la patología y/o sintomatología de la enfermedad, cuyo método comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o un derivado de N-óxido, isómeros individuales y mezclas de isómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad en un animal en donde la actividad de PPAR, en particular la actividad de PPAR δ , contribuya a la patología y/o sintomatología de la enfermedad

En un quinto aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar compuestos de la Fórmula I, y los derivados de N-óxido, derivados de profármaco, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Descripción Detallada de la Invención

Definiciones

"Alquilo", como un grupo y como un elemento estructural de otros grupos, por ejemplo alquilo sustituido por halógeno y alcoxi, puede ser de cadena recta o ramificada. Alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono incluye metoxi, etoxilo, y similares. Alquilo sustituido por halógeno incluye trifluoro-metilo, pentafluoro-etilo, y similares.

"Ariilo" significa un ensamble de anillo aromático monocíclico o bicíclico fusionado que contiene de 6 a 10 átomos de carbono del anillo.

Por ejemplo, ariilo puede ser fenilo o naftilo, de preferencia fenilo.

"Ariileno" significa un radical divalente derivado a partir de un grupo ariilo. "Heteroarilo" es como se define para ariilo, en donde uno o más de

los miembros del anillo son un heteroátomo. Por ejemplo, heteroarilo incluye piridilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo,

benzofuranilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, benzo-[1,3]-dioxol,

imidazolilo, benzo-imidazolilo, pirimidinilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, tienilo, etcétera "Ariilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono" significa un ariilo como se describe anteriormente, conectado mediante una agrupación de alquileo Por ejemplo, ariilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 0 a 4 átomos de carbono incluye fenetilo, bencilo, etcétera

"Cicloalquilo" significa un ensamble de anillo monocíclico, bicíclico fusionado, o policíclico puenteado, saturado o parcialmente insaturado, que contiene el número de átomos del anillo indicado Por ejemplo, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etcétera "Heterocicloalquilo" significa cicloalquilo, como se define en esta solicitud, en el entendido de que uno o más de los átomos de carbono del anillo indicados, están reemplazados por una fracción seleccionada a partir de -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, ó -S(O)₂-, en donde R es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo protector de nitrógeno Por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, como se utiliza en esta solicitud para describir los compuestos de la invención, incluye morfolino, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro-[4,5]-dec-8-ilo, etcétera

"Halógeno" (o halo) de preferencia representa cloro o flúor, pero también puede ser bromo o yodo.

"Tratar", "tratando", y "tratamiento", se refieren a un método para aliviar o abatir una enfermedad y/o sus síntomas aunados.

Descripción de las Modalidades Preferidas

La presente invención proporciona compuestos, composiciones, y métodos para el tratamiento de enfermedades en donde la modulación de la actividad de PPAR δ pueda prevenir, inhibir, o reducir la patología y/o sintomatología de las enfermedades, cuyo método comprende
5 administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I

En una modalidad, con referencia a los compuestos de la Fórmula I, p es un entero seleccionado de 0 a 3; L^2 se selecciona de -XOX-,
10 -XS(O)₀₋₂X-, y -XS(O)₀₋₂XO-, en donde X se selecciona independientemente a partir de un enlace y alquileo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde cualquier alquileo de L^2 puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo
15 de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, y R^{13} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno

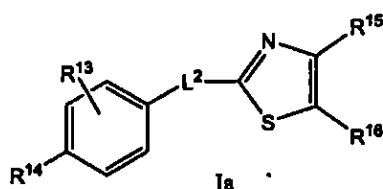
En una modalidad adicional, R^{14} se selecciona a partir de -XOXC(O)OR¹⁷ y -XC(O)OR¹⁷; en donde X es un enlace o alquileo de 1
20 a 4 átomos de carbono; y R^{17} se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente a partir de -R¹⁸ e -YR¹⁸; en donde Y se selecciona a partir de alquileo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenileno de 2 a 6 átomos
de carbono,
25 -C(O)NR¹⁷-, y -OX-, X es un enlace o alquileo de 1 a 4 átomos de

carbono, R^{17} se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6
 átomos de carbono, y R^{18} se selecciona a partir de arilo de 6 a 10
 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, y
 heteroarilo de 5 a 13 átomos de carbono, o R^{15} y R^{16} , junto con los
 átomos con los que están unidos R^{15} y R^{16} , forman un heteroarilo de 5 a
 14 átomos de carbono bicíclico o tricíclico fusionado, en donde cualquier
 arilo, heteroarilo, y cicloalquilo de R^{18} , o la combinación de R^{15} y R^{16} ,
 está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente
 seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos
 de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 6
 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo
 de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, alcoxi de 1 a 6
 átomos de carbono sustituido por halógeno, cicloalquilo de 3 a 12
 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, arilo
 de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido con alcoxi de 1 a
 6 átomos de carbono, heteroarilo de 5 a 13 átomos de carbono, -
 $XS(O)_{0-2}R^{17}$, $-XS(O)_{0-2}XR^{18}$, $-XNR^{17}R^{17}$, $-XNR^{17}S(O)_{0-2}R^{17}$, -
 $XNR^{17}C(O)R^{17}$, $-XC(O)NR^{17}R^{17}$, $-XNR^{17}C(O)R^{18}$, $-XC(O)NR^{17}R^{18}$,
 $-XC(O)R^{18}$, $-XNR^{17}XR^{18}$, y $-XOXR^{18}$, en donde X es un enlace o alquileno
 de 1 a 4 átomos de carbono, R^{17} se selecciona a partir de hidrógeno y
 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y R^{19} se selecciona a partir de arilo
 de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono,
 heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 12
 átomos de carbono, en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o
 heterocicloalquilo de R^{19} está opcionalmente sustituido con 1 a 3

radicales independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno

5

En una modalidad adicional, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula Ia



10

en donde

L^2 se selecciona a partir de $-S(O)_{0-2}(CH_2)_{1-4}O-$, $-O(CH_2)_{1-4}S(O)_{0-2}-$, $-CH_2S(O)_{0-2}-$, $-S(O)_{0-2}CH_2-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-CH_2O-$, y $-OCH_2-$; R^{13} se selecciona a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno, R^{14} se selecciona a partir de $-OCH_2C(O)OH$, y $-CH_2C(O)OH$, R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente a partir de $-R^{18}$ e $-YR^{18}$, en donde Y se selecciona a partir de alquilenos de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilenos de 2 a 6 átomos de carbono, $-C(O)NH-$, y $-O(CH_2)_{1-3}-$, y R^{18} se selecciona a partir de fenilo, bifenilo, ciclohexilo, naftilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, benzo[b]furanilo, piridinilo, pirimidinilo, dibenzo-furan-2-ilo, furanilo, benzo[b]tiofeno, tiofenilo, fenoxantiin-4-ilo, benzoxazolilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazol-6-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzoxazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilo, y quinolinilo, o R^{15} y R^{16} junto con los

25

5

10

20

1b



en donde p1 y p2 se seleccionan independientemente de 0, 1, y 2,
Y se selecciona a partir de N y CH, R¹³ se selecciona a partir de alquilo
de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, y
halógeno, R²⁰ se selecciona a partir de trifluorometilo y trifluorometoxi, y
5 R²¹ se selecciona a partir de isopropiloxi y metoxi

Los compuestos preferidos de la Fórmula I se detallan en los
Ejemplos más adelante. Un compuesto preferido de la invención es
ácido {4-[4-(4-isopropoxi-fenil)-5-(4-trifluoro-metoxi-fenil)-oxazol-2-
ilmetoxi]-2-metil-fenoxi}-acético

Farmacología y Utilidad

Los compuestos de la invención modulan la actividad de los
PPARs, y como tales, son útiles para el tratamiento de enfermedades o
trastornos en donde los PPARs contribuyan a la patología y/o
15 sintomatología de la enfermedad. Esta invención proporciona además
compuestos de esta invención para utilizarse en la preparación de
medicamentos para el tratamiento de enfermedades o trastornos en
donde los PPARs, en particular PPAR δ , contribuyan a la patología y/o
sintomatología de la enfermedad.

Por consiguiente, estos compuestos se pueden emplear para el
tratamiento o profilaxis de dislipidemia, hiperlipidemia,
hipercolesteremia, aterosclerosis, aterogénesis, hipertrigliceridemia,
insuficiencia cardíaca, hipercolesteremia, infarto de miocardio,
enfermedades vasculares, enfermedades cardiovasculares, hipertensión,
25 obesidad, caquexia, síndrome de desgaste por VIH, inflamación, artritis,

cáncer, enfermedad de Alzheimer, anorexia, anorexia nerviosa, bulimia, trastornos de la piel, enfermedades respiratorias, trastornos oftálmicos, IBDs (enfermedad de intestino irritable), colitis ulcerativa, y enfermedad de Crohn. De preferencia para el tratamiento o profilaxis de dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesteremia, aterosclerosis, aterogénesis, hipertrigliceridemia, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, obesidad, inflamación, cáncer, trastornos de la piel, IBDs (enfermedad de intestino irritable), colitis ulcerativa, y enfermedad de Crohn.

Los compuestos de la invención también se pueden emplear para tratar enfermedades críticas de largo plazo, para aumentar la masa muscular y/o la fuerza muscular, para aumentar la masa corporal magra, para mantener la fuerza y la función muscular en los ancianos, para mejorar la duración del músculo y la función muscular, y para revertir o prevenir la fragilidad en los ancianos.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden emplear en mamíferos como agentes hipoglicémicos para el tratamiento y la prevención de condiciones en donde estén implicadas una intolerancia a la glucosa, hiperglicemia, y resistencia a la insulina, tales como diabetes tipo 1 y tipo 2, Metabolismo Deteriorado de Glucosa (IGM), Tolerancia a la Glucosa Deteriorada (IGT), Glucosa Deteriorada en Ayunas (IFG), y Síndrome X. De preferencia, diabetes tipo 1 y tipo 2, Metabolismo Deteriorado de Glucosa (IGM), Tolerancia a la Glucosa Deteriorada (IGT), y Glucosa Deteriorada en Ayunas (IFG).

De conformidad con lo anterior, la presente invención proporciona además un método para prevenir o tratar cualquiera de las

enfermedades o trastornos descritos anteriormente, en un sujeto que necesite dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar a este sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva (Ver, "Administración y Composiciones Farmacéuticas", más adelante) de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para cualquiera de los usos anteriores, la dosificación requerida variará dependiendo del modo de administración, de la condición particular que se vaya a tratar, y del efecto deseado. La presente invención también se refiere a

i) un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse como un medicamento,

ii) el uso de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos anteriormente

Administración y Composiciones Farmacéuticas

En general, los compuestos de la invención se administrarán en cantidades terapéuticamente efectivas mediante cualquiera de los modos usuales y aceptables conocidos en la técnica, ya sea solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede variar ampliamente, dependiendo de la severidad de la enfermedad, la edad, y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, y otros factores. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios sistémicamente en dosificaciones diarias de aproximadamente 0.03 a 2.5

miligramos/kilogramo por peso corporal. Una dosificación diaria indicada en el mamífero superior, por ejemplo en los seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0.5 miligramos a aproximadamente 100 miligramos, convenientemente administrados, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día, o en una forma retardada. Las formas de dosificación unitaria adecuadas para administración oral comprenden de aproximadamente 1 a 50 miligramos de ingrediente activo.

Los compuestos de la invención se pueden administrar como composiciones farmacéuticas por cualquier vía convencional, en particular enteralmente, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, tópicamente, por ejemplo en la forma de lociones, geles, ungentos, o cremas, o en una forma nasal o de supositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con cuando menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, se pueden fabricar de una manera convencional mediante métodos de mezcla, granulación, o recubrimiento. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser tabletas o cápsulas de gelatina que comprendan al ingrediente activo junto con a) diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, y/o glicina, b) lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio, y/o polietilenglicol, para tabletas también c) aglutinantes, por ejemplo silicato de magnesio.

y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio, y/o polivinil-pirrolidona, si se desea d) desintegrantes, por ejemplo almidones, ágar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes, y/o) absorbentes, colorantes, saborizantes, y edulcorantes. Las composiciones inyectables pueden ser
5 soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se pueden preparar a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes, o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión
10 osmótica, y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las formulaciones adecuadas para aplicaciones transdérmicas incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención con un vehículo. Un
15 vehículo puede incluir solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para asistir en el paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de
20 control de liberación para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel. También se pueden utilizar formulaciones transdérmicas de matriz. Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo
25 a la piel y a los ojos, de preferencia son soluciones acuosas, ungüentos,

cremas, o geles, bien conocidos en la técnica. Éstos pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de tonicidad, reguladores del pH, y conservadores.

5 Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe en la presente, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en cantidades terapéuticamente efectivas en combinación con uno o más agentes terapéuticos (combinaciones farmacéuticas).

10 Por consiguiente, la presente invención también se refiere a una combinación farmacéutica, tal como una preparación combinada o una composición farmacéutica (combinación fija), que comprende

1) un compuesto de la invención como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

2) cuando menos un ingrediente activo seleccionado a partir del grupo que consiste en

a) agentes antidiabéticos tales como insulina, derivados de insulina y miméticos, secretagogos de insulina tales como las sulfonilureas, por ejemplo Glipizida, gliburida, y Amarilo, ligandos de receptores de sulfonilurea insulínica tales como meglitinidas, por ejemplo nateglinida y repaglinida, sensibilizantes a insulina, tales como inhibidores de fosfatasa de proteína tirosina-1B (PTP-1B), tales como PTP-112, inhibidores de GSK3 (quinasa de sintasa de glicógeno-3),
25 tales como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441, y NN-

57-05445, ligandos RXR, tales como GW-0791 y AGN-194204; inhibidores del co-transportador de glucosa dependiente de sodio, tales como T-1095, inhibidores de fosforilasa de glicógeno A, tales como BAY R3401, biguanidas, tales como metformina, inhibidores de alfa-glucosidasa, tales como acarbosa, GLP-1 (péptido tipo glucagon-1),
5 análogos de GLP-1 tales como Exendin-4 y miméticos de GLP-1, inhibidores de DPPIV (dipeptidil-peptidasa IV) tales como DPPT728, LAF237 (vildagliptina - Ejemplo 1 de la Publicación Internacional Número WO 00/34241), MK-0431, saxagliptina, GSK23A, un rompedor de AGE; un derivado de tiazolidona (glitazona) tal como pioglitazona,
10 rosiglitazona, o ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluoro-metil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-bencen-sulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico descrito en la Solicitud de Patente Número WO 03/043985, como el compuesto 19 del Ejemplo 4, un agonista de PPAR δ que no es tipo glitazona, por
15 ejemplo GI-262570,

b) agentes hipolipídemicos, tales como inhibidores de reductasa de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA), por ejemplo lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina,
20 atorvastatina, rosuvastatina, y rivastatina, inhibidores de sintasa de escualeno, ligandos FXR (receptor farnesoide X) y LXR (receptor de hígado X), colestiramina, fibratos, ácido nicotínico y aspirina;

c) un agente contra la obesidad o un agente regulador del apetito, tal como fentermina, leptina, bromocriptina, dexanfetamina,
25 anfetamina, fenfluramina, dexfenfluramina, sibutramina, orlistato,

dexfenfluramina, mazindol, fentermina, fendimetrazina, dietilpropión, fluoxetina, bupropión, topiramato, dietilpropión, benzofetamina, fenilpropanolamina, o ecopipam, efedrina, pseudo-efedrina, o antagonistas del receptor canabinoide,

5 d) agentes anti-hipertensivos, por ejemplo diuréticos de ciclo
tales como ácido etacrínico, furosemida, y torsemida diuréticos tales
como derivados de tiazida, cloritiazida, hidroclorotiazida, amilorida,
inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), tales como
benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril,
10 perinodopril, quinapril, ramipril, y trandolapril; inhibidores de la bomba
de membrana de Na-K-ATPasa, tales como digoxina, inhibidores de
neutralendopeptidasa (NEP), por ejemplo tiorfán, terteo-tiorfán,
SQ29072, inhibidores de ECE, por ejemplo SV306, inhibidores de
ACE/EP, tales como omapatrilato, sampatrilato, y fasidotril, antagonistas
15 de angiotensina II, tales como candesartan, eprosartan, irbesartan,
losartan, telmisartan, y valsartan, en particular valsartan; inhibidores de
renina, tales como alisquireno, terlaquireno, ditequireno, RO 66-1132,
RO-66-1168, bloqueadores del receptor β -adrenérgico, tales como
acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metaprolol, nadolol,
20 propranolol, sotalol, y timolol, agentes inotrópicos tales como digoxina,
dobutamina, y milrinona, bloqueadores del canal de calcio, tales como
amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, nifedipina, nimodipina,
nifedipida, nisoldipina, y verapamil, antagonistas del receptor de
aldosterona, e inhibidores de aldosterona sintasa;

25 e) un compuesto incrementador de lipoproteínas de alta

densidad (HDL),

f) modulador de absorción de colesterol, tal como Zetia® y KT6-971,

g) análogos y miméticos de Apo-A1,

h) inhibidores de trombina, tales como Ximelagatran,

5

i) inhibidores de aldosterona, tales como anastrozol, fadrazol, eplerenona,

j) inhibidores de la acumulación de plaquetas, tales como aspirina, bisulfato de clopidogrel,

k) estrógeno, testosterona, un modulador del receptor de estrógeno selectivo, un modulador de receptor de andrógeno selectivo,

10

l) un agente quimioterapéutico, tal como los inhibidores de aromatasa, por ejemplo femara, anti-estrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos en microtúbulos, agentes alquilantes, antimetabolitos antineoplásticos, compuestos de platina, compuestos que reducen la actividad de la quinasa de proteína tales como el inhibidor de quinasa de tirosina receptora de PDGF, de preferencia imatinib ({N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoil-amido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina)), descrita en la Solicitud de Patente Europea Número EP-A-0,564,409 como el Ejemplo 21, ó 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida, descrita en la Solicitud de Patente Número WO 04/005281 como el Ejemplo 92, y

15

20

25

m) un agente que interactúe con un receptor 5-HT₃ y/o un

agente que interactúe con un receptor 5-HT₄, tal como tegaserod, descrito en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5510353 como el Ejemplo 13, maleato ácido de tegaserod, cisaprida, cilansetron,

o en cada caso una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable

Los componentes de combinación más preferidos son tegaserod, imatinib, vildagliptina, metformina, un derivado de tiazolidona (glitazona), tal como pioglitazona, rosiglitazona, o ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-oxazol-4-ilmetoxi}-bencen-sulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico, un ligando de receptor de sulfonil-urea, alisquireno, valsartan, orlistato, o una estatina, tal como pitavastina, simvastatina, fluvastatina, o pravastatina

De preferencia, la combinación farmacéutica contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención como se define anteriormente, en una combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de otro agente terapéutico como se describe anteriormente, por ejemplo cada uno en una dosis terapéutica efectiva, como se reporta en la técnica. Los componentes de combinación (1) y (2) se pueden administrar juntos, uno después del otro, o por separado en una forma de dosificación unitaria combinada o en dos formas de dosificación unitaria separadas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una combinación fija.

La estructura de los agentes activos identificados por nombres

genéricos o comerciales se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index", o de la Physician's Desk Reference, o de las bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo, IEM World Publications), o Current Drugs. El contenido correspondiente de los mismos se incorpora a la presente como referencia. Cualquier persona experta en la materia está absolutamente capacitada para identificar los agentes activos, y, basándose en estas referencias, de la misma manera está capacitada para fabricar y probar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba convencionales, tanto *in vitro* como *in vivo*.

En otro aspecto preferido, la invención se refiere a una composición farmacéutica (combinación fija) que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe en la presente, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de cuando menos un ingrediente activo seleccionado a partir del grupo anteriormente descrito, consistente en a) a m), o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas o a combinaciones farmacéuticas como se describen en lo anterior, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesteremia, aterosclerosis, hipertrigliceridemia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedades vasculares, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, obesidad, inflamación, artritis, cáncer, enfermedad de Alzheimer, trastornos de la piel, enfermedades respiratorias, trastornos oftálmicos, enfermedades

inflamatorias de intestino, IBDs (enfermedad de intestino irritable), colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, condiciones en las que estén implicadas la intolerancia a la glucosa, hiperglicemia, y resistencia a la insulina, tales como diabetes tipo 1 y tipo 2, Metabolismo Deteriorado de Glucosa (IGM), Intolerancia a la Glucosa (IGT), Glucosa Deteriorada en Ayunas (IFG), y Síndrome X

Tales agentes terapéuticos incluyen estrógeno, testosterona, un modulador del receptor de estrógeno selectivo, un modulador de receptor de andrógeno selectivo, insulina, derivados de insulina y miméticos, secretagogos de insulina tales como las sulfonil-ureas, por ejemplo Glipizida, y Amarilo, ligandos de receptores de sulfonilurea insulínica tales como meglitinidas, por ejemplo nateglinida y repaglinida, sensibilizantes a insulina, tales como inhibidores de fosfatasa de proteína tirosina-1B (PTP-1B), inhibidores de GSK3 (quinasa de sintasa de glicógeno-3), o ligandos RXR, biguanidas, tales como metformina, inhibidores de alfa-glucosidasa, tales como acarbosa, GLP-1 (péptido tipo glucagon-1), análogos de GLP-1 tales como Exendin-4 y miméticos de GLP-1, inhibidores de DPP-IV (dipeptidil-peptidasa IV) tales como isoleucina-triazolidina, DPPT728, LAF237, agentes hipolipídicos, tales como inhibidores de reductasa de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA), por ejemplo lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, y rivastatina, inhibidores de sintasa de escualeno, ligandos FXR (receptor de hígado X) y LXR (receptor farnesoide X), colestiramina, fibratos; ácido

nicotínico y aspirina. Un compuesto de la presente invención puede administrarse simultáneamente, antes o después del otro ingrediente activo, por separado por la misma o diferente ruta de administración o junto en la misma formulación farmacéutica.

5 La invención también proporciona combinaciones farmacéuticas, por ejemplo un kit, que comprenda: a) un primer agente que sea un compuesto de la invención como se da a conocer en la presente, el forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) cuando menos un co-agente. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

10 Los términos "co-administración" o "administración combinada" o similares, como se utilizan en la presente, abarcan la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en donde los agentes no necesariamente sean administrados por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

El término "combinación farmacéutica", como se utiliza en la presente, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo, e incluye tanto las combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" 20 significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de la Fórmula I y un co-agente, se administran ambos a un paciente de una manera simultánea en la forma de una sola entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por 25 ejemplo un compuesto de la Fórmula I y un co-agente, se administra

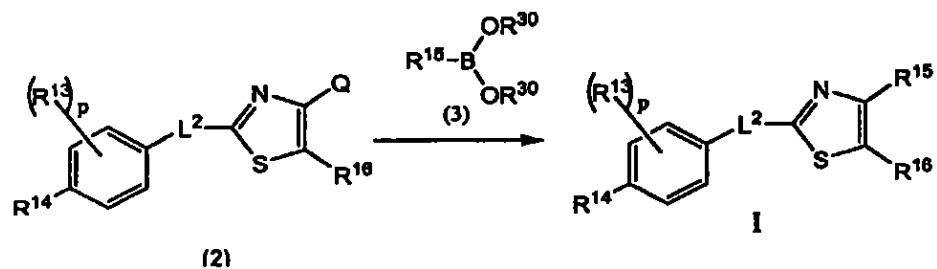
ambos a un paciente como entidades separadas, ya sea de una manera simultánea, concurrente, o en secuencia, sin límites de tiempo específicos, en donde esta administración proporciona niveles terapéuticamente efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo la administración de tres o más ingredientes activos.

Proceso para Hacer los Compuestos de la Invención

La presente invención también incluye procesos para la preparación de los compuestos de la invención. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo los grupos hidroxilo, amino, imino, tio, o carboxilo, en donde se deseen éstos en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Se pueden utilizar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica convencional, por ejemplo, ver T W Green y P.G M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991.

Los compuestos de la Fórmula I, en donde R^{15} es cíclico (por ejemplo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo), se pueden preparar procediendo como en el esquema de reacción 1a.

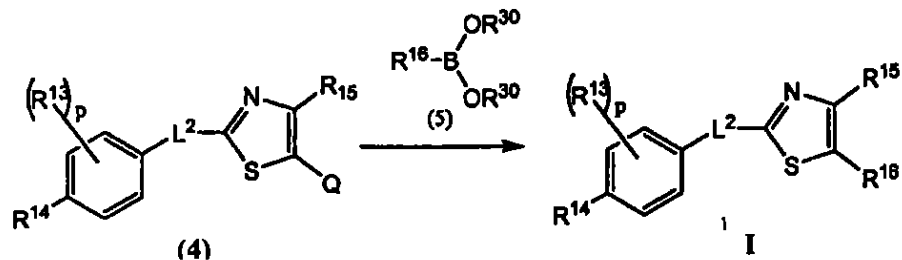
Esquema de Reacción 1a



en donde p , R^{13} , R^{14} , R^{16} , y L^2 son como se definen para la Fórmula I en el Compendio de la Invención. Q es un halógeno, de preferencia Cl ó Br, y R^{30} se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o los radicales R^{30} se pueden ciclar. Los compuestos de la Fórmula I se preparan mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula 2 con un compuesto de la Fórmula 3 en la presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo, $Pd(Ph_3)_4$, o similar), una base adecuada (por ejemplo, Na_2CO_3 , o similar), y un solvente adecuado (por ejemplo, agua, etanol, DME, o similares) La reacción se lleva a cabo en el intervalo de temperatura de aproximadamente 120°C a aproximadamente 200°C (microondas), y se lleva aproximadamente 20 minutos para terminarse

Los compuestos de la Fórmula I, en donde R^{16} es cíclico (por ejemplo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo), se pueden preparar procediendo como en el esquema de reacción 1b

Esquema de Reacción 1b

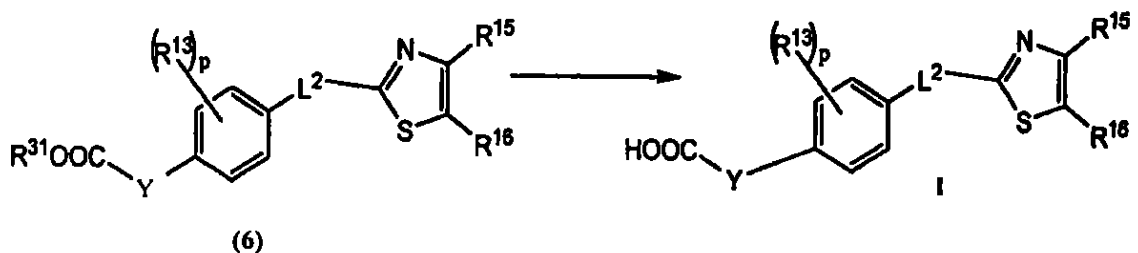


en donde p , R^{13} , R^{14} , R^{16} , y L^2 son como se definen para la Fórmula I en el Compendio de la Invención. Q es un halógeno, de preferencia Cl ó Br, y R^{30} se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o los radicales R^{30} se pueden ciclar. Los compuestos de la Fórmula I se preparan mediante la

reacción de un compuesto de la Fórmula 4 con un compuesto de la Fórmula 5 en la presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo, $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$, o similar), una base adecuada (por ejemplo, Na_2CO_3 , o similar), y un solvente adecuado (por ejemplo, agua, etanol, DME, o similares) La reacción se lleva a cabo en el intervalo de temperatura de aproximadamente 120°C a aproximadamente 200°C (microondas), y se lleva aproximadamente 20 minutos para terminarse

Los compuestos de la Fórmula I, en donde R^{14} es definido por $-\text{Y}-\text{COOR}^{31}$, se pueden preparar procediendo como en el esquema de reacción 2

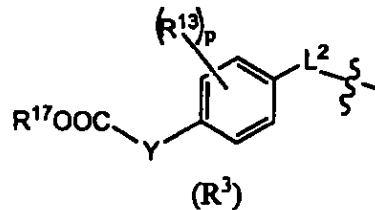
Esquema de Reacción 2



en donde p , R^{13} , R^{15} , R^{16} , y L^2 son como se definen para la Fórmula I en el Compendio de la Invención, Y es $-\text{XOX}-$ ó $-\text{X}-$ (en donde X se selecciona independientemente a partir de un enlace o alquileo de 1 a 4 átomos de carbono como se define en el Compendio de la Invención), y R^{31} es un grupo alquilo, por ejemplo metilo. Los compuestos de la Fórmula I se preparan mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula 4 en la presencia de una base adecuada (por ejemplo, hidróxido de litio o similar), y un solvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano, agua, o similares). La reacción se lleva a cabo en el intervalo de temperatura de aproximadamente 0°C a

aproximadamente 50°C, y se lleva aproximadamente 30 horas para terminarse

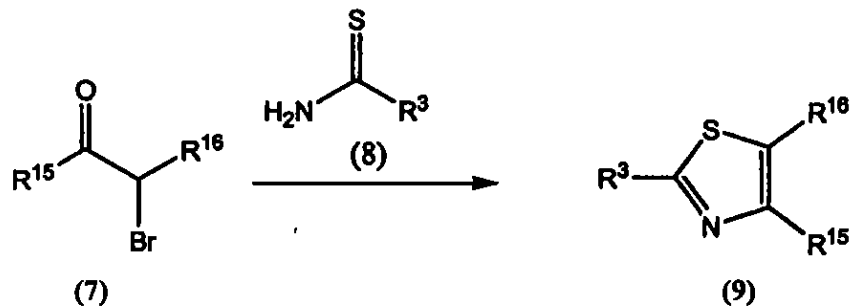
Los compuestos de la Fórmula 9, en donde R^3 es $-\text{CH}_3$, $-\text{SH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ o un grupo definido por.



(en donde Y es $-\text{XOX}-$ ó $-\text{X}-$, y p, R^{13} , L^2 , X, y R^{17} son como se definen en el Compendio de la Invención), se pueden preparar procediendo como en el Esquema de Reacción 3

10

Esquema de Reacción 3



en donde p, R^{13} , R^{17} , y L^2 son como se definen para la Fórmula I en el Compendio de la Invención, R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo, o cualquier radical cíclico (cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo como se definen en el Compendio de la Invención). Los compuestos de la Fórmula 9 se preparan mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula 7 con un compuesto de la Fórmula 8, opcionalmente en la presencia de un solvente (por ejemplo, etanol, o similar) La reacción se

20

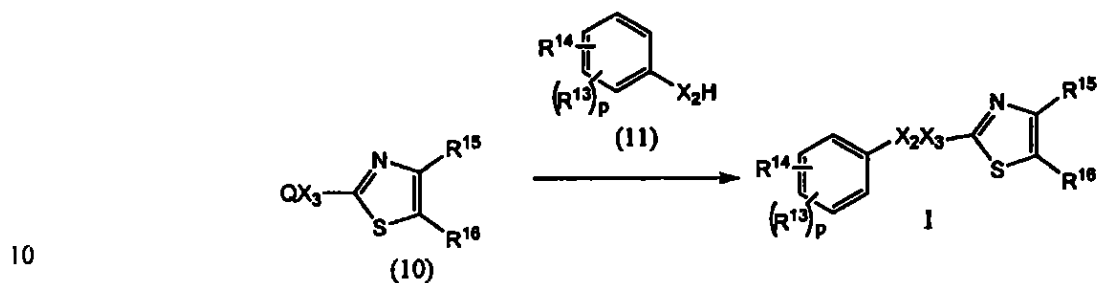
25

lleva a cabo en el intervalo de temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 200°C, y se lleva aproximadamente 30 horas para terminarse

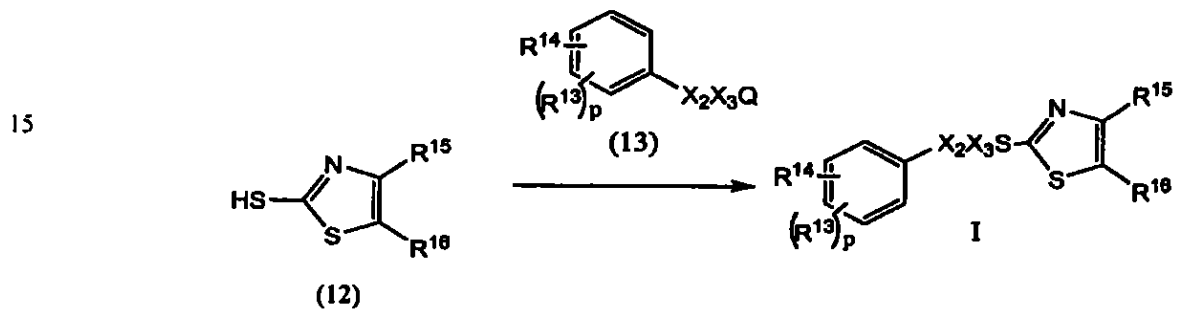
Los compuestos de la Fórmula I se pueden preparar procediendo como en los esquemas de reacción 4a y 4b

5

Esquema de Reacción 4a



Esquema de Reacción 4b

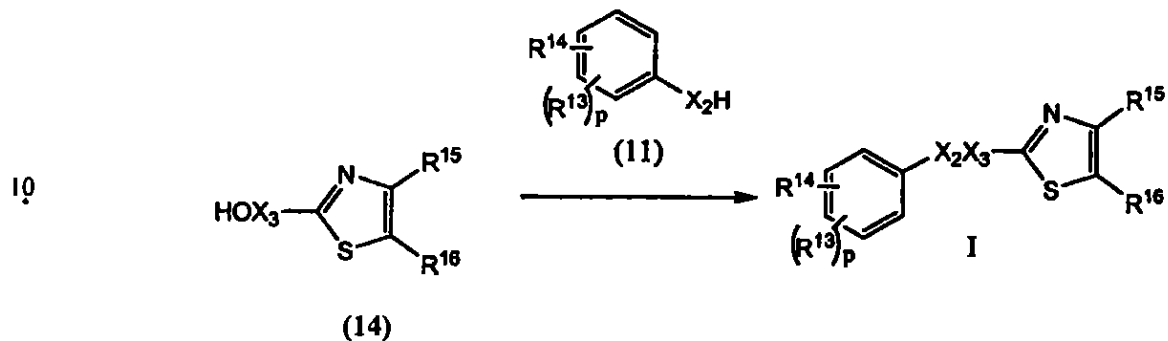


en donde p, R¹³, R¹⁴, R¹⁵, y R¹⁶ son como se definen para la
 20 Fórmula I en el Compendio de la Invención; X₂ es S u O, X₃ es un enlace
 o alquileo de 1 a 4 átomos de carbono, y Q es un grupo halógeno, de
 preferencia Br ó Cl. Los compuestos de la Fórmula I se preparan
 mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula 10 con un
 compuesto de la Fórmula 11 ó un compuesto de la Fórmula 12 con un
 25 compuesto de la Fórmula 13 en la presencia de un solvente adecuado

(por ejemplo cianometilo, etanol, o similar) La reacción se lleva a cabo en el intervalo de temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 80°C, y se lleva hasta aproximadamente 24 horas para terminarse

Los compuestos de la Fórmula I se pueden preparar procediendo como en el esquema de reacción 5

Esquema de Reacción 5



en donde p, R¹³, R¹⁴, R¹⁵, y R¹⁶ son como se definen para la Fórmula I en el Compendio de la Invención, X₂ es S u O, y X₃ es un enlace o alquileo de 1 a 4 átomos de carbono. Los compuestos de la Fórmula I se preparan mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula 14 con un compuesto de la Fórmula 11 en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, DCM, tetrahidrofurano, o similares) y un reactivo activador adecuado (por ejemplo, trifenil-fosfina, azodicarboxilato de dietilo, o similares). La reacción se lleva a cabo en el intervalo de temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, y se lleva hasta aproximadamente 24 horas para terminarse.

Las condiciones de reacción detalladas se describen en los ejemplos, más adelante

Procesos Adicionales para Hacer los Compuestos de la Invención

Un compuesto de la invención se puede preparar como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, mediante la reacción de la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. De una manera alternativa, una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención, se puede preparar mediante la reacción de la forma de ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. De una manera alternativa, las formas de sal de los compuestos de la invención se pueden preparar utilizando las sales de los materiales de partida o de los intermediarios.

Las formas de ácido libre o de base libre de los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de la sal de adición de base o de la sal de adición de ácido correspondiente, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención en una forma de sal de adición de ácido, se puede convertir a la base libre correspondiente mediante su tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, una solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, y similares). Un compuesto de la invención en una forma de sal de adición de base se puede convertir al ácido libre correspondiente mediante su tratamiento con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etcétera).

Los compuestos de la invención, en una forma no oxidada, se pueden preparar a partir de N-óxidos de los compuestos de la invención, mediante su tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenil-fosfina, borohidruro de litio, borohidruro de

sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares) en un solvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) de 0°C a 80°C.

Los derivados de profármaco de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante métodos conocidos por los expertos ordinarios en la técnica (por ejemplo, para mayores detalles, ver Saulnier y colaboradores, (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Volumen 4, página 1985). Por ejemplo, los profármacos apropiados se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto no derivado de la invención con un agente carbamilo adecuado (por ejemplo, 1,1-áciloxialquilcarbanoclorhidato, carbonato de para-nitrofenilo, o similares)

Los derivados protegidos de los compuestos de la invención se pueden hacer por medios conocidos por los expertos ordinarios en la materia. Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su remoción, se puede encontrar en T.W Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3ª Edición, John Wiley and Sons, Inc , 1999

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar convenientemente, o se pueden formar, durante el proceso de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos) Los hidratos de los compuestos de la presente invención se pueden preparar de una manera conveniente mediante recristalización a partir de una mezcla de solventes acuosa/orgánica, utilizando solventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano, o metanol

Los compuestos de la invención se pueden preparar como sus estereoisómeros individuales, mediante la reacción de una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo, para formar un par de compuestos diaestereoisoméricos, la separación de los diaestereómeros, y la recuperación de los enantiómeros ópticamente puros. Aunque la resolución de los enantiómeros se puede llevar a cabo utilizando derivados diaestereoméricos covalentes de los compuestos de la invención, se prefieren los complejos disociables (por ejemplo, las sales diaestereoméricas cristalinas). Los diaestereómeros tienen propiedades físicas distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etcétera), y se pueden separar fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diaestereómeros se pueden separar mediante cromatografía, o de preferencia mediante técnicas de separación/resolución, basándose en las diferencias en su solubilidad. Entonces se recupera el enantiómero ópticamente puro, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no dé como resultado la racemización. Una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de los estereoisómeros de los compuestos a partir de su mezcla racémica se puede encontrar en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981.

En resumen, los compuestos de la Fórmula I se pueden hacer mediante un proceso que involucra

(a) aquél del esquema de reacción 1, 1b, 2, 3, 4a, 4b, ó 5, y

(b) opcionalmente convertir un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable,

(c) opcionalmente convertir una forma de sal de un compuesto de la invención a una forma que no sea de sal,

5 (d) opcionalmente convertir una forma no oxidada de un compuesto de la invención en un N-óxido farmacéuticamente aceptable,

(e) opcionalmente convertir una forma de N-óxido de un compuesto de la invención a su forma no oxidada,

(f) opcionalmente resolver un isómero individual de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros,

10 (g) opcionalmente convertir un compuesto no derivado de la invención en un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable; y

(h) opcionalmente convertir un derivado de profármaco de un compuesto de la invención hasta su forma no derivada

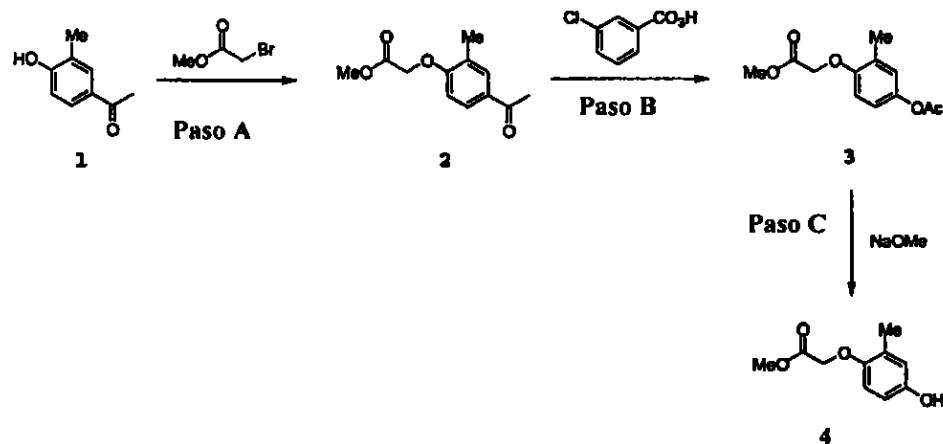
15 Hasta no se describa particularmente la producción de los materiales de partida, los compuestos son conocidos o se pueden preparar de una manera análoga a los métodos conocidos en la técnica, o como se da a conocer en los Ejemplos posteriormente en la presente

20 Un experto en la técnica apreciará que las transformaciones anteriores solamente son representativas de los métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención, y que de manera similar se pueden emplear otros métodos bien conocidos.

Ejemplos

25 La presente invención se ejemplifica adicionalmente, pero no se limita, mediante los siguientes intermediarios y ejemplos que ilustran la

preparación de los compuestos de la Fórmula I de acuerdo con la invención



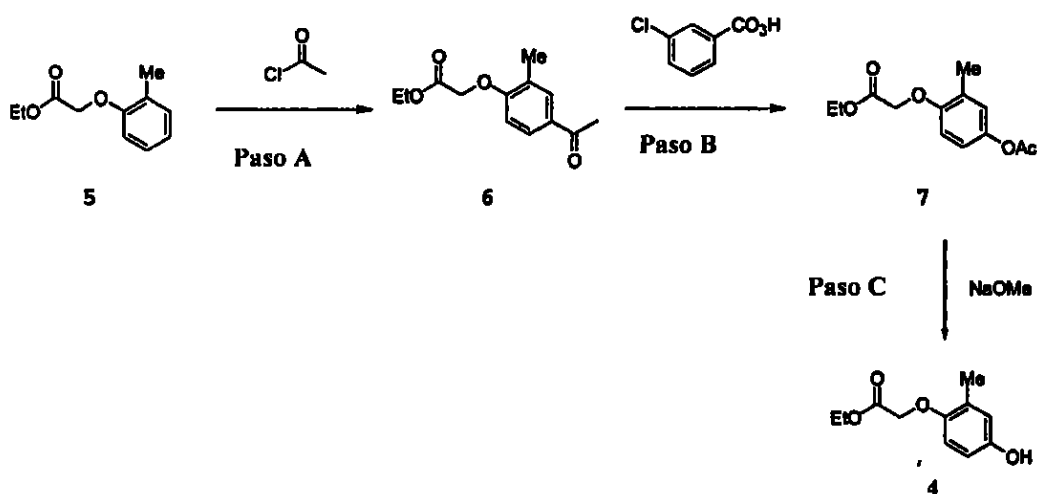
Intermediario 4. Metil-éster del ácido (4-hidroxi-2-metil-fenoxi)-acético

Paso A: La 4'-hidroxi-3'-metil-acetofenona 1 (25 gramos, 166 4 milimoles) y bromoacetato de metilo (25 5 gramos, 166 4 milimoles) se disuelven en MeCN (600 mililitros). Se agrega Cs₂CO₃ (117 8 gramos, 332 9 milimoles), y la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después las sales insolubles se filtran y se lavan con MeCN, el solvente se remueve, y el resto se recupera en EtOAc, y se lava subsecuentemente con HCl 1M (500 mililitros, 3 veces) y H₂O (550 mililitros, 2 veces). La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra, y se concentra para proporcionar el 2 como un sólido blanco.

Paso B: El metil-éster del ácido (4-acetil-2-metil-fenoxi)-acético 2 (33 gramos, 151 3 milimoles), mCPBA al 77 por ciento (54 9 gramos, 264 8 milimoles), y TsOH (2 9 gramos, 15 1 milimoles) en DCM (650 mililitros), se calientan bajo reflujo durante 48 horas. Luego la mezcla de reacción se lava con KI 1M (500 mililitros, 2 veces) y NaHSO₃ (500

mililitros, 2 veces) La capa orgánica se seca (MgSO_4), se filtra, y se concentra para proporcionar el 3 como un jarabe castaño

Paso C: Una solución del metil-éster del ácido (4-acetoxi-2-metil-fenoxi)-acético 3 (25 gramos, 105 0 milimoles) en MeOH seco, (400 mililitros) se combina con una solución 0 5M de NaOM en MeOH (210 mililitros, 105 0 milimoles), y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente La solución se neutraliza con HCl 1M, y se lava con H_2O (500 mililitros, 2 veces) La capa orgánica se seca (MgSO_4), se filtra, y se concentra, para proporcionar el 4 como un sólido castaño ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 6 65-6 51 (m, 3H), 4 60 (s, 2H), 3 75 (s, 3H), 2 19 (s, 3H) EM calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 197 1, encontrada 197 2



Intermediario 4 (ruta alternativa) Metil-éster del ácido (4-hidroxi-2-metil-fenoxi)-acético

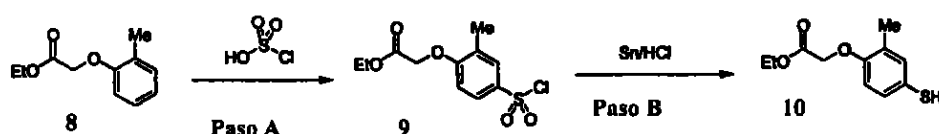
Paso A: El etil-éster del ácido (2-metil-fenoxi)acético 5 (66 03 gramos, 340 milimoles) se disuelve en dicloroetano (400 mililitros) Se agrega cloruro de aluminio (100 02 gramos, 750 milimoles), y la mezcla

castaña clara se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente hasta quedar homogénea. Se agrega por goteo cloruro de acetilo (35 mililitros, 493 milimoles) utilizando un embudo de adición. La velocidad de adición se ajusta para mantener una emisión relativamente lenta de gas de cloruro de hidrógeno. La solución castaña oscura resultante se deja enfriar a temperatura ambiente, luego se vierte sobre 300 gramos de hielo triturado. La mezcla se diluye con diclorometano (300 mililitros), y se lava sucesivamente con agua, una solución saturada de NaHCO_3 , agua, solución saturada de NH_4Cl , y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra, para proporcionar el 6 como un aceite castaño que se solidifica como una masa cristalina. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.32 (s, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Paso B: El etil-éster del ácido (4-acetil-2-metil-fenoxi)-acético 6 (76.54 gramos, 324 milimoles), mCPBA al 77 por ciento (100.31 gramos, 407 milimoles, 1.26 equivalentes), y p-TsOH (13 gramos, 68 milimoles, 21 por ciento molar) en dicloroetano (450 mililitros), se calientan a 50°C durante 30 horas. Luego la mezcla de reacción se lava con KI 1M (500 mililitros, 2 veces) y NaHO_3 (500 mililitros, 2 veces). La capa orgánica se seca (MgSO_4), se filtra, y se concentra para proporcionar el 7 como un jarabe castaño.

Paso C: Una solución del etil-éster del ácido (4-acetoxi-2-metil-fenoxi)-acético 7 (de paso B anterior) en MeOH seco (400 mililitros) se combina con una solución 0.5M de NaOMe en MeOH (650 mililitros, 325

milimoles), y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución se neutraliza con HCl 1M, y se lava con H₂O (500 mililitros, 2 veces). La capa orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra, y se concentra, para proporcionar el 4 (21.7 gramos, 111 milimoles, 34 por ciento, dos pasos) como un sólido castaño claro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.4 Hz), 6.50 (dd, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 4.7 (br s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). EM calculada para C₁₀H₁₃O₄ (M+H⁺) 197.1, encontrada 197.4.

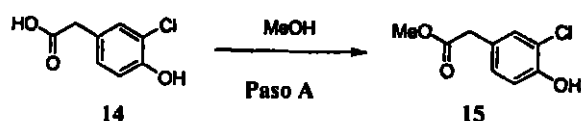


Intermediario 10. Etil-éster del ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)-acético

Paso A: Un matraz de fondo redondo de tres cuellos, de 500 mililitros, se carga con ácido clorosulfónico (25 mililitros, 373.9 milimoles), se inunda con nitrógeno, y se enfría a 0°C. Bajo nitrógeno y con agitación vigorosa, se agrega por goteo (2-metil-fenoxi)-acetato de etilo 8 (40 gramos, 206.2 milimoles). La mezcla se agita durante 90 minutos a 0°C, luego se vierte sobre hielo-agua (200 mililitros). Después, la mezcla se agita durante 45 minutos adicionales a temperatura ambiente, el precipitado blanco se filtra, se lava con agua helada, y se seca al vacío para proporcionar el 9 como un sólido blanco.

Paso B: El etil-éster del ácido (4-cloro-sulfonil-2-metil-fenoxi)-acético 9 (25 gramos, 85.4 milimoles) y estaño (50.8 gramos, 427

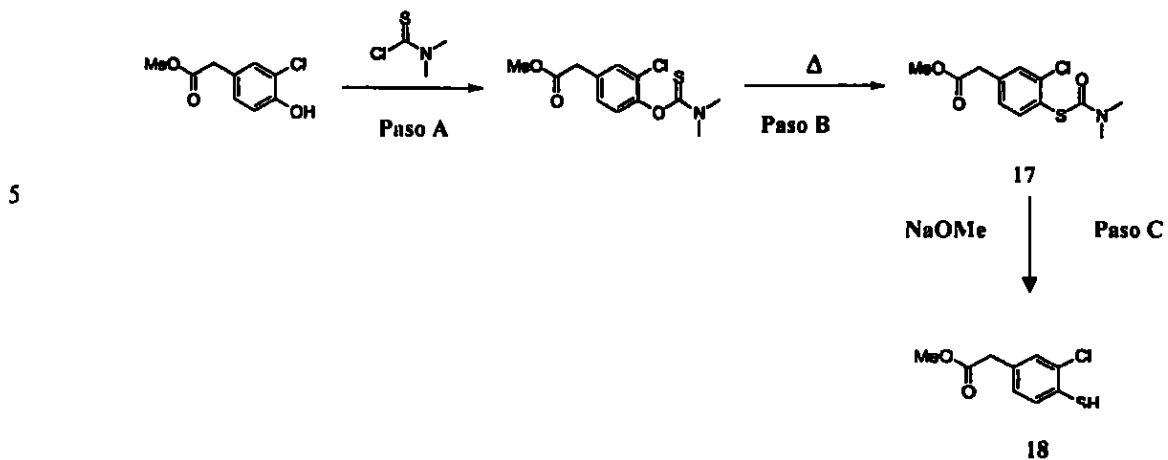
milimoles) se suspenden en EtOH, y se enfrían a 0°C. Después se agrega por goteo una solución de HCl 4N en dioxano (107 mililitros, 427 milimoles), y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 3 horas. Luego la mezcla se concentra al vacío, el resto se recupera en cloroformo, y se filtra. El filtrado se concentra al vacío para obtener un aceite amarillo, el cual se purifica mediante cromatografía (sílice, gradiente de Hex/EtOAc) para proporcionar el 10 como un aceite incoloro. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.14 (m, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.33 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H). EM calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 227.1, encontrada 227.4.



Intermediario 15. Metil-éster del ácido (3-cloro-4-hidroxifenil)-acético

Paso A: El ácido (3-cloro-4-hidroxifenil)-acético 14 (20 gramos, 107 milimoles) se disuelve en MeOH (250 mililitros) conteniendo cantidades catalíticas de H_2SO_4 concentrado (2.5 mililitros). La solución se calienta a reflujo durante la noche. El solvente se evapora, el resto se disuelve en DCM, y se lava con H_2O (200 mililitros, 3 veces). La capa orgánica se seca (MgSO_4), se filtra, y se concentra, para proporcionar el 15 como un sólido amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 2.1 Hz, J = 8.3, 1H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz,

^1H), 3.67 (s, 3H), 3.54 (s, 2H) EM calculada para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 201.0, encontrada 201.2



10

Intermediario 18. Metil-éster del ácido (3-cloro-4-mercapto-fenil)-acético.

Paso A: El metil-éster del ácido (3-cloro-4-hidroxi-fenil)-acético 15 (4.1 gramos, 21.4 milimoles), tiocarbamoil-cloruro de dimetilo (3.2 gramos, 25.6 milimoles), Et_3N (5.9 mililitros, 42.8 milimoles), y DAMP (261 miligramos, 2.14 milimoles), se disuelven en dioxano seco (30 mililitros), y se calientan a reflujo durante 16 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc, y se lava con H_2O (50 mililitros, 3 veces). La capa orgánica se seca (MgSO_4), se filtra, y se concentra, para proporcionar el 16 como un aceite incoloro.

15

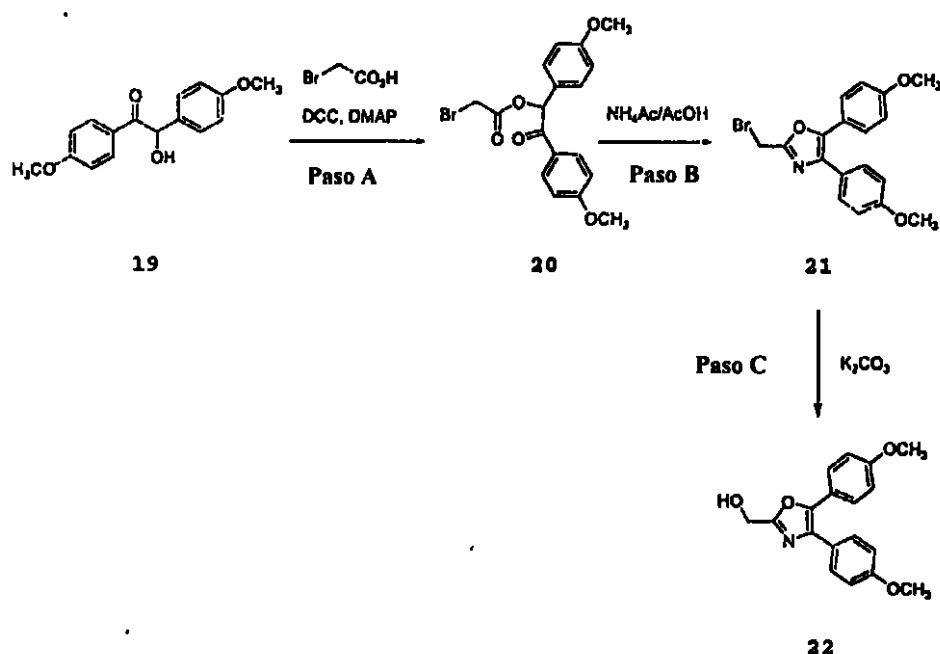
20

Paso B: El metil-éster del ácido (3-cloro-4-dimetiltio-carbamoil-oxi-fenil)-acético 16 (5.2 gramos, 18.1 milimoles) se transfiere a un matraz de fondo redondo de tres cuellos, de 250 mililitros, equipado con un termómetro. Se agrega tetradecano (45 mililitros), y la mezcla se

25

calienta a reflujo (250°C) durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se decanta, el aceite restante se lava varias veces con hexanos, y se purifica mediante cromatografía (sílice, gradiente de Hex/EtOAc), para proporcionar el 17 como un aceite castaño.

Paso C: El metil-éster del ácido (3-cloro-4-dimetil-carbamoil-sulfanil-fenil)-acético 17 (3.1 gramos, 10.8 milimoles) se disuelve en NaOMe 0.5 M en MeOH. La mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas, luego se acidifica con HCl 1M. El solvente orgánico se evapora, el resto se extrae en EtOAc (50 mililitros), y se lava con H₂O (50 mililitros, 2 veces). La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra, se concentra, y se purifica (sílice, gradiente de hexanos/EtOAc), para proporcionar el 18 como un aceite amarillo pálido. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.30-7.26 (m, 2H), 7.06-7.03 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.55 (s, 2H). EM calculada para C₉H₁₀ClO₂S (M+H⁺) 217.0, encontrada 217.3.



Intermediario 22. 2-Hidroximetil-4,5-bis-(4-metoxi-fenil)-oxazol

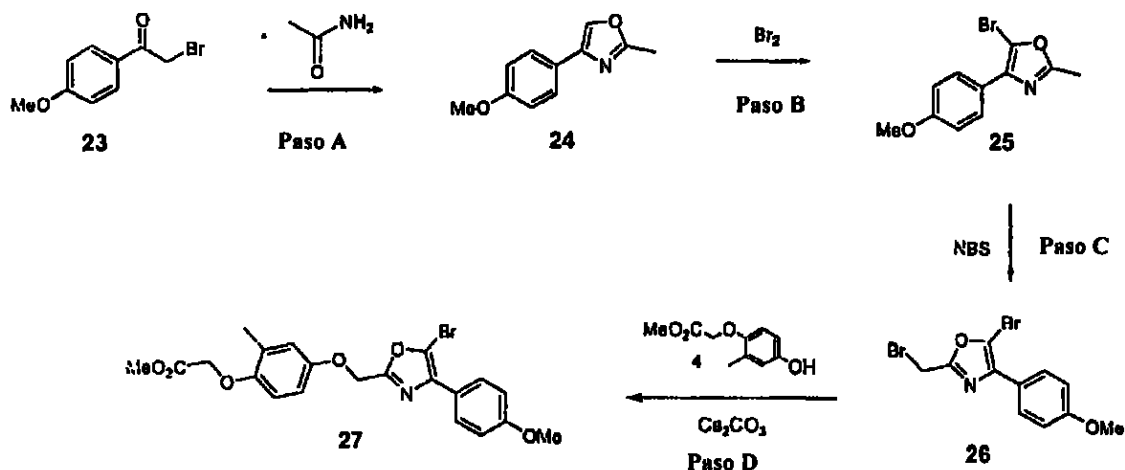
Paso A Una mezcla de anisoin 19 (1 00 g, 3.49 mmol), ácido bromoacético (0 53 g, 3 84 mmol), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (0 88 g, 4 23 mmol), DMAP (21 5 mg, 0 17 mmol) y CH₂Cl₂ (25 mL) fue agitada a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. Después de 17 h, la mezcla fue filtrada y concentrada para dejar un aceite, que fue purificado por cromatografía instantánea. La elución con una mezcla de hexano y acetato etilo (10 1) produjo 1,2-bis-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-etil éster de ácido bromo-acético 20 (1 02 g, 2 59 mmol, 74%) como sólido ligeramente amarillo. ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ = 7 89 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7 37 (d, J = 8 8 Hz, 2H), 6 90-6 84 (m, 5H), 4 03-3 96 (m, 2H), 3 82 (s, 3H), 3 77 (s, 3H).

Paso B Una solución de 1,2-bis-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-etil éster del ácido bromo-acético 20 (393 0 mg, 1 00 mmol) y NH₄OAc (384 0 mg, 5 0 mmol) en AcOH (6 mL) fue calentada a reflujo por 1 5 h. Entonces la mezcla fue vertida sobre H₂O y extraída con CH₂Cl₂ para dejar un aceite. La cromatografía instantánea usando una mezcla de hexano y acetato de etilo (10 1) como eluyente produjo 21 (283 0 mg, 0 76 mmol, 76%) como sólido blanco. ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ = 7 58-7 50 (m, 4H), 6 90 (d, J = 8 0 Hz, 4H), 5 22 (s, 2H), 3 83 (s, 6H).

Paso C Una mezcla del Intermediario 21 (75 0 mg, 0 20 mmol), carbonato de potasio (110.4 mg, 0 80 mmol) y CH₃CN (5 mL) fue calentada a reflujo por 2 h. La mezcla fue vertida en H₂O, EtOAc (50 mL) fue agregado. La capa orgánica fue secada y filtrada. El solvente fue retirado in vacuo para producir 2-hidroximetil-4,5-bis-(4-metoxi-fenil)-

oxazol 22 (50.0 mg, 0.16 mmol, 80%) como sólido blanco ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.77 (s, 6H) EM calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 312.12, encontrado 312.10

5



10

Intermediario 27. éster metílico del ácido {4-[5-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-oxazol-2-ilmetoxi]-2-metil-fenoxi}-acético

15

Paso A 2-Bromo-4'-metoxiacetofenona 23 (20.0 g, 87.3 mmol) y acetamida (15.5 g, 262.0 mmol) fueron calentados a 150°C por 2 horas. La mezcla fue enfriada, diluida con EtOAc y lavada con Na_2CO_3 saturado y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4), filtrada y concentrada para dar el producto crudo, que fue purificado por cromatografía de gel de sílice (gradiente EtOAc/hexano) para dar 4-(4-metoxi-fenil)-2-metil-oxazol 24 (10.3 g, 62 %) como sólido blanco: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.65 (s, 1H), 7.56 (d, J =8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J =8.8 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.44 (s, 3H) EM calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 190.2, encontrado 190.1.

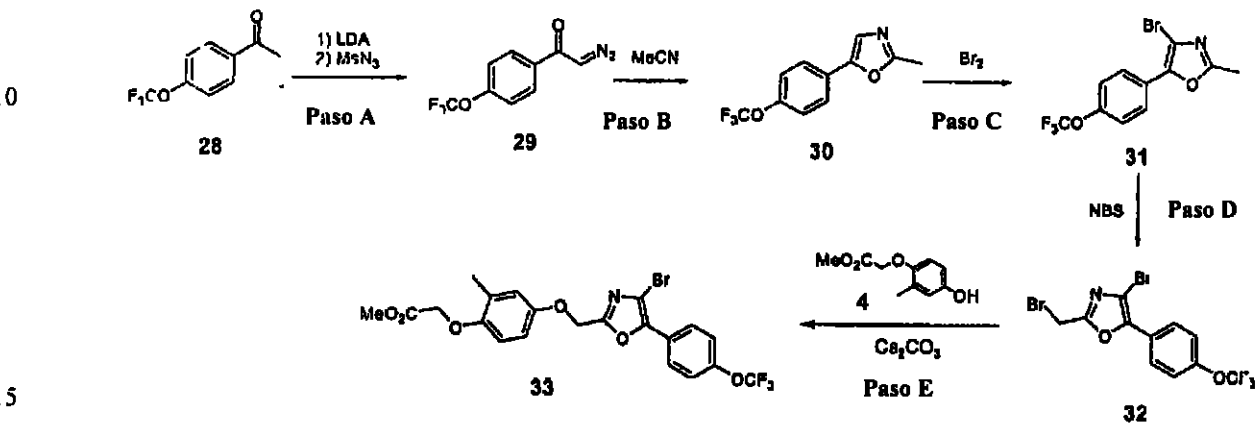
25

Paso B: 4-(4-Metoxi-fenil)-2-metil-oxazol 24 (212 mg, 1.12 mmol) fue disuelto en tetracloruro de carbono (10 ml), después el bromo (63.3 μ L, 1.23 mmol) fue agregado y la mezcla fue agitada a t α por 30 minutos. El s $\acute{o$ lido fue recogido por la filtraci $\acute{o$ n, despu $\acute{e}$ s disuelto en EtOAc (50 mL) y lavado con NaHCO $_3$ saturado (20 mL) y salmuera (10 mL). La capa org $\acute{n$ ica fue secada (MgSO $_4$), filtrada y concentrada para dar 5-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-2-metil-oxazol 25 como s $\acute{o$ lido blanco (240 mg, 80%). ^{1} H-RMN (400 MHz, CDCl $_3$) δ = 7.78 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). EM calculado para C $_{11}$ H $_{11}$ BrNO $_2$ (M+H $^+$) 269.1, encontrado 269.0.

Paso C: N-bromosuccinimida (4.89 g, 27.5 mmol) fue agregada a una soluci $\acute{o$ n de 5-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-2-metil-oxazol 25 (6.7 g, 25.0 mmol) en tetracloruro de carbono (250 mL). La soluci $\acute{o$ n anterior fue agitada a temperatura ambiente por 15 horas. Entonces la mezcla fue lavada con Na $_2$ CO $_3$ saturado y salmuera. La capa org $\acute{n$ ica fue secada (MgSO $_4$), filtrada y concentrada para dar el producto crudo, que fue purificado por cromatograf $\acute{i}$ a de gel sil $\acute{i$ cico con hexano/ $\acute{e}$ ter (gradiente) para dar 5-bromo-2-bromometil-4-(4-metoxi-fenil)-oxazol 26 (3.3 g, 38%) como s $\acute{o$ lido blanco. ^{1} H-RMN (400 MHz, CDCl $_3$) δ = 7.87 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 6.97 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.85 (s, 3H). EM calculado para C $_{11}$ H $_{10}$ Br $_2$ NO $_2$ (M+H $^+$) 348.0, encontrado 347.9.

Paso D: Una mezcla de 5-bromo-2-bromometil-4-(4-metoxi-fenil)-oxazol (2.75 g, 7.92 mmol) 26, metil $\acute{e}$ ster del $\acute{a}$ cido (4-hidroxi-2-metil-fenoxi)-ac $\acute{e}$ tico 4 (1.24 g, 6.34 mmol) y Cs $_2$ CO $_3$ (3.01 g, 9.48 mmol) en MeCN (200 ml) fue agitada a t α por 1 h. La mezcla fue filtrada,

entonces concentrada para dar el producto crudo, que fue purificado por cromatografía de gel silícico con EtOAc/hexano (gradiente) para dar éster metílico del ácido {4-[5-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-oxazol-2-ilmetoxi]-2-metil-fenoxi}-acético 27 (2 51 g, 86 %) como sólido ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7 81 (d, J=9 8 Hz, 2H), 6 90 (d, J=9 8 Hz, 2H), 6 80 (d, J=3 2 Hz, 1H), 6 71 (m, 1H), 6 58 (m, 1H), 4 99 (s, 2H), 4 52 (s, 2H), 3 78 (s, 3H), 3 72 (s, 3H), 2 20 (s, 3H) EM calculado para C₂₁H₂₁BrNO₆ (M+H⁺) 463 3, encontrado 463 0



Intermediario 33 éster metílico del ácido {4-[4-bromo-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-2-ilmetoxi]-2-metil-fenoxi}-acético

Paso A 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (8 93 g, 55 35 mmol) fue disuelto en THF seco (50 mL) en un matraz de trescuellos secado con flama, y enfriado a 0°C n-litio butílico (2 5 M en hexanos, 21 55 mL, 53 88 mmol) fue agregado gota a gota Después de agitar la solución resultante por 10 minutos a 0°C, fue enfriada a -78°C 4'-(trifluorometoxi)acetofenona (10 0 g, 48 98 mmol) 28 disuelto en THF seco (64 mL) fue agregado gota a gota durante 30 minutos La reacción

fue mantenida agitando por 45 minutos a -78°C 2,2,2-trifluoroetiltrifluoroacetato (11.43 g, 58.78 mmol) fue agregado rápidamente. Después de 20 minutos, la reacción fue vertida en un embudo de separación que contenía 200 mL de 5% HCl y extraída con 250 mL de éter dietilo. La capa orgánica fue lavada con salmuera, 5
secada sobre MgSO_4 , y concentrada. El residuo fue disuelto en acetonitrilo (50 mL), después agua (0.88 mL, 48.98 mmol) y trietilamina (7.43 g, 73.47 mmol) fueron agregados. Metanosulfonil azida recientemente preparada (8.98 g, 73.47 mmol) en una solución de 10
acetonitrilo (16 mL) fue agregado durante 30 minutos a temperatura ambiente. [Metanosulfonil azida fue preparado del procedimiento siguiente: cloruro de metanosulfonil (8.85 g, 73.47 mmol) fue disuelto en acetona (50 mL). Azida de sodio (7.56 g, 116.0 mmol) entonces fue agregado durante 30 minutos. La reacción fue agitada por 1.5 h a t_a , 15
entonces fue filtrada, y lavada con acetona. La mezcla fue concentrada para dar el producto crudo.] La reacción fue mantenida agitando por 1 h, después concentrada. El residuo fue diluido con éter dietilo (200 mL), se lavó con 10% de NaOH tres veces, y entonces con salmuera. Fue 20
secado sobre MgSO_4 , filtrado y concentrado para dar el producto crudo, que fue purificado por cromatografía de gel de sílice (éter/hexano, gradiente) para dar 2-diazo-4'-trifluorometoxiacetofenona (29) (7.93 g, 70 %) como sólido amarillo. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.82 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.89 (s, 1H). EM calculado para $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ (M^+) 230.0, encontrado 203.0 ($\text{M}+\text{H}^+-\text{N}_2$)

25 **Paso B** Cloruro de aluminio (19.6 g, 146.78 mmol) fue agregado

cuidadosamente en porciones en acetonitrilo anhidro (200 mL) 2-Diazo-4'-trifluorometoxiacetofenona (16.89 g, 73.39 mmol) 29 disuelto en acetonitrilo anhidro (200 mL) fue agregado por jeringa gota a gota durante 30 minutos a t_a con una salida para liberar el nitrógeno generado La reacción fue agitada por 45 minutos, entonces fue vertida en éter dietilo (500 mL) La solución fue apagada cuidadosamente con 0.2 N HCl Entonces fue basificada con 1 N NaOH a pH = 9-10 La capa orgánica fue separada La capa acuosa fue extraída dos veces con éter dietilo Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera, secadas (MgSO_4), filtradas, y concentradas para dar el producto crudo, que fue purificado por cromatografía de gel de sílice (gradiente éter/hexano) para dar 2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-oxazol 30 (14.0 g, 78 %es) como aceite ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.56 (d, J =8.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J =8.8 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 2.46 (s, 3H) EM calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 244.1, encontrado 244.0

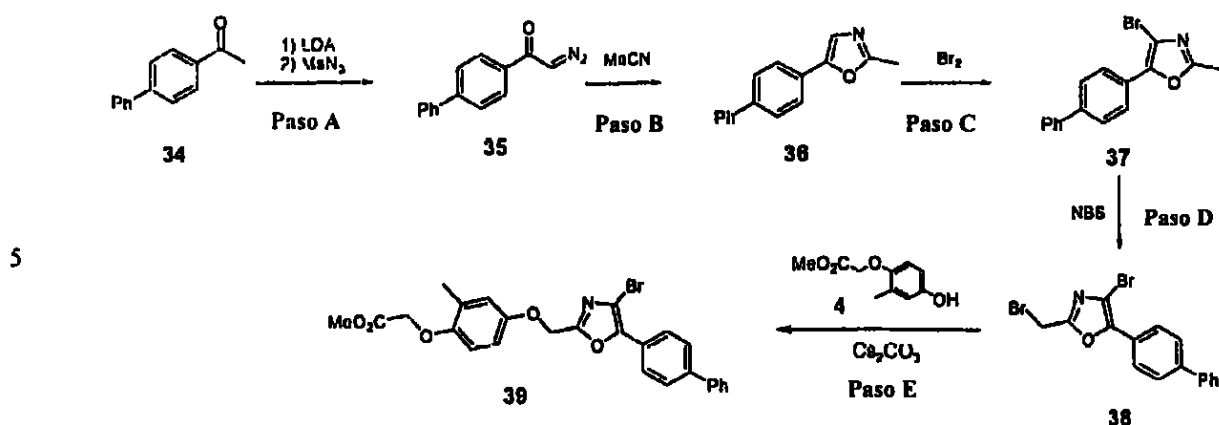
Paso C 2-Metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-oxazol (3.07 g, 12.62 mmol) 30 fue disuelto en cloroformo (100 mL), entonces bromo (648.7 μL , 12.62 mmol) fue agregado gota a gota y la mezcla fue agitada a t_a por 15 h La solución fue diluida con CH_2Cl_2 (100 mL) y lavada con NaHCO_3 saturado (150 mL) y salmuera (130 mL) La capa orgánica fue secada (MgSO_4), filtrada y concentrada para dar el producto crudo, que fue purificado por cromatografía de gel silícico con éter/hexano (gradiente) para dar 4-bromo-2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-oxazol 31 como aceite (2.0 g, 49.4%) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.86 (d, 2H, J =8.6 Hz), 7.22 (d, 2H, J =8.6 Hz), 2.47 (s, 3H) EM calculado para

$C_{11}H_8BrF_3NO_2$ ($M+H^+$) 321.9, encontrado 321.9

Paso D N-bromosuccinimida (4.89 g, 27.5 mmol) fue agregado a una solución de 4-bromo-2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-oxazol (2.0 g, 6.25 mmol) 31 en tetracloruro de carbono (40 mL). La solución antedicha fue agitada a 75°C por 20 h. La solución fue diluida con CH_2Cl_2 (100 mL) y lavada con Na_2CO_3 acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$), filtrada y concentrada para dar el producto crudo, que fue purificado por cromatografía de gel silícico con hexano/éter (gradiente) para dar 4-bromo-2-bromometil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-oxazol 32 (1.64 g, 66.0 %) como sólido blanco. ^1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.91 (d, 2H, J =8.6 Hz), 7.25 (d, 2H, J =8.6 Hz), 4.41 (s, 3H). EM calculado para $C_{11}H_7Br_2F_3NO_2$ ($M+H^+$) 399.9, encontrado 399.8

Paso E: Una mezcla de 4-bromo-2-bromometil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-oxazol 32 (895 mg, 2.232 mmol), éster metílico del ácido (4-hidroxi-2-metil-fenoxi)-acético 4 (482 mg, 2.455 mmol) y Cs_2CO_3 (836 mg, 2.567 mmol) en MeCN (50 mL) fueron agitados a t.a. por 3 h. La mezcla fue filtrada, entonces concentrada para dar el producto crudo, que fue purificado por cromatografía de gel silícico con EtOAc/hexano (gradiente) para dar éster metílico del ácido {4-[4-bromo-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-2-ilmetoxi]-2-metil-fenoxi}-acético 33 (926 mg, 80.0 %) como sólido. ^1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.89 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J =8.4 Hz, 2H), 6.79 (d, J =3.2 Hz, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). EM calculado para $C_{21}H_{18}BrF_3NO_6$ ($M+H^+$) 516.0, encontrado

516 9



Intermediario 39 éster metílico del ácido [4-(5-Bifenil-4-il-4-bromo-oxazol-2-ilmetoxi)-2-fenoxi]-acético

Paso A Siguiendo el procedimiento del Intermediario 33. Paso A, excepto la sustitución de 4'-fenilacetofenona 34 por 4'-(trifluorometoxi)acetofenona 28 en el paso A, 1-bifenil-4-il-2-diazoetanona 35 (7 20 g, 43%) fue obtenida como sólido amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7 72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7 55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7 49 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7 35-7 24 (m, 3H), 5 81 (s, 1H). EM calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ (M^+) 223.0, encontrado 195 0 ($\text{M}+\text{H}^+-\text{N}_2$)

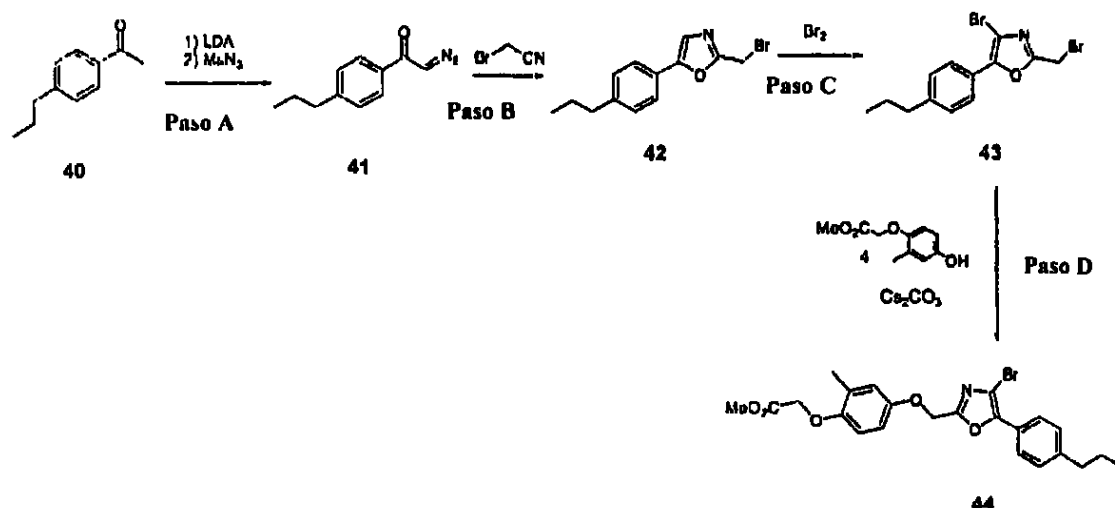
Paso B Siguiendo el procedimiento del Intermediario 33, paso B, 5-bifenil-4-il-2-metil-oxazol 36 (6 05 g, 80%) fue obtenido como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7 70-7 61 (m, 6H), 7 48-7 36 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 2 58 (s, 3H). EM calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 236 1, encontrado 236 0

Paso C. Siguiendo el procedimiento del Intermediario 33, paso C, 5-bifenil-4-il-4-bromo-2-metil-oxazol 37 (1 45 g, 54%) fue obtenido como sólido amarillo claro. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7 80 (d, J = 8.8 Hz,

2H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30-7.17 (m, 3H), 2.36 (s, 3H) EM calculado para $C_{16}H_{13}BrNO$ ($M+H^+$) 314.0, encontrado 313.9.

Paso D: Siguiendo el procedimiento del Intermediario 33, paso D, 5-bifenil-4-il-4-bromo-2-bromometil-oxazol 38 (1.36 g, 79%) fue obtenido como sólido amarillo claro ^1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7.95$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.42-7.32 (m, 3H), 4.43 (s, 3H) EM calculado para $C_{16}H_{12}Br_2NO$ ($M+H^+$) 391.9, encontrado 391.9

Paso E: Siguiendo el procedimiento del Intermediario 33, paso E, éster metílico del ácido [4-(5-Bifenil-4-il-4-bromo-oxazol-2-ilmetoxi)-2-metil-fenoxi]-acético 39 (492 mg, 36%) fue obtenido como sólido amarillo claro ^1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 8.21$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.68-7.56 (m, 3H), 7.08 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.00-6.85 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.48 (s, 3H) EM calculado para $C_{26}H_{23}BrNO_5$ ($M+H^+$) 508.1, encontrado 508.0



Intermediario 44: éster metílico del ácido {4-[4-Bromo-5-(4-propil-fenil)-oxazol-2-ilmetoxi]-2-metil-fenoxi}-acético

Paso A: Siguiendo el procedimiento del Intermediario 33, Paso A, excepto sustituyendo 4'-propilacetofenona 40 por 4'-(trifluorometoxi)acetofenona 28 en el paso A, 2-diazo-4'-propilacetofenona 41 (16.2 g, 93 %) fue obtenido como sólido amarillo.
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.62 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 2.56 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.62-1.54 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H) EM calculado para C₁₁H₁₃N₂O (M+H⁺) 189.0, encontrado 161.1 (M-N₂+H⁺)

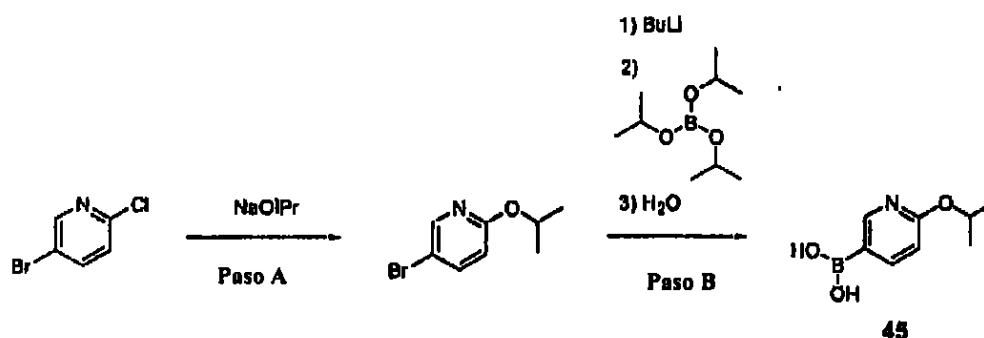
Paso B Siguiendo el procedimiento del Intermediario 33, paso B, excepto sustituyendo bromoacetronitrilo por acetronitrilo 2-Bromometil-5-(4-propil-fenil)-oxazol 42 (5.3 g, 72 %) fue obtenido como sólido blanco.
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.34 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.02 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.44-4.30 (m, 2H), 2.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.47-1.38 (m, 2H), 0.72 (t, J = 7.4 Hz, 3H) EM calculado para C₁₃H₁₅BrNO (M+H⁺) 280.0, encontrado 280.0

Paso C Siguiendo el procedimiento del Intermediario 33, paso C, 4-Bromo-2-bromometil-5-(4-propil-fenil)-oxazol 43 (2.7 g, 53 %) fue obtenido como sólido amarillo claro.
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.85 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.63-4.48 (m, 2H), 2.63 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H) EM calculado para C₁₃H₁₄Br₂NO (M+H⁺) 357.9, encontrado 357.9

Paso D Siguiendo el procedimiento del Intermediario 33, paso E, éster metílico del ácido {4-[4-Bromo-5-(4-propil-fenil)-oxazol-2-ilmetoxi]-

2-metil-fenoxi}-acético 44 (1.4 g, 100 %) fue obtenido como sólido amarillo claro. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.71 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, J =8.4 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.70-6.61 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H), 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 3H). EM calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{BrNO}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 474.1, encontrado 474.0.

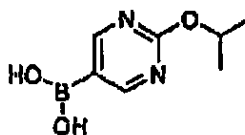
Intermediario 45 ácido 2-isopropoxi-5-piridinborónico.



Paso A NaH (5.2 g, 130 mmol) fue suspendido en isopropanol (50 mL). La mezcla fue agitada por 30 minutos a 60°C. Después de que la evolución de gas cesó, 2-cloro-5-bromopiridina (10.0 g, 52 mmol) disuelto en isopropanol (100 mL) fue agregada y la mezcla fue calentada a reflujo por 24 h. El solvente fue retirado in vacuo, y el resto fue puesto en H₂O y extraído con EtOAc. La capa orgánica fue separada y secada sobre MgSO₄, se filtró y concentró para producir 2-isopropoxi-5-bromopiridina (8.4 g, 39 mmol, 75%) como aceite marrón claro. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 2.5 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.17 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 6H). EM calculado para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrNO}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 216.0, encontrado 215.9.

Paso B: 2-Isopropoxi-5-bromo-piridina (0.65 g, 3 mmol) fue disuelto en éter seco (10 mL) y enfriado a -78°C bajo argón. Litio butílico (1.6 M en hexano, 2.81 mL, 4.5 mmol) fue agregado gota a gota y la mezcla fue agitada a -78°C por 2 h. Entonces el borato de triisopropilo (1.72 mL, 7.5 mmol) fue agregado rápidamente y la mezcla fue agitada por otras 2 h a -78°C . La mezcla fue dejada calentar a t.a., apagada con H_2O (20 mL) y agitada durante la noche a t.a. El éter fue retirado in vacuo, la capa acuosa fue ajustada a pH 10 (con 2 M NaOH) y lavada con éter. Entonces la capa acuosa fue ajustada a pH 3 (con 48% de HBr ac.) y extraída con EtOAc tres veces. La capa orgánica fue separada y secada sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para producir el ácido 2-isopropoxi-5-piridinaborónico 45 (0.42 g, 2.3 mmol, 77%) como cristal descolorido. EM calculado para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{BNO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 182.1 encontrado 182.1.

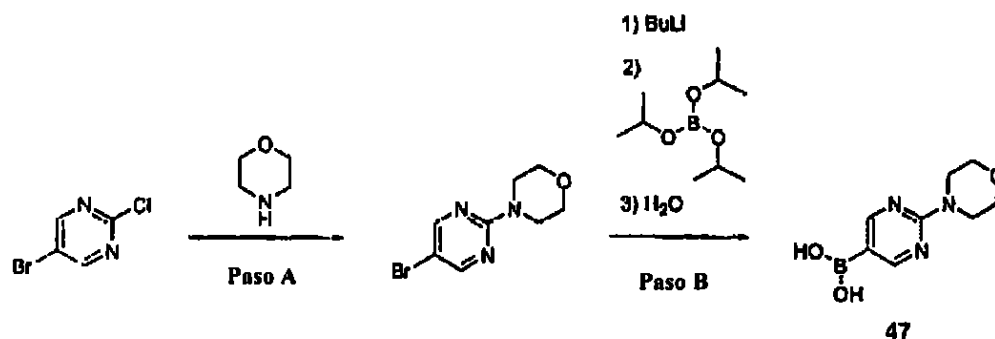
Intermediario 46 ácido 2-isopropoxi-5-pirimidinborónico



46

Siguiendo el procedimiento del Intermediario 45, excepto sustituyendo 2-cloro-5-bromopirimidina por 2-cloro-5-bromopiridina en el paso A, el compuesto de título fue preparado como un sólido blanco (0.15 g, 0.8 mmol, 27%). EM calculado para $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{BN}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 183.1 encontrando 183.1.

Intermediario 47: ácido 2-morfolino-5-pirimidinaborónico



5

10

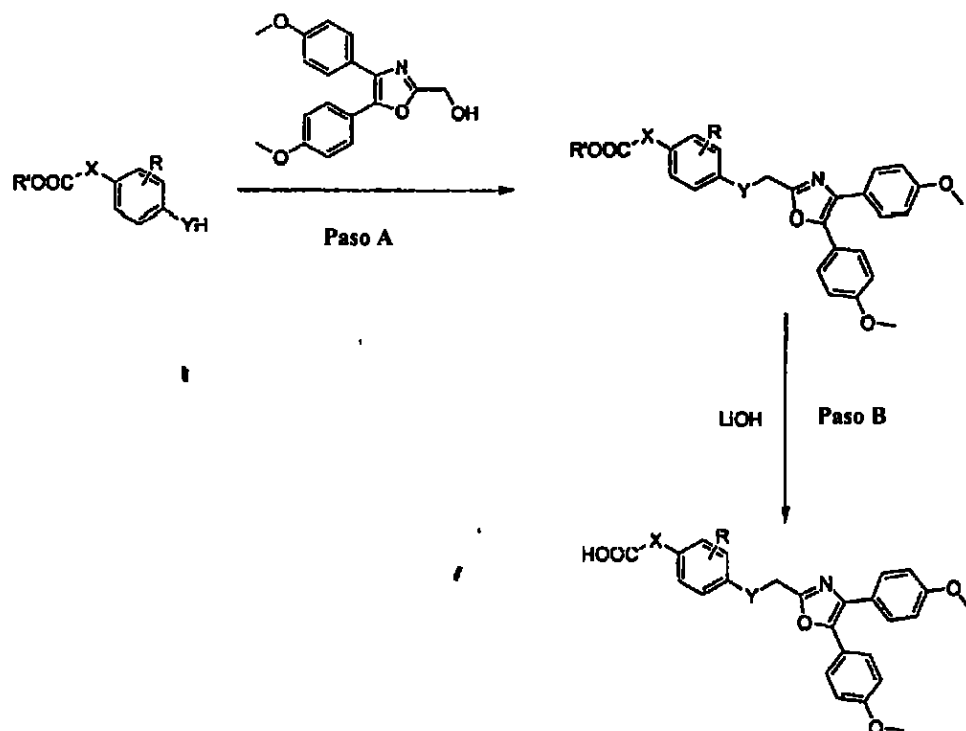
15

Paso A: Morfolina (5.4 mL, 62.4 mmol) fue disuelta en MeCN (250 mL). K_2CO_3 (8.6 g, 62.4 mmol) fue agregado y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 1 h. Entonces 2-cloro-5-bromo-pirimidina (10.0 g, 52 mmol) fue agregado y la mezcla fue calentada a reflujo por 5 h. El solvente fue retirado parcialmente in vacuo y el resto fue puesto en H_2O y extraído con EtOAc. La capa orgánica fue separada y secada sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para producir 2-isopropoxi-5-bromo-pirimidina (10.1 g, 41.1 mmol, 80%) como aceite marrón claro. ^1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.24 (s, 2H), 3.69 (m, 8H). EM calculado para $C_8H_{11}BrN_3O$ ($M+H^+$) 244.0, encontrado 243.9.

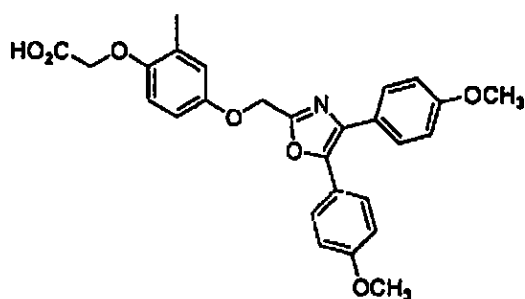
20

25

Paso B: Siguiendo el procedimiento del Intermediario 45, paso B, excepto sustituyendo 2-isopropoxi-5-bromo-pirimidina por 2-isopropoxi-5-bromo-piridina, el compuesto de título fue preparado como sólido blanco (0.38 g, 1.8 mmol, 60%). EM calculado para $C_8H_{13}BN_3O_3$ ($M+H^+$) 210.1, encontrando 210.1.



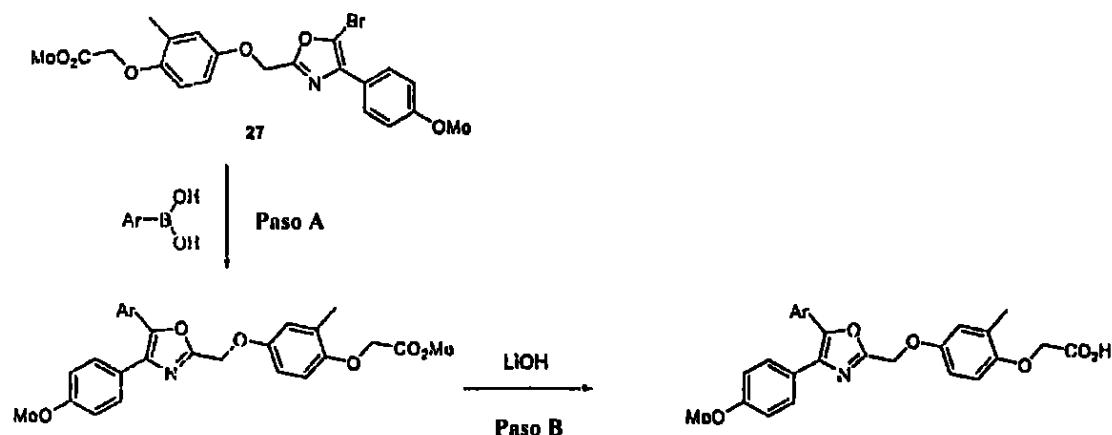
Ejemplo A1. Ácido {4-[4 5-Bis-(4-metoxi-fenil)-oxazol-2-ilmetoxi]-2-metil-fenoxi}-acético



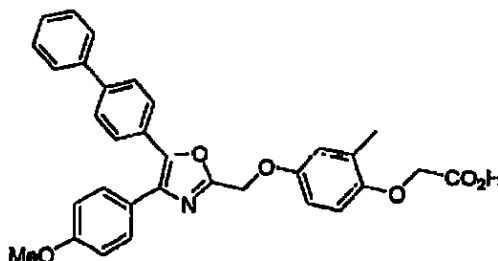
Paso A: El Intermediario 22 (25 mg, 0.08 mmol), Intermediario 4 (18 mg, 0.09 mmol) y trifenilfosfina (30 mg, 0.11 mmol) fueron disueltos en DCM seco (1 mL) y enfriados a 0°C. Después de la adición lenta de azodicarboxilato dietilo (24 µL, 0.15 mmol) la solución fue agitada a ta

durante la noche El solvente fue retirado para producir éster metílico del ácido {4-[4,5-Bis-(4-metoxi-fenil)-oxazol-2-ilmetoxi]-2-metil-fenoxi}-acético crudo que fue utilizado sin purificación adicional en el paso B

Paso B. El éster metílico del ácido {4-[4,5-Bis-(4-metoxi-fenil)-oxazol-2-ilmetoxi]-2-metil-fenoxi}-acético crudo fue disuelto en THF (1 mL), una solución de 1 M LiOH en H₂O (0.2 mL) fue agregada y la mezcla fue agitada durante la noche a ta La mezcla fue acidificada con 1 M HCl (0.25 mL), EtOAc (10 mL) fue agregado y la capa orgánica fue lavada con H₂O (3x5 mL) La capa orgánica fue secada (MgSO₄), filtrada, concentrada y purificada en HPLC de fase inversa (gradiente H₂O/MeCN) para producir el compuesto de título A1 (10.4 mg, 0.022 mmol, 27%) como un sólido blanco ¹H-RMN (400MHz, CD₃OD) δ = 7.40-7.37 (m, 4H), 6.81-6.87 (m, 5H), 6.74-6.66 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.16 (s, 3H) EM calculado para C₂₇H₂₆NO₇ (M+H⁺) 476.16, encontrado 476.10



Ejemplo B1: Ácido {4-[5-Bifenil-4-il-4-(4-metoxi-fenil)-oxazol-2-ilmetoxi]-2-metil-fenoxi}-acético



5

10

15

Paso A: Una mezcla éster metílico del ácido {4-[5-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-oxazol-2-ilmetoxi]-2-metil-fenoxi}-acético 27 (300 mg, 0.064 mmol), ácido 4-bifenilborónico (25.7 mg, 0.13 mmol), tetrakis (trifenilfosfina) paladio (7.9 mg, 0.006 mmol), carbonato de potasio (35.8 mg, 0.26 mmol), 1,4-dioxano (1 mL), EtOH (0.4 mL) y H₂O (0.2 mL) en un matraz sellado, fue calentada a 120°C y agitada a esta temperatura durante la noche. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y utilizada en el paso siguiente sin purificación adicional. EM calculado para C₃₃H₃₀NO₈ (M+H⁺) 536.2, encontrado 536.2.

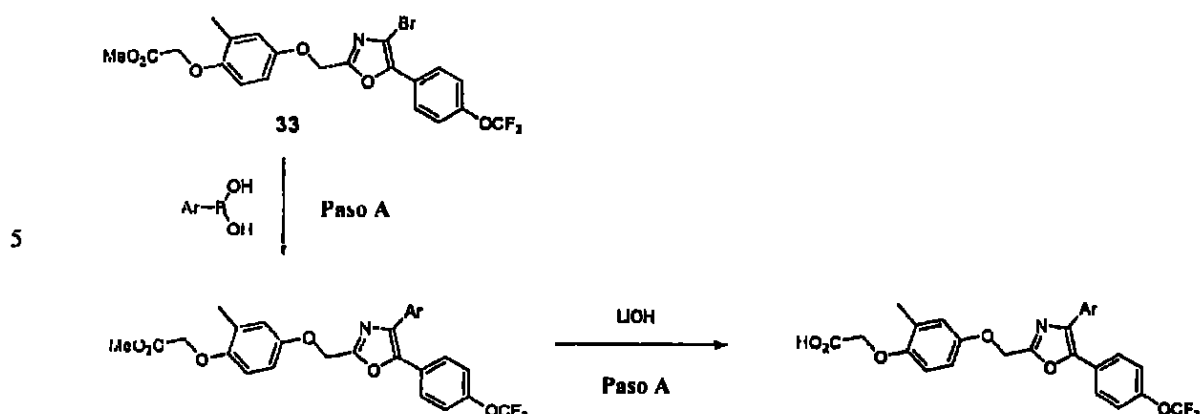
20

Paso B: LiOH·H₂O (13.6 mg, 0.32 mmol) fue agregado a la mezcla de reacción del paso A. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 2 h, y luego filtrada. El filtrado fue purificado en HPLC de fase inversa (gradiente H₂O/MeCN) para producir el compuesto de título B1 (150 mg, 0.029 mmol, 45%) como sólido blanco.

25

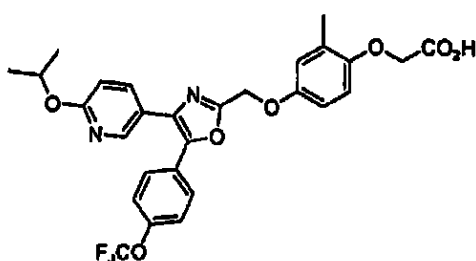
¹H-RMN (400MHz, CD₃OD) δ = 7.63-7.57 (m, 6H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93-6.91 (m, 2H), 6.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79-6.69 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). EM calculado para C₃₂H₂₈NO₈ (M+H⁺) 522.2,

encontrado 522 2



10 **Ejemplo C1:** ácido {4-[4-(6-Isopropoxi-piridin-3-il)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-2-ilmetoxi]-2-metil-fenoxi}-acético

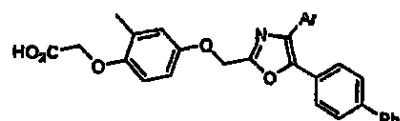
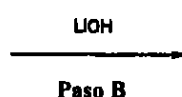
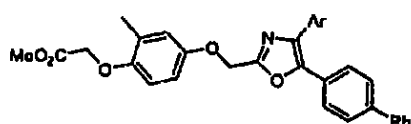
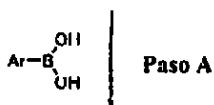
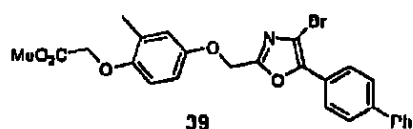
15



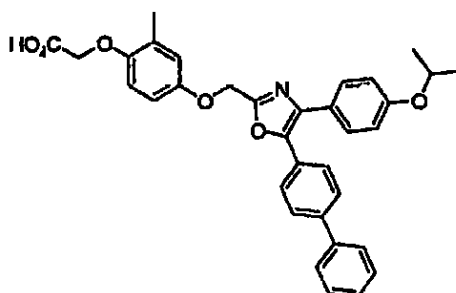
20 **Paso A:** Una mezcla de éster metílico del ácido {4-[4-bromo-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-2-ilmetoxi]-2-metil-fenoxi}-acético 33 (150 mg, 0 29 mmol), ácido 2-isopropoxi-5-piridinborónico 45 (63 1 mg, 0 35 mmol), tetrakis (trifenilfosfina) paladio (33.5 mg, 0 029 mmol) y carbonato de potasio (1 M en H₂O, 1 2 mL, 1 2 mmol) fue suspendida en 1,4-dioxano (6 0 mL) y EtOH (3 0 mL). La mezcla fue calentada a 120°C en un matraz sellado por 10 h, entonces enfriada a temperatura ambiente y utilizada en el paso siguiente sin purificación adicional. EM

25 calculado para C₂₉H₂₈F₃N₂O₇ (M+H⁺) 573 2, encontrado 573 2

Paso B LiOH H₂O (61 mg, 1.45 mmol) fue agregado a la mezcla de reacción del paso A. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 2 h, y luego filtrada. El filtrado fue purificado en HPLC de fase inversa (gradiente H₂O/MeCN) para producir el compuesto de título C1 como un sólido blanco (83.0 mg, 0.15 mmol, 52%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.88-6.77 (m, 3H), 5.28 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 5.138 (d, J = 6.0 Hz, 6H). EM calculado para C₂₈H₂₈F₃N₂O₇ (M+H⁺) 559.2, encontrado 558.9.



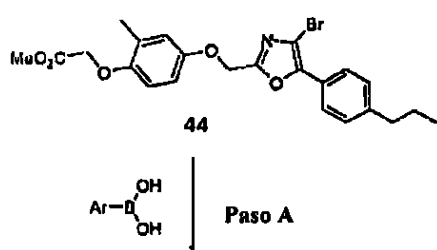
Ejemplo D1: ácido {4-[5-Bifenil-4-yl-4-(4-isopropoxi-fenil)-oxazol-2-ilmetoxi]-2-metil-fenoxi}-acético



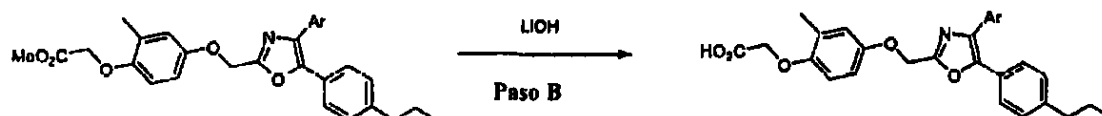
Seguendo el procedimiento del ejemplo C1, excepto sustituyendo

el intermediario 39 por el Intermediario 33, y sustituyendo el ácido 4-isopropoxifenilborónico por el ácido 2-isopropoxi-5-piridinborónico en el paso A, el compuesto de título D1 fue preparado como un sólido blanco (92 mg, 0.17 mmol, 43%). ^1H -RMN (400MHz, CD_3OD) δ = 7.59-7.55 (m, 6H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 6.79-6.68 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 6H) EM calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{NO}_8$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 550.2, encontrado 550.2

10

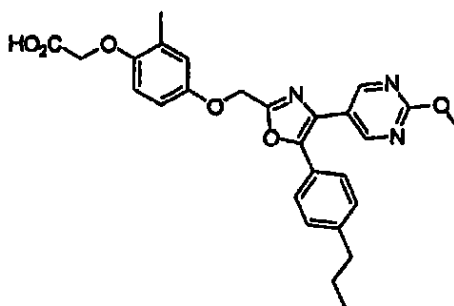


15



Ejemplo E1: ácido {4-[4-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-5-(4-propil-fenil)-oxazol-2-ilmetoxi]-2-metil-fenoxi}-acético

20



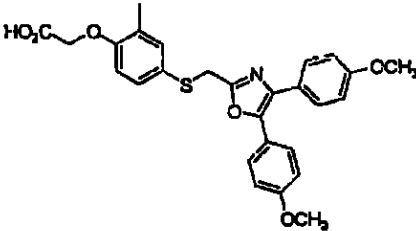
25

140
141

Siguiendo el procedimiento del ejemplo D1, excepto sustituyendo el intermediario 44 por el Intermediario 33, y el ácido 2-metoxipirimidin-5-borónico por el ácido 2-isopropoxi-5-piridinborónico en el paso A, el compuesto de título E1 fue preparado como un sólido blanco (8 6 mg, 0 018 mmol, 55%) ¹H-RMN (400MHz, CD₃OD) δ = 8 66 (s, 2H), 7 41 (d, J = 8 0 Hz, 2H), 7 21 (d, J = 8 0 Hz, 2H), 6 83 (d, J = 2 8 Hz, 1H), 6 77-6 67 (m, 2H), 5 09 (s, 2H), 4 53 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2 56 (t, J = 7 6 Hz, 2H), 2 16 (s, 3H), 1 61-1 55 (m, 2H), 0 87 (t, J = 7 4 Hz, 3H) EM calculado para C₂₇H₂₈N₃O₈ (M+H⁺) 490 2, encontrado 490 2

Por la repetición de los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, usando los materiales de inicio apropiados, los siguientes compuestos de fórmula I, según identificados en la Tabla 1, son obtenidos

Tabla 1

Número de Compuesto	Estructura del Compuesto	Datos Físicos ¹ H-RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
A2		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7 29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7 23 (d, J = 8 4 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8 8 Hz, 1H), 7 13 (s, 1H), 6 86-6 81 (m, 4H), 6.67 (d, J = 8 4 Hz, 1H), 4 58 (s, 2H), 4 01 (s, 2H), 3.73 (s, 6H), 2.01 (s, 3H). MS calcd. para C ₂₇ H ₂₆ NO ₆ S (M+H ⁺) 492.14, enc ¹ 492 10.

142

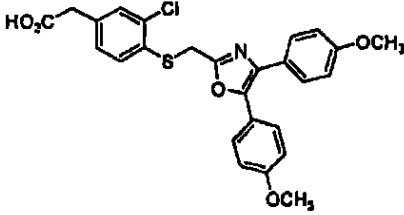
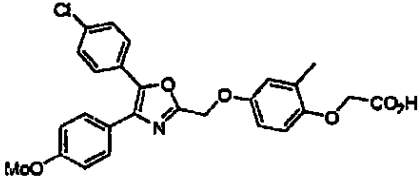
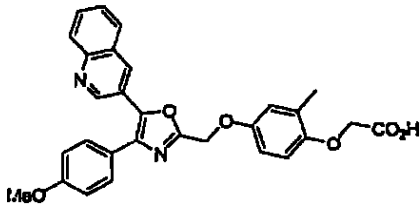
5

10

15

20

25

Número de Compuesto	Estructura del Compuesto	Datos Físicos ¹ H-RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
A3		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 2.0 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79-6.85 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.52 (s, 2H) MS calcd. para C ₂₆ H ₂₃ ClNO ₅ S (M+H ⁺) 496.09, enc 496.00.
I32		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.49(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79-6.69 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.16 (s, 3H) MS calcd. para C ₂₆ H ₂₃ ClNO ₆ (M+H ⁺) 480.1, enc 480.1.
B3		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8.94(s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.80-7.63 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.83-6.70 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS calcd. para C ₂₉ H ₂₅ N ₂ O ₆ (M+H ⁺) 497.2, encontrado 497.2

143
144

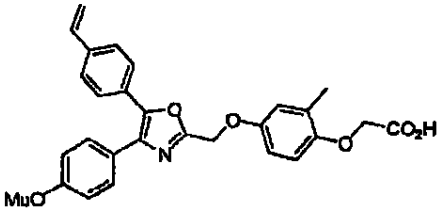
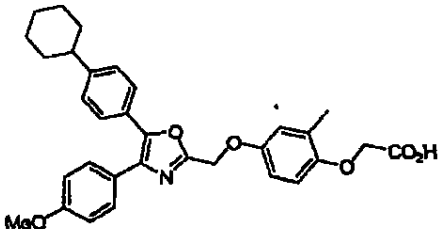
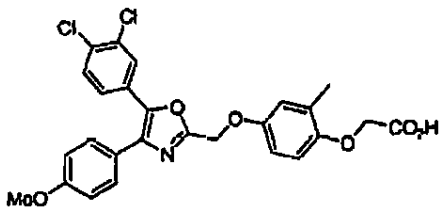
5

10

15

20

25

Número de Compuesto	Estructura del Compuesto	Datos Físicos ¹ H-RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
B7		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.46-7.37 (m, 6H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 6.78-6.62 (m, 3H), 5.77 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). MS calcd. para C ₂₂ H ₂₆ NO ₆ (M+H ⁺) 472.2, enc 472.2
B8		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.44-7.38 (m, 4H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78-6.68 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.77-1.65 (m, 5H), 1.38-1.19 (m, 5H). MS calcd. para C ₃₂ H ₃₄ NO ₆ (M+H ⁺) 528.2, enc 528.2
B9		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52-7.40 (m, 4H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80-6.69 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). MS calcd. para C ₂₆ H ₂₂ Cl ₂ NO ₆ (M+H ⁺) 514.1, enc 514.1.

14A
145

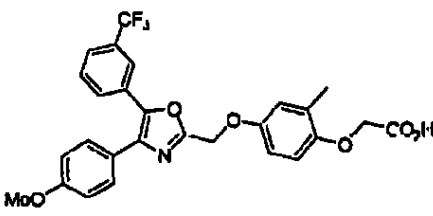
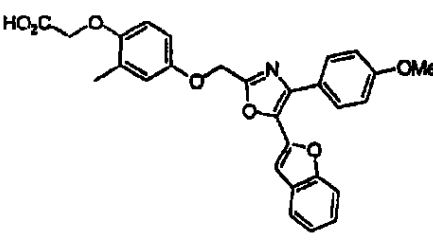
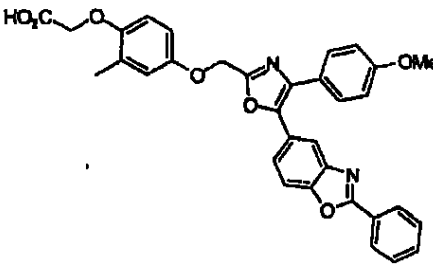
5

10

15

20

25

Número de Compuesto	Estructura del Compuesto	Datos Físicos ¹ H-RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
B10		MS calcd. para C ₂₇ H ₂₃ F ₃ NO ₆ (M+H ⁺) 514.1, enc 514.1
B11		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.75-7.73 (m, 2H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.19 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82-6.70 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.17 (s, 3H) MS calcd. para C ₂₈ H ₂₄ NO ₇ (M+H ⁺) 486.2, enc 486.1
B12		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8.36-9.34 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77-7.66 (m, 6H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.00-6.90 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). MS calcd. para C ₃₃ H ₂₇ N ₃ O ₇ (M+H ⁺) 563.2, enc 563.2.

145
146

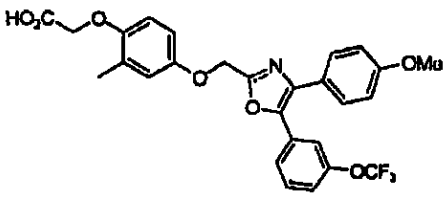
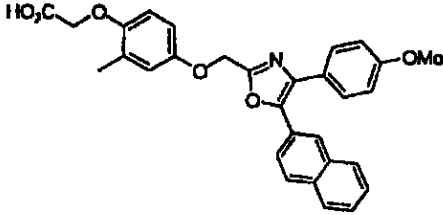
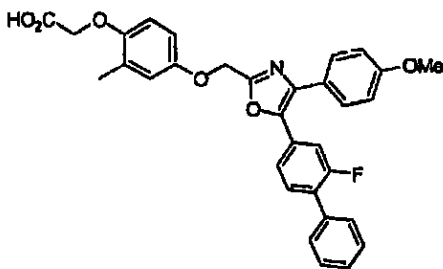
5

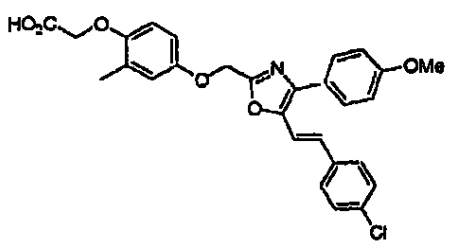
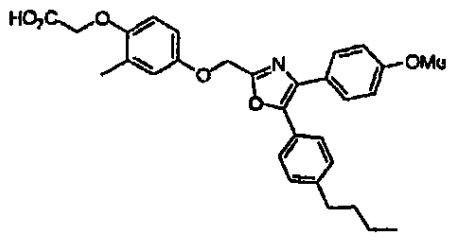
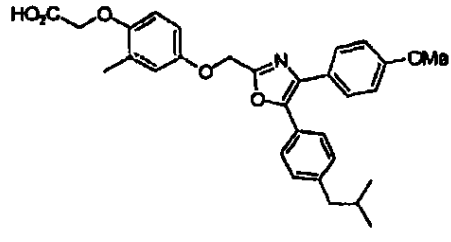
10

15

20

25

Número de Compuesto	Estructura del Compuesto	Datos Físicos ¹ H-RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
B13		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.49-7.38 (m, 4H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78-6.67 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). MS calcd para C ₂₇ H ₂₃ F ₃ NO ₇ (M+H ⁺) 530.1, enc 530.1.
B14		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8.06 (s, 1H), 7.84-7.79 (m, 3H), 7.59-7.45 (m, 5H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.83-6.71 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS calcd. para C ₃₀ H ₂₅ NO ₆ (M+H ⁺) 496.2, enc 496.2.
B15		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.51-7.31 (m, 9H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82-6.70 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS calcd para C ₃₂ H ₂₇ FN ₂ O ₆ (M+H ⁺) 540.2, enc 540.2.

Numero de Compuesto	Estructura del Compuesto	Datos Fisicos ¹ H-RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
B16		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13-7.04 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.77-6.67 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS calcd para C ₂₈ H ₂₅ ClNO ₆ (M+H ⁺) 506.1, enc 506.1
B17		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.45-7.38 (m, 4H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80-6.69 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.56 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.58-1.22 (m, 4H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H) MS calcd. para C ₃₀ H ₃₂ NO ₆ (M+H ⁺) 502.2, enc 502.2
B18		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.46-7.41 (m, 4H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82-6.72 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.90-1.79 (m, 1H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS calcd. para C ₃₀ H ₃₂ NO ₆ (M+H ⁺) 502.2, enc 502.2

148
149

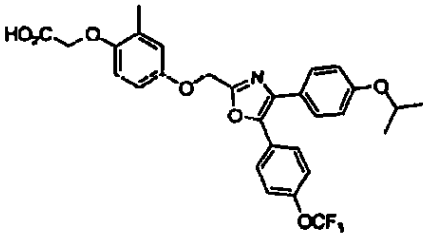
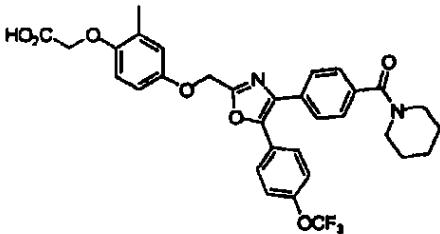
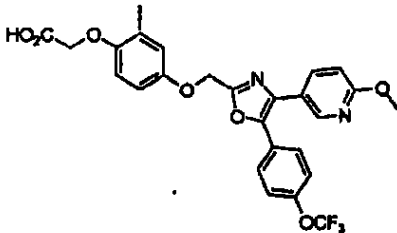
5

10

15

20

25

Número de Compuesto	Estructura del Compuesto	Datos Físicos ¹ H-RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
C4		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.87-6.77 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS calcd. para C ₂₉ H ₂₇ F ₃ N ₃ O ₇ (M+H ⁺) 558.2, enc 558.2.
C5		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.62-7.59 (m, 4H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78-6.67 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.63 (bs, 2H), 3.34 (bs, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.04-1.45 (m, 6H). MS calcd. para C ₃₂ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₇ (M+H ⁺) 611.2, enc 611.2.
C6		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81-6.68 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). MS calcd. para C ₂₆ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₇ (M+H ⁺) 531.1, enc 531.1.

5

10

15

20

25

Numero de Compuesto	Estructura del Compuesto	Datos Fisicos ¹ H-RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
C10		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.32-7.23 (m, 4H), 7.07 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.00-6.92 (m, 4H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78-6.67 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.16 (s, 3H). MS calcd. para C ₂₇ H ₂₃ F ₃ NO ₇ (M+H ⁺) 592.2, enc 592.1
C11		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37-7.20 (m, 7H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.67 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 2.16 (s, 3H). MS calcd para C ₃₃ H ₂₇ F ₃ NO ₇ (M+H ⁺) 606.2, enc 606.1
C12		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.97-6.92 (m, 2H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79-6.67 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.20-5.15 (m, 4H), 2.16 (s, 3H). MS calcd para C ₂₈ H ₂₃ F ₃ NO ₈ (M+H ⁺) 558.1, enc 558.1.

5

10

15

20

25

Número de Compuesto	Estructura del Compuesto	Datos Físicos ¹ H-RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
C16		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.73-7.68 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.88-6.77 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.56-3.53 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.98-1.75 (m, 6H). MS calcd. para C ₃₁ H ₃₀ F ₃ N ₂ O ₆ (M+H ⁺) 583.2, enc 583.2
C17		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.62-7.57 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 4H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.66 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (s, 3H). MS calcd. para C ₃₀ H ₃₀ F ₃ N ₂ O ₆ (M+H ⁺) 571.2, enc 571.2.
C18		MS calcd. para C ₃₀ H ₃₀ F ₃ N ₂ O ₆ (M+H ⁺) 571.2, enc 571.2.
C19		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31-7.17 (m, 4H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.76-6.66 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.24-3.07 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.96-1.93 (m, 4H). MS calcd. para C ₃₀ H ₂₈ F ₃ N ₂ O ₆ (M+H ⁺) 569.2, enc 569.2

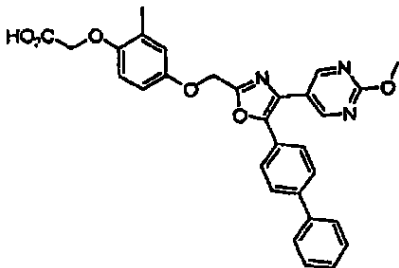
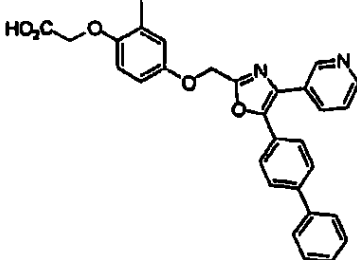
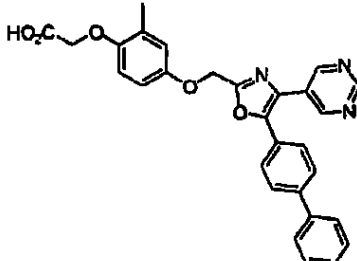
5

10

15

20

25

Numero de Compuesto	Estructura del Compuesto	Datos Físicos ¹ H-RMN 400 MHz (DMSO- d ₆) y/o EM (m/z)
D3		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8.74 (s, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.83-6.71 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.12 (s, 3H) MS calcd. para C ₃₀ H ₂₆ N ₃ O ₆ (M+H ⁺) 524.2, enc 524.2
D4		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8.89 (bs, 1H), 8.64 (bs, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80-7.56 (m, 7H), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.91-6.79 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.24 (s, 3H) MS calcd para C ₃₀ H ₂₄ N ₂ O ₆ (M+H ⁺) 493.2, enc 493.0
D5		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 9.08 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 7.72-7.31 (m, 9H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80-6.70 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 2.17 (s, 3H) MS calcd para C ₃₀ H ₂₄ N ₂ O ₆ (M+H ⁺) 494.2, enc 494.1

157
158

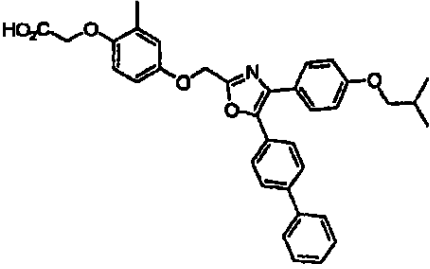
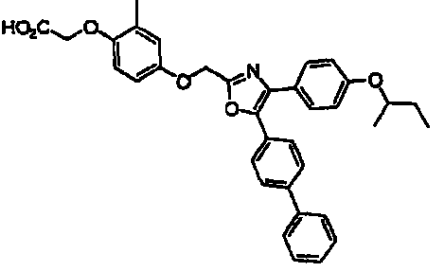
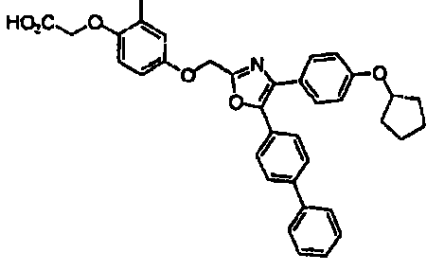
5

10

15

20

25

Numero de Compuesto	Estructura del Compuesto	Datos Fisicos ¹ H-RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
D9		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.63-7.57 (m, 6H), 7.49-7.27 (m, 5H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81-6.70 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.71 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.04-1.94 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 6H). MS calcd. para C ₃₃ H ₃₄ NO ₆ (M+H ⁺) 564.2, encontrado 564.2.
D10		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.64-7.58 (m, 6H), 7.48-7.27 (m, 5H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81-6.70 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.38-4.30 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS calcd. para C ₃₃ H ₃₄ NO ₆ (M+H ⁺) 564.2, encontrado 564.2.
D11		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.66-7.58 (m, 6H), 7.47-7.27 (m, 5H), 6.88-6.86 (m, 3H), 6.81-6.70 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.89-1.57 (m, 8H). MS calcd. para C ₃₆ H ₃₄ NO ₆ (M+H ⁺) 576.2, encontrado 576.2.

5

10

15

20

25

Numero de Compuesto	Estructura del Compuesto	Datos Físicos ¹ H-RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
D12		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.60-7.55 (m, 6H), 7.37-7.24 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80-6.68 (m, 4H), 5.07 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.20-4.16 (m, 4H), 2.17 (s, 3H). MS calcd para C ₃₃ H ₂₈ NO ₇ (M+H ⁺) 550.2, enc 550.1.
D13		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.65-7.55 (m, 8H), 7.37-7.25 (m, 5H), 6.84 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.79-6.67 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.62 (bs, 2H), 3.34 (bs, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.65-1.47 (m, 6H) MS calcd. para C ₃₇ H ₃₅ N ₂ O ₆ (M+H ⁺) 603.2, <i>encuentra</i> 603.2
D14		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.60-7.54 (m, 5H), 7.40-7.33 (m, 4H), 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79-6.67 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.16 (s, 3H) MS calcd. para C ₃₄ H ₃₁ N ₂ O ₆ (M+H ⁺) 563.2, enc 563.2.

159
160

5

10

15

20

25

Numero de Compuesto	Estructura del Compuesto	Datos Físicos ¹ H-RMN 400 MHz (DMSO-d ₆) y/o EM (m/z)
D15		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.62-7.53 (m, 5H), 7.39-7.33 (m, 4H), 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79-6.66 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.52-3.15 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.21-1.00 (m, 6H) MS calcd. para C ₁₈ H ₁₅ N ₂ O ₆ (M+H ⁺) 591.2, enc . 591.2.
E2		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77-6.66 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 4.52 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.59-1.53 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H) MS calcd para C ₂₈ H ₂₉ N ₂ O ₆ (M+H ⁺) 489.2, encontrado 489.1.
E3		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.52-7.48 (m, 4H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95-6.93 (m, 3H), 6.89-6.78 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.67-4.61 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H) MS calcd para C ₃₁ H ₃₄ N ₂ O ₆ (M+H ⁺) 516.2, enc 516.3.

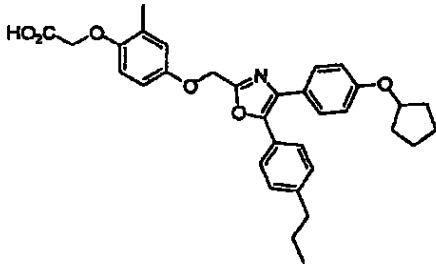
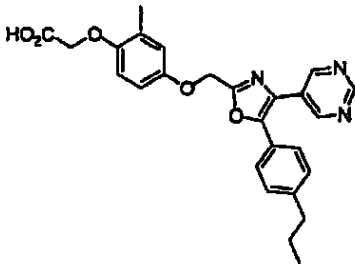
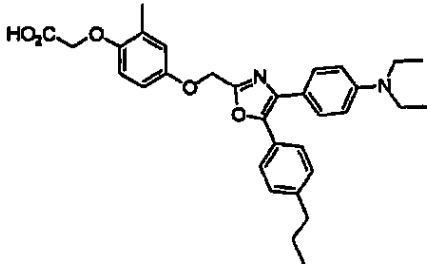
5

10

15

20

25

Numero de Compuesto	Estructura del Compuesto	Datos Físicos ¹ H-RMN 400 MHz (DMSO- d ₆) y/o EM (m/z)
E4		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.89-6.87 (m, 3H), 6.83-6.73 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.97-1.58 (m, 11H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H) MS calcd. para C ₃₃ H ₃₆ NO ₆ (M+H ⁺) 542.3, encontrado 542.3.
E5		¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ = 9.07 (bs, 1H), 8.90 (bs, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.84-6.70 (m, 4H), 5.12 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 2.58-2.54 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.63-1.54 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS calcd para C ₂₆ H ₂₆ N ₃ O ₅ (M+H ⁺) 460.2, enc 460.1.
E6		MS calcd para C ₃₂ H ₃₇ N ₂ O ₅ (M+H ⁺) 529.3, encontrado 529.2.

Ensayo de Transcripción

Se emplean ensayos de transfección para evaluar la capacidad de los compuestos de la invención para modular la actividad de transcripción de los PPARs. Dicho de una manera breve, los vectores de expresión para proteínas quiméricas que contengan el dominio de enlace de ADN de GAL4 de levadura fusionado con el dominio de enlace de ligando (LBD) de cualquiera de PPAR δ , PPAR α , ó PPAR γ , se introducen mediante transfección transitoria en células de mamífero, junto con un plásmido reportero en donde el gen de luciferasa esté bajo el control de un sitio de enlace de GAL4. Al exponerse a un modulador de PPAR, varía la actividad de transcripción de PPAR, y esto se puede monitorear por los cambios en los niveles de luciferasa. Si las células transfectadas se exponen a un agonista de PPAR, aumenta la actividad de transcripción dependiente del PPAR y se elevan los niveles de luciferasa.

Se siembran células de riñón embrionicas humanas 293T (8×10^6) en un matraz de 175 cm² un día antes del inicio del experimento, en FBS al 10 por ciento, Penicilina al 1 por ciento/Estreptomicina/Fungizoma, Medio DMEM. Las células se cosechan lavando con PBS (30 mililitros), y luego se disocian utilizando tripsina (0.05 por ciento, 3 mililitros). La tripsina se inactiva mediante la adición del medio de ensayo (DMEM, suero bovino fetal con CA-dextrano (5 por ciento)). Las células se centrifugan y se vuelven a suspender hasta 170.000 células/mililitro. Se prepara una mezcla de transfección del plásmido de expresión del dominio de enlace de ligando GAL4-PPAR (1 microgramo), el plásmido

reportero de luciferasa-UAS (1 microgramo), fugo (proporción de 3 1, 6 microlitros), y medio exento de suero (200 microlitros), y se incuba durante 15 a 40 minutos a temperatura ambiente. Las mezclas de transfección se agregan a las células para dar 0.16 M de células/mililitro, y luego las células (50 microlitros/pozo) se aplican en 384 placas blancas, de fondo sólido, tratadas con TC. Las células se incuban adicionalmente a 37°C, con CO₂ al 5.0 por ciento, durante 5 a 7 horas. Se prepara una serie de diluciones de 12 puntos (diluciones seriales triplicadas) para cada compuesto de prueba en sulfóxido de dimetilo, con una concentración del compuesto de partida de 10 µM. Se agrega el compuesto de prueba (500 nanolitros) a cada pozo de las células de la placa de ensayo, y las células se incuban a 37°C, con CO₂ al 5.0 por ciento, durante 18 a 24 horas. Se agrega a cada pozo el regulador de lisis celular/luciferasa, Bright-Glo^{MR} (25 por ciento, 25 microlitros, Promega). Siguiendo de una incubación adicional durante 5 minutos a temperatura ambiente, se mide la actividad de luciferasa.

Los valores de luminiscencia brutos se normalizan dividiéndolos entre el valor del control de sulfóxido de dimetilo presente en cada placa. Los datos normalizados se analizan, y se ajustan las curvas de respuesta a la dosis utilizando el programa de ajuste de gráfica Prism. La EC₅₀ se define como la concentración a la cual el compuesto provoca una respuesta que está a la mitad del camino entre los valores máximo y mínimo. La eficacia relativa (o el porcentaje de eficacia) se calcula mediante una comparación de la respuesta provocada por el compuesto, con el máximo valor obtenido para el modulador de PPAR de

referencia

Los compuestos de la Fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, como se indica por las pruebas *in vitro* descritas en esta solicitud. Los compuestos de la invención de preferencia tienen una EC₅₀ para PPAR δ menor a 1 μ M, más preferiblemente menor a 500 nM, de una manera más preferible menor a 100 nM. Los compuestos de la invención son cuando menos 100 veces selectivos para PPAR δ sobre PPAR γ .

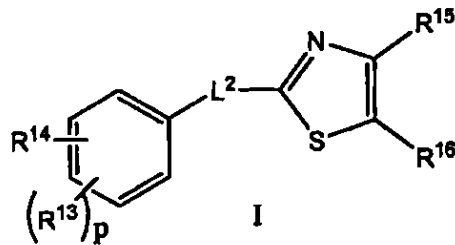
Se entiende que los ejemplos y modalidades descritos en la presente son solamente para propósitos ilustrativos, y que las personas expertas en la técnica podrán ver diferentes modificaciones o cambios a la luz de los mismos, y se deben incluir dentro del espíritu y panorama de esta solicitud, y del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Todas las publicaciones, patentes, y solicitudes de patente citadas en la presente, se incorporan a la presente como referencia para todos los propósitos.

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de la Fórmula I:

5



en donde

10

p es un entero seleccionado de 0 a 3,

15

L^2 se selecciona a partir de $-XOX-$, $-XS(O)_{0-2}X-$ y $-XS(O)_{0-2}XO-$, en donde X se selecciona independientemente a partir de un enlace y alquileo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde cualquier alquileo de L^2 puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno;

20

R^{13} se selecciona a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, y heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo de R^{13} está opcionalmente sustituido

25

con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno;

5 R^{14} se selecciona a partir de $-XOXC(O)OR^{17}$ y $-XC(O)OR^{17}$, en donde X es un enlace o alquileno de 1 a 4 átomos de carbono, y R^{17} se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

10 R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente a partir de $-R^{18}$ y $-YR^{18}$, en donde Y se selecciona a partir de alquileno de 1 a 6 átomos de carbono, alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono, alquinileno de 2 a 6 átomos de carbono, $-C(O)NR^{17}-$ y $-OX-$, X es un enlace o alquileno de 1 a 4 átomos de carbono, R^{17} se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y R^{18} se selecciona a partir de cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 13 átomos de carbono, o R^{15} y R^{16} junto con los átomos con los que están unidos R^{15} y R^{16} forman un heteroarilo de 5 a 14 átomos de carbono bicíclico o tricíclico fusionado,

20 en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo de R^{18} o la combinación de R^{15} y R^{16} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono

25

sustituido por halógeno, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, ciclo-alquilo de 3 a 12 átomos de carbono, hetero-ciclo-alquilo de 3 a 8 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, hetero-arilo de 5 a 13 átomos de carbono, $-XS(O)_{0-2}R^{17}$ $-XS(O)_{0-2}XR^{18}$, $XNR^{17}R^{17}$ $-XNR^{17}S(O)_{0-2}R^{17}$ $-XNR^{17}C(O)R^{17}$ $XC(O)NR^{17}R^{17}$ $-XNR^{17}C(O)R^{18}$, $-XC(O)NR^{17}R^{18}$, $-XC(O)R^{18}$, $-XNR^{17}XR^{18}$, y $XOXR^{18}$, en donde cualquier sustituyente de arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo está además sustituido opcionalmente con 1 a 3 radicales independientemente a partir de halógeno, nitro, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido por halógeno, en donde X es un enlace o alquileno de 1 a 4 átomos de carbono, R^{17} se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R^{18} se selecciona a partir de cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono, en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo de R^{18} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos,

isómeros, y profármacos del mismo

2 El compuesto de la reivindicación 1 en donde,

p es un entero seleccionado de 0 a 3,

5 L² se selecciona de -XOX-, -XS(O)₀₋₂X-, y -XS(O)₀₋₂XO-, en donde X se selecciona independientemente a partir de un enlace y alquileo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde cualquier alquileo de L² puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno,

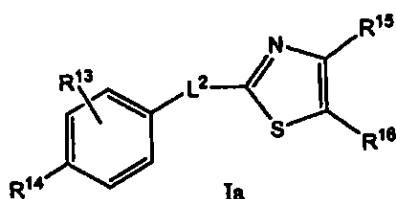
10 R¹³ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno, y

R¹⁴ se selecciona a partir de -XOXC(O)OR¹⁷ y -XC(O)OR¹⁷, en donde X es un enlace o alquileo de 1 a 4 átomos de carbono, y R¹⁷ se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

15 R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente a partir de -R¹⁸ e -YR¹⁸, en donde Y se selecciona a partir de alquileo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilenilo de 2 a 6 átomos de carbono, -C(O)NR¹⁷-, y -OX-, X es un enlace o alquileo de 1 a 4 átomos de carbono; R¹⁷ se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y R¹⁸ se selecciona a partir de arilo de 6 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 13 átomos de carbono, o R¹⁵ y R¹⁶ junto con los átomos con los que están unidos
20 R¹⁵ y R¹⁶ forman un heteroarilo de 5 a 14 átomos de carbono bicíclico o

tricíclico fusionado, en donde cualquier arilo, heteroarilo, y cicloalquilo
 de R^{18} o la combinación de R^{15} y R^{16} está opcionalmente sustituido con
 1 a 3 radicales independientemente seleccionados a partir de halógeno,
 nitro, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos
 de carbono, tioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxí-alquilo de 1 a
 5 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por
 halógeno, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno,
 cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3 a 8
 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono opcionalmente
 sustituido con alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, heteroarilo de 5 a 13
 10 átomos de carbono, $-XS(O)_{0-2}R^{17}$ $-XS(O)_{0-2}XR^{18}$, $-XNR^{17}R^{17}$ -
 $XNR^{17}S(O)_{0-2}R^{17}$ $-XNR^{17}C(O)R^{17}$
 $-XC(O)NR^{17}R^{17}$ $-XNR^{17}C(O)R^{18}$, $-XC(O)NR^{17}R^{18}$, $-XC(O)R^{18}$, $-XNR^{17}XR^{18}$,
 y $-XOXR^{18}$, en donde X es un enlace o alquileo de 1 a 4 átomos de
 15 carbono, R^{17} se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6
 átomos de carbono, y R^{18} se selecciona a partir de arilo de 6 a 10
 átomos de carbono, heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono,
 heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 12
 átomos de carbono, en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o
 20 heterocicloalquilo de R^{19} está opcionalmente sustituido con 1 a 3
 radicales independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro,
 ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de
 carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, y
 alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno

25 3 El compuesto de la reivindicación 1 de Fórmula Ia.

169
170

L^2 se selecciona a partir de $-S(O)_{0-2}(CH_2)_{1-4}O-$, $-O(CH_2)_{1-4}S(O)_{0-2}-$, $-CH_2S(O)_{0-2}-$, $-S(O)_{0-2}CH_2-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-CH_2O-$, y $-OCH_2-$;

R^{13} se selecciona a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno,

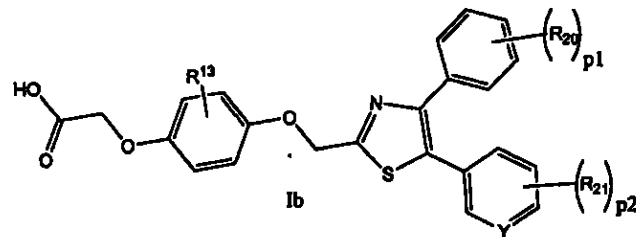
R^{14} se selecciona a partir de $-OCH_2C(O)OH$, y $-CH_2C(O)OH$,

R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente a partir de $-R^{18}$ e $-YR^{18}$, en donde Y se selecciona a partir de alquilenos de 1 a 6 átomos de carbono, alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono, $-C(O)NH-$, y $-O(CH_2)_{1-3}-$, y R^{18} se selecciona a partir de fenilo, bifenilo, ciclohexilo, naftilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, benzo[b]furanilo, piridinilo, pirimidinilo, dibenzofuran-2-ilo, furanilo, benzo[b]tiofeno, tiofenilo, fenoxantiin-4-ilo, benzoxazolilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzo-oxazol-6-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzoxazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilo, y quinolinilo, o R^{15} y R^{16} junto con los átomos con los que están unidos R^{15} y R^{16} forman 4,5-dihidro-nafto[1,2-d]tiazol-2-ilo, 4H-cromeno[4,3-d]tiazol-2-ilo, 5,6-dihidro-4H-3-tia-1-aza-benzo[e]-azulen-2-ilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, y 1-oxa-3-aza-ciclopenta-[a]naftalen-2-ilo,

en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo de R^{15} y R^{16} la combinación de R^{15} y R^{16} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados a partir de halógeno, ciano, nitro, metilo, isopropilo,

isopropil-sulfanilo, isopropiloxi, hidroximetilo, metil-sulfanilo, metoxi, etoxilo, pentafluoro-etoxilo, trifluoro-metilo, trifluoro-metoxi, trifluorometil-sulfonilo, morfolino, fenoxilo, benzoxilo, etil-sulfonilo, dimetil-amino, metil-sulfonil-amino, etil-sulfonilo, propilo, vinilo, propiloxi, butoxilo secundario, trifluoro-metil-sulfanilo, dimetil-amino-carbonilo, dietil-amino-carbonilo, metil-carbonil-amino, metil-carbonilo, ciclopentil-oxilo, isopropil-metil-amino-carbonilo, ciclopropil-amino-carbonilo, ciclohexilo, morfolino, piperidinilo, indolilo, pirrolidinilo, pirrolidinil-carbonilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, piperidinil-carbonilo, morfolino-carbonilo, isopropil-metil-amino, isopropil-metil-amino-carbonilo, dietil-amino, y fenilo opcionalmente sustituido con metoxi

4. El compuesto de la reivindicación 3 de la Fórmula Ib



en donde p1 y p2 se seleccionan independientemente de 0, 1 y 2,
Y se selecciona a partir de N y CH;

R¹³ se selecciona a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno,

R²⁰ se selecciona a partir de trifluorometilo y trifluorometoxi, y

R²¹ se selecciona a partir de isopropiloxi y metoxi.

5 El compuesto de la reivindicación 4 el cual es ácido {4-[4-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-2-ilmetoxi]-2-metil-fenoxi}-acético

6 Un método para tratar una enfermedad o desorden en un animal en donde la modulación de la actividad de PPAR δ pueda prevenir, inhibir, o reducir la patología y/o sintomatología de la enfermedad, cuyo método comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1

5

7 El método de la reivindicación 6 en donde la enfermedad o desorden se selecciona a partir del tratamiento o la profilaxis de dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesteremia, aterosclerosis, aterogénesis, hipertrigliceridemia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad vasculares, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, obesidad, caquexia, inflamación, artritis, cáncer, anorexia, anorexia nerviosa, bulimia, enfermedad de Alzheimer, trastornos de la piel, enfermedades respiratorias, trastornos oftálmicos, enfermedades de intestino irritable, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, diabetes tipo I, diabetes tipo II, y síndrome X

10

15

8 El método de la reivindicación 6. en donde la enfermedad o desorden se selecciona a partir de síndrome de desgaste por VIH, enfermedad crítica de largo plazo, masa muscular y/o fuerza muscular reducidas, masa corporal magra reducida, mantenimiento de fuerza y función muscular en los ancianos, duración muscular y función muscular disminuidas, y fragilidad en los ancianos

20

9 El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad en un animal en donde la actividad de PPAR δ contribuya a la patología y/o sintomatología de la enfermedad

25

10 Una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 11 Una combinación farmacéutica, en especial una composición farmacéutica, la cual comprende

1) un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

2) cuando menos un ingrediente activo seleccionado a partir del grupo que consiste en

10 a) agentes antidiabéticos tales como insulina, derivados de insulina y miméticos, secretagogos de insulina tales como las sulfonilureas, por ejemplo Glipizida, gliburida, y Amarilo, ligandos de receptores de sulfonilurea insulínica tales como meglitinidas, por ejemplo
15 nateglinida y repaglinida; sensibilizantes a insulina, tales como inhibidores de fosfatasa de proteína tirosina-1B (PTP-1B), tales como PTP-112, inhibidores de GSK3 (quinasa de sintasa de glicógeno-3), tales como SB-517955 SB-4195052 SB-216763 NN-57-05441 y NN-57-05445, ligandos RXR, tales como GW-0791 y AGN-194204,
20 inhibidores del co-transportador de glucosa dependiente de sodio, tales como T-1095, inhibidores de fosforilasa de glicógeno A, tales como BAY R3401, biguanidas, tales como metformina, inhibidores de alfa-glucosidasa, tales como acarbosa, GLP-1 (péptido tipo glucagon-1), análogos de GLP-1 tales como Exendin-4 y miméticos de GLP-1,
25 inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV tales como DPPT728 vildagliptina,

MK-0431 saxagliptina, GSK23A, un rompedor de AGE, un derivado de tiazolidona (glitazona) tal como pioglitazona, rosiglitazona, o ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluoro-metil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-bencen-sulfonil}-2 3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico, un agonista de PPAR δ que no es tipo glitazona, por ejemplo GI-262570,

5

b) agentes hipolipidémicos, tales como inhibidores de reductasa de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA), por ejemplo lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, y rivastatina, inhibidores de sintasa de escualeno; ligandos FXR (receptor farnesoide X) y LXR (receptor de hígado X), colestiramina; fibratos, ácido nicotínico y aspirina,

10

c) un agente contra la obesidad o un agente regulador del apetito, tal como fentermina, leptina, bromocriptina, dexanfetamina, anfetamina, fenfluramina, dexfenfluramina, sibutramina, orlistato, dexfenfluramina, mazindol, fentermina, fendimetrazina, dietilpropión, fluoxetina, bupropión, topiramato, dietilpropión, benzofetamina, fenilpropanolamina, o ecopipam, efedrina, pseudo-efedrina, o antagonistas del receptor canabinoide,

15

d) agentes anti-hipertensivos, por ejemplo diuréticos de ciclo tales como ácido etacrínico, furosemida, y torsemida diuréticos tales como derivados de tiazida, cloritiazida, hidroclorotiazida, amilorida, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril, y trandolapril, inhibidores de la bomba

20

25

de membrana de Na-K-ATPasa, tales como digoxina, inhibidores de neutralendopeptidasa (NEP), por ejemplo tiorfán, terteo-tiorfán, SQ29072, inhibidores de ECE, por ejemplo SV306, inhibidores de ACE/EP, tales como omapatrilato, sampatrilato, y fasidotril; antagonistas de angiotensina II, tales como candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan, y valsartan, en particular valsartan, inhibidores de renina, tales como alisquireno, terlaquireno, ditequireno, ditequireno, RO 66-1132 RO-66-1168, bloqueadores del receptor β -adrenérgico, tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metaprolol, nadolol, propranolol, sotalol, y timolol, agentes inotrópicos tales como digoxina, dobutamina, y milrinona, bloqueadores del canal de calcio, tales como amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, nicardipina, nimodipina, nifedipida, nisoldipina, y verapamil, antagonistas del receptor de aldosterona, e inhibidores de sintasa de aldosterona,

e) un compuesto incrementador de lipoproteínas de alta densidad (HDL),

f) modulador de absorción de colesterol, tal como Zetia® y KT6-971

g) análogos y miméticos de Apo-A1

h) inhibidores de trombina, tales como Ximelagatran,

i) inhibidores de aldosterona, tales como anastrazol, fadrazol, eplerenona,

j) inhibidores de la acumulación de plaquetas, tales como aspirina, bisulfato de clopidogrel,

k) estrógeno, testosterona, un modulador del receptor de

estrógeno selectivo, un modulador de receptor de andrógeno selectivo;

5 l) un agente quimioterapéutico, tal como los inhibidores de aromatasa, por ejemplo femara, anti-estrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos en microtúbulos, agentes alquilantes, antimetabolitos antineoplásticos, compuestos de platina, compuestos que reducen la actividad de la quinasa de proteína tales como el inhibidor de quinasa de tirosina receptora de PDGF, de preferencia imatinib, ó 4-metil-N-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-trifluoro-metil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida, y

10 m) un agente que interactúe con un receptor 5-HT₃ y/o un agente que interactúe con un receptor 5-HT₄, tal como tegaserod, maleato ácido de tegaserod, cisaprida, cilansetron,

o en cada caso una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12 Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 o una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 para el tratamiento o la prevención de dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesteremia, aterosclerosis, hipertrigliceridemia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedades vasculares, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, obesidad, inflamación, artritis, cáncer, enfermedad de Alzheimer, trastornos de la piel, enfermedades respiratorias, trastornos oftálmicos, enfermedades inflamatorias de intestino, IBDs (enfermedad de intestino irritable),

colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, condiciones en las que estén implicadas la intolerancia a la glucosa, hiperglicemia, y resistencia a la insulina, tales como diabetes tipo 1 y tipo 2 Metabolismo Deteriorado de Glucosa (IGM), Intolerancia a la Glucosa (IGT), Glucosa Deteriorada en Ayunas (IFG), y Síndrome X.

5 13 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 o una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 para utilizarse como un medicamento

10 14 El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 o una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de dislipidemia, hiperlipidemia,
15 hipercolesteremia, aterosclerosis, hipertrigliceridemia, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedades vasculares, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, obesidad, inflamación, artritis, cáncer, enfermedad de Alzheimer, trastornos de la piel, enfermedades respiratorias, trastornos oftálmicos, enfermedades inflamatorias de
20 intestino, IBDs (enfermedad de intestino irritable), colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, condiciones en las que estén implicadas la intolerancia a la glucosa, hiperglicemia, y resistencia a la insulina, tales como diabetes tipo 1 y tipo 2. Metabolismo Deteriorado de Glucosa (IGM), Intolerancia a la Glucosa (IGT), Glucosa Deteriorada en Ayunas
25 (IFG), y Síndrome X

RESUMEN

La invención proporciona compuestos, composiciones
farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y métodos para
utilizar tales compuestos con el fin de tratar o prevenir enfermedades o
5 trastornos asociados con la actividad de las familias del Receptor
Activado por Proliferador de Peroxisoma (PPAR), en particular la
actividad de PPAR δ

10

15

20

25

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

178

179

De la
AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para SCOTT W REID GENOMICS INSTITUTE OF THE NOVARTIS RESEARCH FOUNDATION 10675 JOHN J HOPKINS DRIVE SAN DIEGO, CA 92121		PCT NOTIFICACION DE TRANSMISION DEL REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL (Regla 71 I del PCT)
		Fecha de envío (día/mes/año) 29 de marzo de 2006
Referencia de archivo del solicitante o agente P1153PC22		NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
No de solicitud internacional PCT/US05/18166	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 24 de mayo de 2005 (24.05 2005)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 24 de mayo de 2004 (24 05 2004)

Solicitante IRM LLC		
1 Mediante la presente se notifica al solicitante que esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional transmite con la presente el reporte de examen preliminar internacional y sus anexos, si los hay, establecido en la solicitud internacional 2 Una copia del reporte y sus anexos, si los hay, se transmite a la Oficina Internacional para su comunicación a todas las Oficinas elegidas 3 En donde se requiera por las Oficinas elegidas, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del reporte (pero no de ningún anexo) y transmitirá tal traducción a aquellas Oficinas 4 RECORDATORIO El solicitante debe entrar a la fase nacional ante cada Oficina electa al llevar a cabo ciertos actos (presentación de traducciones y pago de cuotas nacionales) en el transcurso de 30 días desde la fecha de prioridad (o después en algunas Oficinas) (Artículo 39(1) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con la Forma PCT/IB/301) En donde una traducción de la solicitud internacional se deba proporcionar a una Oficina elegida, aquella traducción debe contener una traducción de algunos anexos al reporte de examen preliminar internacional Es la responsabilidad del solicitante preparar y proporcionar tal traducción directamente a cada Oficina electa concerniente Para mas detalles en cuanto a los límites de tiempo y requerimientos aplicables de las Oficinas electas, véase el Volumen II de la Guía del Solicitante del PCT		
<table border="1"> <tr> <td> Nombre y direccion de correspondencia de la IPEA/US Mail Stop PCT, Attn IPEA/US Commissioner for Patentes P O Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsímil No (703) 305-3230 </td> <td> Oficial autorizado Patricia L Morris (SELLO) Teléfono No (571) 272-1600 </td> </tr> </table>	Nombre y direccion de correspondencia de la IPEA/US Mail Stop PCT, Attn IPEA/US Commissioner for Patentes P O Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsímil No (703) 305-3230	Oficial autorizado Patricia L Morris (SELLO) Teléfono No (571) 272-1600
Nombre y direccion de correspondencia de la IPEA/US Mail Stop PCT, Attn IPEA/US Commissioner for Patentes P O Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsímil No (703) 305-3230	Oficial autorizado Patricia L Morris (SELLO) Teléfono No (571) 272-1600	

Forma PCT/IPEA/416 (julio de 1992)

PCT

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

179
180

Referencia de archivo del solicitante o agente P1153PC22	PARA ACCIÓN ADICIONAL	Vease la Notificación de transmisión del reporte de examen preliminar internacional (Forma PCT/IPEA/416)
No de solicitud internacional PCT/US05/18166	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 24 de mayo de 2005 (24 05 2005)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 24 de mayo de 2004 (24 05 2004)
Clasificación de Patente Internacional (IPC) o clasificación nacional e IPC IPC C07D 413/04 (2006 01) USPC 546/271 4		
Solicitante IRM LLC		

- 1 Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo al Artículo 36
- 2 Este REPORTE consiste de un total de 5 hojas que incluyen esta portada
- ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, esto es, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido enmendados y son la base de este reporte y/u hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (véase Regla 70 16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT)
Estos anexos consisten de un total de _____ Hojas
- 3 Este reporte contiene indicaciones y páginas correspondientes que se relacionan con los siguientes ítems
- I ☒ Base del reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☒ No se establece opinión con respecto a novedad, paso o etapa inventiva y aplicabilidad industrial
- IV ☐ Carencia de unidad de la invención
- V ☒ Declaración justificada bajo el Artículo 35(2) con respecto a novedad, etapa o paso inventivo o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que apoyan tal declaración
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 14 de diciembre de 2005 (14 12 2005)	Fecha de consumación de este reporte 15 de marzo de 2006 (15 03 2006)
Nombre y dirección de correspondencia de la IPEA/US Mail Stop PCT, Attn IPEA/US Commissioner for Patentes P O Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No (571) 273-3201	Oficial autorizado Patricia L Morris (SELLO) Teléfono No (571) 272-1600

Forma PCT/IPEA/409 (portada) (julio de 1998)

181
196

I. Base del Reporte

1 Con respecto a los elementos de la solicitud internacional *

☐ la solicitud internacional como se presentó originalmente

☒ la descripción

páginas 1-63, como se presentó originalmente

páginas NINGUNA, presentadas con la demanda

páginas NINGUNA, con la carta del

☒ las reivindicaciones

páginas 64-71, como se presentaron originalmente

páginas NINGUNA, como se enmendaron (junto con cualquier declaración bajo el Artículo 19

páginas NINGUNA, presentadas con la demanda

páginas NINGUNA, con la carta del

☐ los dibujos

páginas NINGUNA, como se presentaron originalmente

páginas NINGUNA, presentadas con la demanda

páginas NINGUNA, presentadas con la carta del

☐ la secuencia que lista parte de la descripción

páginas NINGUNA, como se presentaron originalmente

páginas NINGUNA, presentadas con la demanda

páginas NINGUNA, presentadas con la carta del

2 Con respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente están disponibles o proporcionados a esta Autoridad en el idioma en el que la solicitud internacional fue presentada, a menos que por otra parte se indique bajo en este artículo

Estos elementos están disponibles o proporcionados a esta Autoridad en el idioma siguiente el cual es

☐ el idioma de una traducción proporcionado para los propósitos de búsqueda internacional (bajo la Regla 23 1 (b))

☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48 3(b))

☐ el idioma de la traducción proporcionado para los propósitos del examen preliminar internacional (bajo la Regla 55 2 y/o 55 3)

3 Con respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia de aminoácido descrita en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo en base al listado de secuencias

☐ contenida en la solicitud internacional en forma escrita

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computadora

☐ proporcionada seguidamente a esta Autoridad en forma escrita

☐ proporcionada seguidamente a esta Autoridad en forma legible por computadora

☐ Se ha proporcionado la declaración que listó las secuencias escrito presentada subsecuentemente que no va más allá de la descripción en la solicitud internacional como se presentó

☐ Se ha proporcionado la declaración que registró la información en la forma legible por computadora que es idéntica al listado de secuencias escrito

4 ☐ Las enmiendas han producido la cancelación de

☐ la descripción páginas NINGUNA

☐ las reivindicaciones. Nos NINGUNA

☐ los dibujos. hojas/fig NINGUNA

5 ☐ Este reporte se ha establecido como si (algunas de) las enmiendas no se habían hechos, ya que se ha considerado que ellas van más allá de la descripción como se presentó, indicadas en el Cuadro Complementario (Regla 70 2(c)) **

* Hojas de reemplazo que se han proporcionado para la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 se envían en este reporte como "se presentaron originalmente" y no se anexa a este reporte ya que ellas no contienen las enmiendas (Regla 70 16 y 71 17)

** Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales enmiendas debe enviarse bajo el artículo 1 y anexarse a este reporte

III. Sin establecimiento del reporte con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial.

1 La novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial descritas en las reivindicaciones no serán examinadas con respecto de

☐ la solicitud internacional completa

☒ las reivindicaciones Nos 1-4 y 6-14

debido

☐ La solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos _____ se relacionan a la siguiente materia que no requiere un examen preliminar internacional (*especificar*)

☒ Una opinión no puede citarse debido a que no es clara de la descripción, reivindicaciones o dibujos (indicados a continuación) o las reivindicaciones Nos 1-4 y 6-14 (*especificar*)

Favor de Ver Hoja de Continuación

☐ Una opinión apropiada no se puede proporcionarse debido a que todas las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos _____ se soportan inadecuadamente por la descripción

☒ No se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para las reivindicaciones Nos 1-4 y 6-14

2 Un examen preliminar internacional apropiado no puede llevarse a cabo debido a la falla del listado de frecuencias de nucleótidos y/o aminoácidos para cumplir con el estándar proporcionado que son definidas en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT

☐ El listado de frecuencias en forma escrita no ha sido proporcionado o no cumple con los estándares

☐ El listado de frecuencias en forma leíble en computadora no se ha proporcionado o no cumple ciertos estándares

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

No de solicitud internacional
PCT/US05/18166

V Declaración justificada bajo el artículo 35(2) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que apoyan tal declaración

I DECLARACIÓN

Novedad (N)	Reivindicaciones	5	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO
Etapa Inventiva (IS)	Reivindicaciones	5	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO
Aplicabilidad Industrial (IA)	Reivindicaciones	5	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO

2. CITAS Y EXPLICACIONES

La reivindicación 5 cumple con el criterio indicado en el Artículo 33(2)-(4) PCT debido a que la técnica anterior no enseña o solo sugiere el presente compuesto.

184183

Cuadro Complementario

(Para ser usado cuando el espacio en cualquiera de los cuadros precedentes no es suficiente)

Sección III. Sin establecimiento del reporte (descripción/reivindicaciones/dibujos confusos)

En estas reivindicaciones, variables numerosas y sus significados voluminosos, complejos y sus permutaciones y combinaciones aparentemente sin fin, hacen virtualmente imposible determinar el alcance completo y significado completo de la materia objeto reivindicada. Los compuestos definidos en las reivindicaciones carecen de un elemento estructural significativo que califique como característica técnica especial que defina una contribución sobre la técnica anterior. Los sustitutos en la estructura varían extensivamente y cuando se toman como un total resulta en compuestos sumamente diversos. Según lo presentado, la materia objeto reivindicada no se puede considerar como una descripción clara y concisa para la cual se busca la protección y debido a que las reivindicaciones mencionadas no cumplen con los requisitos del Artículo 6 PCT. Así, es imposible realizar una búsqueda significativa de las mismas. Se hará una búsqueda en la primera invención discutida de la reivindicación 5, el compuesto citado en la misma.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITYBY: 

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

To
SCOTT W REID
GENOMICS INSTITUTE OF THE NOVARTIS RESEARCH
FOUNDATION
10675 JOHN J HOPKINS DRIVE
SAN DIEGO, CA 92121

Date of Mailing
(day/month/year)

29 MAR 2006

Applicant's or agent's file reference

P1153PC22

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No

PCT/US05/18166

International filing date (day/month/year)

24 May 2005 (24 05 2005)

Priority date (day/month/year)

24 May 2004 (24 05 2004)

Applicant

IRM LLC

- 1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report 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 examination report. 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

Name and mailing address of the IPEA/US

Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US
Commissioner for Patents
P O Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No (571) 273-3201

Form PCT/IPEA/416 (July 1992)

Authorized officer

Patricia L. Morris

Telephone No (571) 272-1600

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P1153PC22	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No PCT/US05/18166	International filing date (day/month/year) 24 May 2005 (24 05 2005)	Priority date (day/month/year) 24 May 2004 (24 05 2004)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC C07D 413/04 (2006 01) USPC 546/271 4		
Applicant IRM LLC		
1 This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36 2 This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70 16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT) These annexes consist of a total of <u>—</u> sheets		
3 This report contains indications relating to the following items I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of report with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 14 December 2005 (14 12 2005)	Date of completion of this report 15 March 2006 (15 03 2006)	
Name and mailing address of the IPEA/US Mail Stop PCT Arts IPEA/US Commissioner for Patents P O Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No (571) 273-3201	Authorized officer Patricia L. Morris Telephone No (571) 272-1600	

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 1996)

185
186

I. Basis of the report

1 With regard to the elements of the international application *

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description
pages 1-63 _____ as originally filed
pages NONE _____, filed with the demand
pages NONE _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims
pages 64-71 _____ as originally filed
pages NONE _____, as amended (together with any statement) under Article 19
pages NONE _____, filed with the demand
pages NONE _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings
pages NONE _____, as originally filed
pages NONE _____, filed with the demand
pages NONE _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description
pages NONE _____, as originally filed
pages NONE _____, filed with the demand
pages NONE _____, filed with the letter of _____

2 With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23 1(b))
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48 3(b))
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55 2 and/or 55 3)

3 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing

- ☐ contained in the international application in printed form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4 ☐ The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description, pages NONE
- ☐ the claims, Nos NONE
- ☐ the drawings, sheets/fig NONE

5 ¹ ☐ This report has been established as if (some of) the amendments 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)) **

* 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 since they do not contain amendments (Rules 70 16 and 70 17)

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No

PCT/US05/18166

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1 The question 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 and will not be examined in respect of

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos 1-4 and 6-14

because

- ☐ the said international application, or the said claim Nos _____ relate to the following subject matter which does not require international preliminary examination (*specify*)

- ☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos 1-4 and 6-14 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*)

Please See Continuation Sheet

- ☐ 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 said claims Nos 1-4 and 6-14

2 A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard
☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No
PCT/US05/18166

188
189

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 STATEMENT

Novelty (N)	Claims <u>5</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Inventive Step (IS)	Claims <u>5</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims <u>5</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

2 CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claim 5 meets the criteria set out in PCT Article 33(2)-(4), because the prior art does not teach or fairly suggest the instant compound

189
190**Supplemental Box**
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)**Section III. Non-establishment of report (description/claims/drawings unclear)**

In these claims, the numerous variables and their voluminous, complex meanings and their seemingly endless permutations and combinations, make it virtually impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. The compounds defined in the claims lack a significant structural element qualifying as the special technical feature that defines a contribution over the prior art. The substituents on the structure vary extensively and when taken as a whole result in vastly different compounds. As presented, the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and as such the listed claims do not comply with the requirements of PCT Article 6. Thus, it is impossible to carry out a meaningful search on same. A search will be made on the first discernable invention of claim 5, the recited compound therein.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P1153PC22	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below	
International application No PCT/US05/18166	International filing date (day/month/year) 24 May 2005 (24.05 2005)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 24 May 2004 (24 05 2004)
Applicant IRM LLC		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau

This international search report consists of a total of 1 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report

1. Basis of the Report

a With regard to the language, the international search was carried out on the basis of



the international application in the language in which it was filed



a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12 3(a) and 23 1(b))

b ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No I

2 ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box No II)

3 ☐ Unity of invention is lacking (See Box No III)

4 With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant



the text has been established by this Authority to read as follows:

5 With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38 2(b), by this Authority as it appears in Box No IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6 With regard to the drawings,

a the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No _____



as suggested by the applicant



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b ☐ none of the figures is to be published with the abstract

Form PCT/ISA/210 (first sheet) (April 2005)

GNF Legal Department
RECEIVED

NOV 07 2005

BY: _____

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US05/18166

191
192

Box No. 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
- 2 ☒ Claims Nos 1-4 and 6-14
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
Please See Continuation Sheet
- 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 No. 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 additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees
- 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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/18166

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(7) : C07D 413/04		
US CL : 546/271 4		
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) U.S. 546/271 4		
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 practicable, search terms used)		
C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,053,416 A (TOJA et al) 1 October 1991 (01 10 1991), see entire entire document	5
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C ☐ See patent family annex		
* Special categories of cited documents		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 27 September 2005 (27 09 2005)		Date of mailing of the international search report 03 NOV 2005
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn ISA/US Commissioner for Patents P O Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No (571) 273-3201		Authorized officer Patricia L. Morris Telephone No. (571) 272-1600

193

194

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US05/18166

Continuation of Box II Reason 2:

In these claims, the numerous variables and their voluminous, complex meanings and their seemingly endless permutations and combinations, make it virtually impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. The compounds defined in the claims lack a significant structural element qualifying as the special technical feature that defines a contribution over the prior art. The substituents on the structure vary extensively and when taken as a whole result in vastly different compounds. As presented, the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and as such the listed claims do not comply with the requirements of PCT Article 6. Thus, it is impossible to carry out a meaningful search on same. A search will be made on the first discernable invention of claim 5, the recited compound therein.

195

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-117271-00000-0000
Fec: 2008-11-20 11:24:41 Usp. ZUZU NUECREACIONES
118.11 PATENTE
EVS 3/0 FASE NACIONAL II
Act 411 PRESENTACION Fec: 08. 11/03

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

[X]

MODELO DE UTILIDAD

[]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [X]

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 []

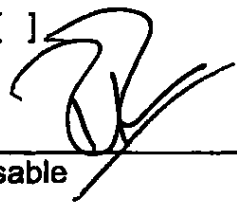
INCOMPLETA []

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 _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

OLARTE RAISBECK

06/229

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 08-117271-00000-0000

Fec: 2005-11-20 17:28:41, Usp 2020 NUEVE CALAJONES

Tm. 111 PATENTE CIVIL

Evo 3/8 FASE NACIONAL

Act 411 PRESENTACION

Folios: 143

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

24/12/06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: IRM LLC

Dirección: Hurst Holme, 12 Trott Road,
Hamilton, HM 11, Bermudas.

Nacionalidad o Domicilio: Bermudas

Lugar de Constitución: Bermudas

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 74.295INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/018166

Fecha Mayo 24, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/116016

Fecha Diciembre 8, 2005

6

Título (54) COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO MODULADORES DEL
RECEPTOR ACTIVADO POR PROLIFERADOR DE PEROXISOMA (PPAR)

Clasificación Internacional (51) C07D 413/04.

A61P9/12

A61K31/5377
// A61P3/06Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Mayo 24, 2004

Febrero 2, 2005

(31) Número de Solicitud

60/574.137

60/649.671

9

Comprobante de pago No. 06 - 88.388

Fecha

Noviembre 15, 2006

197
LISTA DE INVENTORES PCT/US2005/018166

1 -ROBERT EPPLER

8045 Via San Saba
San Diego CA 92122
Estados Unidos de America
Nacionalidad Austriaca

2 CHRISTOPHER COW

10878 Creekbridge Place
San Diego CA 92128
Estados Unidos de America
Nacionalidad Canadiense

3 YONGPING XIE

12596 Brickella Street
San Diego CA 92129
Estados Unidos de America
Nacionalidad Estadounidense

4 XING WANG

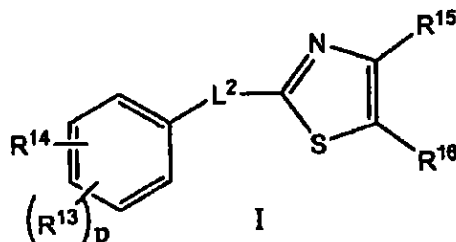
16152 Avenida Venusto #4
San Diego CA 92128
Estados Unidos de America
Nacionalidad China

5 ROSS RUSSO

439 3rd Street
Encinitas CA 92024
Estados Unidos de America
Nacionalidad Estadounidense

REIVINDICACIONES

- 1 Un compuesto de la Fórmula I:



en donde

p es un entero seleccionado de 0 a 3,

L^2 se selecciona a partir de $-XOX-$, $-XS(O)_{0-2}X-$ y $-XS(O)_{0-2}XO-$, en donde X se selecciona independientemente a partir de un enlace y alquileo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde cualquier alquileo de L^2 puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno,

R^{13} se selecciona a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxí-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, y heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo de R^{13} está opcionalmente sustituido

198
199

con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxí-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno,

R^{14} se selecciona a partir de $-XOXC(O)OR^{17}$ y $-XC(O)OR^{17}$, en donde X es un enlace o alquileno de 1 a 4 átomos de carbono; y R^{17} se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente a partir de $-R^{18}$ y $-YR^{18}$, en donde Y se selecciona a partir de alquileno de 1 a 6 átomos de carbono, alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono, alquinileno de 2 a 6 átomos de carbono, $-C(O)NR^{17}-$ y $-OX-$; X es un enlace o alquileno de 1 a 4 átomos de carbono; R^{17} se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y R^{18} se selecciona a partir de cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, hetero-ciclo-alquilo de 3 a 8 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y hetero-arilo de 5 a 13 átomos de carbono, o R^{15} y R^{16} junto con los átomos con los que están unidos R^{15} y R^{16} forman un heteroarilo de 5 a 14 átomos de carbono bicíclico o tricíclico fusionado,

en donde cualquier arilo, hetero-arilo, cicloalquilo, y hetero-ciclo-alquilo de R^{18} o la combinación de R^{15} y R^{16} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados a partir de halógeno, nitro, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxí-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono

200

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO

REFERENCIA	Radicación No.	6 117271
	Solicitud internacional	PCT/US2005/018166
	Fecha inicio fase nacional	25/12/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	14884

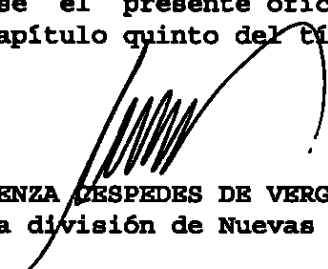
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA DESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 DIC. 2006
a alvarado