



Industria y Comercio

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

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-28506

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

ACIDOS 4-((FENOXIALQUIL)TIO)-FENOXIACETICOS, Y ANALOGOS DE LOS
MISMOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

AC1K31.15
AC1P3/00

71. SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO

BEERSE, BELGICA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

07-28506

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: JANSSEN PHARMACEUTICA
N.V.

Dirección: Turnhoutseweg 30; B-2340
Beerse, Bélgica.

Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica.

Lugar de Constitución: Bélgica

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección: Cra. 11A No 94-76 (Of 305)

Teléfono 6 162051/61 Fax. 6 161889

E-mail tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C C



NIT



C E



Otro



Número 39 779.452T.P 68228

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER ANEXOS

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/033137

Fecha 14 de septiembre de 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/032023 A3

Fecha 23 de marzo de 2006

6 TÍTULO (54)

ACIDOS 4-((FENOXIALQUILITIO)FENOXIACETICOS, Y ANALOGOS DE LOS
MISMOS.

7

Clasificación Internacional (51)

C07C 323/10

A61K31/185 / A61P3/06

8 Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

15 de septiembre de 2004

(31) Número de Solicitud

60/609.942

9

Comprobante de pago No. 07 - 19.048

Fecha 06 de marzo de 2007

- ☒ 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 Protocolo No 17.154
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA

12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779.452 de Usaqén T.P. 68.228

3035

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-028506-00000-0000
Fec. 2007-03-22 15:56:22 Usp. 2007-03-22 15:56:22
100.11 PATENTE CIVIL
Evo. 3/16 FASE NACIONAL I
Act 411 PRESENTACION 10005 130

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 19,048
FECHA : MARZO 6 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	50962789	06/03/2007	6.189,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT., RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **DEANGELIS, Alan**
(108 Route 31 South, Pennington, New Jersey 08534, Estados Unidos de América),
- 2.) **DEMAREST, Keith, T.**
(1 Newell Road, Flemington, New Jersey 08822, Estados Unidos de América),
- 3.) **KUO, Gee-Hong**
(3 Traveller Way, Scotch Plains, New Jersey 07076, Estados Unidos de América),
- 4.) **PELTON, Patricia**
(6 Rice Lane, Long Valley, New Jersey 07853, Estados Unidos de América),
- 5.) **WANG, Aihua**
(1723 Foxwood Drive, Jamison, Pennsylvania 18929, Estados Unidos de América),
- 6.) **ZHANG, Rui**
(155 Matthews Farm Road, Belle Mead, New Jersey 08502, Estados Unidos de América)

~
)

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

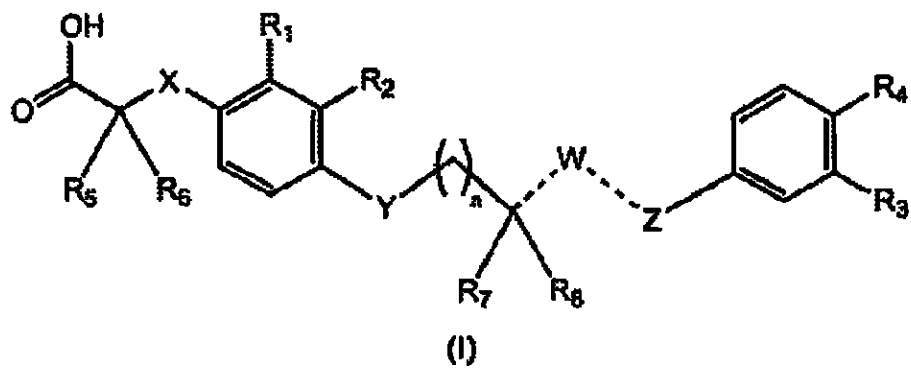
Clase: C07C 323/10


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen
T.P. 68.228
Cod. 5376
EUA/ra.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud		(51) Int Cl C07C 323/10	
22) Fecha de solicitud		(71) Solicitante(s) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V	
(30) Prioridad Estadinense	(31) No. Prioridad 60/609,942	(32) Fecha 15/09/04	(33) País US
		(72) Inventor(es) DEANGELIS, Alan // DEMAREST, Kerth, T. // KUO, Gee-Hong // PELTON, Patricia // WANG, Aihua // ZHANG, Rui	
		(74) Agente JIMENA ESCOBAR URIBE	
(85) Fecha inicio fase nacional		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha Fecha (dd/mm/aa) 23/03/06	
Fecha de presentación de la solicitud Fecha 14/09/05		N° publicación WO 2006/032023 A3	
No de solicitud PCT/US2005/033137			
(54) Titulo ACIDOS 4-((FENOXIALQUIL)TIO)-FENOXIACETICOS, Y ANALOGOS DE LOS MISMOS.			

Revindicación(es)

1 - Un compuesto de fórmula (I)



en donde X se selecciona de un enlace covalente, S u O, Y es S u O, - - - - W - - - - representa un grupo seleccionado de =CH—, —CH=, —CH₂—, —CH₂—CH₂—, =CH—CH₂—, —CH₂—CH=, =CH—CH= y —CH=CH—, Z se selecciona de O, CH y CH₂, siempre que cuando Y sea O, Z sea O, R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, halo y NR_aR_b, en donde R_a y R_b son independientemente H o alquilo de C₁₋₃, R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, halo, ciano, hidroxilo, acetilo, alquilo de C₁₋₅, alcoxi de C₁₋₄ y NR_cR_d, en donde R_c y R_d son independientemente H o alquilo de C₁₋₃, siempre que R₃ y R₄ no sean ambos H, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₄ y alquilo de C₁₋₈ sustituido, siempre que R₅ y R₆ no sean ambos H; R₇ se selecciona de halo, fenilo, fenoxi, (fenil)alcoxi de C₁₋₅, (fenil)alquilo de C₁₋₅, heteroariloxi de C₂₋₅, heteroarilo de C₂₋₅, alcoxi de C₁₋₅, heterocicliloxi de C₂₋₅, alquilo de C₁₋₉, alcoxi de C₁₋₈, alquenoilo de C₂₋₉, alquenoiloxi de C₂₋₉, alquinoilo de C₂₋₉, alquinoiloxi de C₂₋₉, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalcoxi de C₃₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₅-alcoxi de C₁₋₅ o cicloalquilo de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇, R₈ es H cuando - - - - W - - - - representa un grupo seleccionado de —CH=, —CH₂—, —CH₂—CH₂—, —CH₂—CH= y —CH=CH—, o R₈ está ausente cuando - - - - W - - - - representa un grupo seleccionado de =CH—, =CH—CH₂— y =CH—CH=, y n es 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

RESUMEN DE LA INVENCION

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

10

15

)

20

**ACIDOS 4-((FENOXIALQUIL)TIO)-FENOXIACETICOS. Y ANALOGOS DE
LOS MISMOS**

REFERENCIA CRUZADA A LA SOLICITUD RELACIONADA

5

Esta solicitud reclama prioridad a la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos No 60/609,942, presentada el 15 de septiembre de 2004, la cual se incorpora en su totalidad en la presente como referencia.

10

CAMPO DE LA INVENCION

La invención describe ácidos 4-((fenoxialquil)tio)-fenoxiacéticos, y análogos, composiciones que los contienen, y métodos de uso de los
15 mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

rosiglitazona), se usan para el tratamiento de dislipidemia y diabetes, respectivamente. Otro miembro de esta familia de receptores nucleares, el receptor delta activado por el multiplicador de peroxisomas (PPAR delta o PPAR δ), es también un factor de transcripción necesario que se reporta está
5 implicado en la regulación de genes implicados en el metabolismo de lípidos y el gasto de energía. Se ha mostrado que el PPAR delta, actúa como un receptor "de paso" que modula la expresión de los otros PPARs (Shi *et al.*, 2002, Proc Natl. Acad. Sci USA, 99(5): 2613-2618). Cada subtipo de receptores tiene una distribución distinta en los tejidos: 1) PPAR α muestra la
10 expresión más alta en el hígado, 2) PPAR γ aparece principalmente en el tejido adiposo, y 3) PPAR δ tiene la distribución más amplia - ubicuamente en la rata adulta (Braissant *et al.*, 1996, Endocrinology 137(1). 354-366) y en todos los tejidos humanos puestos a prueba hasta la fecha, incluyendo hígado, riñón, tejido adiposo abdominal y músculo esquelético (Auboeuf *et al.*, 1997,
15 Diabetes 46(8): 319-327).

El receptor alfa activado por el multiplicador de peroxisomas (PPAR alfa o PPAR α), es un factor de transcripción necesario que regula genes relacionados con el metabolismo de ácidos grasos y la acción de la insulina. Los genes regulados por PPAR alfa incluyen enzimas implicadas en
20 la beta-oxidación de ácidos grasos, la proteína de transporte de ácidos grasos del hígado, y apo A1, un componente importante de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los agonistas de PPAR alfa selectivos de alta afinidad incrementan la oxidación de ácidos grasos hepáticos, que a su vez

disminuyen los triglicéridos circulantes y los ácidos grasos libres

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

La diabetes es una enfermedad causada o favorecida por factores múltiples, y caracterizada por hiperglicemia que puede asociarse con mortalidad incrementada y prematura debida a un riesgo incrementado de
10 enfermedades microvasculares y macrovasculares tales como nefropatía, neuropatía, retinopatía, aterosclerosis, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), hipertensión, isquemia, apoplejía y enfermedad cardíaca. La diabetes tipo I (IDDM) resulta de la deficiencia genética de insulina, la hormona que regula el metabolismo de la glucosa. La diabetes tipo II se conoce como
15 diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM), y se debe a una resistencia profunda al efecto regulador de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos en los principales tejidos sensibles a la insulina, es decir, músculo, hígado y tejido adiposo. Esta resistencia a la insulina o sensibilidad reducida a la insulina, resulta en activación insuficiente de la
20 absorción, oxidación y almacenamiento de la glucosa por la insulina en el músculo, y represión inadecuada de la lipólisis por la insulina en el tejido adiposo, así como producción y secreción de glucosa en el hígado. Muchos diabéticos tipo II son también obesos, y se piensa que la obesidad causa y/o

exacerba muchos problemas sociales y de la salud, tales como enfermedad cardíaca coronaria, apoplejía, apnea del sueño obstructiva, gota, hiperlipidemia, osteoartritis, fertilidad reducida y función psicosocial deteriorada.

5 Se ha sugerido que una clase de compuestos, las tiazolidinodionas (glitazonas), son capaces de mejorar muchos síntomas de la NIDDM por unión a la familia de receptores del receptor activado por el multiplicador de peroxisomas (PPAR). Incrementan la sensibilidad a la insulina en músculo, hígado y tejido adiposo en varios modelos animales de NIDDM,
10 que resultan en corrección de los niveles elevados en plasma de glucosa, triglicéridos y ácidos grasos libres no esterificados, sin ocurrencia alguna de hipoglicemia. Sin embargo, han ocurrido efectos no deseables en estudios en animales y/o humanos, que incluyen hipertrofia cardíaca, hemodilución y toxicidad para el hígado

15 Muchos agonistas de PPAR γ actualmente en desarrollo, tienen un anillo de tiazolidinodiona como un elemento estructural común. Se ha demostrado que los agonistas de PPAR γ son extremadamente útiles para el tratamiento de NIDDM y otros trastornos que implican resistencia a la insulina. La troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona han sido aprobadas para el
20 tratamiento de la diabetes tipo II en los Estados Unidos. Existe también alguna indicación de que derivados de tiazolidinodionas que contienen bencimidazol pueden usarse para tratar trastorno de intestino irritable (IBD), inflamación y cataratas (véase documento JP 10195057).

La enfermedad cardiovascular (CVD) es frecuente en el mundo, y se asocia con frecuencia con otros estados de enfermedad tales como diabetes y obesidad. Muchos estudios de la población han intentado identificar los factores de riesgo para la CVD; de estos, se considera que los altos niveles en plasma de lipoproteína de baja densidad-colesterol (LDL-C), altos niveles en plasma de triglicéridos (>200 mg/dl) y bajos niveles de lipoproteína de alta densidad-colesterol (HDL-C), están entre los más importantes. Actualmente, existen unas cuantas terapias que eligen como objetivo bajos niveles de HDL-C y triglicéridos

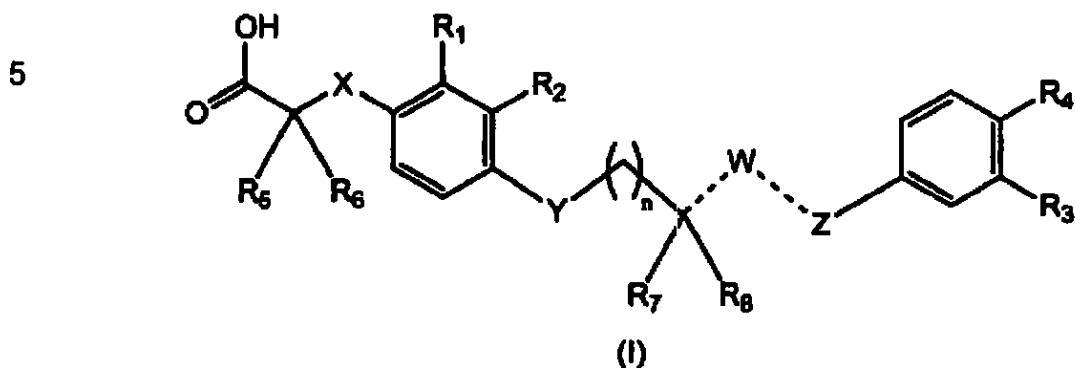
Recientemente, se han publicado ligandos potentes para PPAR δ , que proveen un mejor entendimiento de su función en el metabolismo de lípidos. El efecto principal de estos compuestos en ratones db/db (Leibowitz *et al* , 2000, FEBS Lett. 473(3): 333-336) y monos rhesus obesos (Oliver *et al.*, 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98(9): 5306-5311), fue un incremento en los niveles de lipoproteína de alta densidad-colesterol (HDL-C) y una disminución en los niveles de triglicéridos, con poco efecto sobre la glucosa (aunque los niveles de insulina fueron disminuidos en monos). HDL-C remueven el colesterol de las células periféricas a través de un proceso denominado transporte inverso de colesterol. El paso primario y limitativo de velocidad, una transferencia de colesterol y fosfolípidos celulares hacia el componente de apolipoproteína A-I de HDL, es mediado por el transportador A1 del cassette de unión a ATP (ABCA1) (Lawn *et al* , 1999, J. Clin. Investigation 104(8): R25-R31). Se ha mostrado que la activación de PPAR δ incrementa el nivel de

HDL-C a través de la regulación de ABCA1 por medio de la transcripción (Oliver *et al.*, 2001, Proc. Natl Acad Sci. USA 98(9): 5306-5311). A través de la inducción de la expresión del ARN mensajero de ABCA1 en macrófagos, los agonistas de PPAR δ parecen incrementar los niveles de HDL-C en los
5 pacientes, y remueven el exceso de colesterol de los macrófagos cargados de lípidos, inhibiendo de esta manera el desarrollo de lesiones ateroscleróticas. La terapia existente para la hipercolesterolemia incluye los fármacos de estatina, los cuales disminuyen los niveles de LDL-C, pero muestran poco efecto sobre HDL-C, y los fibratos, los agonistas de PPAR α que tienen baja
10 potencia inducen sólo elevación modesta de HDL-C. Además, al igual que los fibratos, los agonistas de PPAR δ pueden reducir también los niveles de triglicéridos, un factor de riesgo adicional para enfermedades cardiovasculares y diabetes. Se ha mostrado que el nivel elevado de ácidos grasos libres contribuye a la resistencia a la insulina y la progresión de la diabetes (Boden,
15 G. PROCEEDINGS OF THE ASSOCIATION OF AMERICAN PHYSICIANS (1999 May-Jun), 111(3), 241-8).

Ejemplos de agonistas de PPAR delta conocidos diversamente útiles para hiperlipidemia, diabetes o aterosclerosis, incluyen L-165041 (Leibowitz *et al.*, 2000) y GW501516 (Oliver *et al.*, Proceedings of the National
20 Academy of Sciences of the United States of America (2001), 98(9), 5306-5311). El tratamiento de monocitos THP-1 diferenciados con GW501516, indujo expresión del ARN mensajero de ABCA1 y eflujo mejorado de colesterol de estas células.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La invención describe compuestos de la fórmula (I) siguiente:



10 en donde

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

Y es S u O;

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

15

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

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

20

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

H,

R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₈ y alquilo de C₁₋₈ sustituido, siempre que R₅ y R₆ no sean ambos H,

R₇ se selecciona de halo, fenilo, fenoxi, (fenil)alcoxi de C₁₋₅,
5 (fenil)alquilo de C₁₋₅, heteroanloxi de C₂₋₅, heteroarilo de C₂₋₅-alcoxi de C₁₋₅,
heterocicliloxi de C₂₋₅, alquilo de C₁₋₉, alcoxi de C₁₋₈, alquenilo de C₂₋₉,
alqueniloxi de C₂₋₉, alquinilo de C₂₋₉, alquiniloxi de C₂₋₉, cicloalquilo de C₃₋₇,
cicloalcoxi de C₃₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇-
alcoxi de C₁₋₇, cicloalquiloxi de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆-alquilo de C<sub>1-
10 6</sub>, alcoxi de C₁₋₅-alcoxi de C₁₋₅ o cicloalquiloxi de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇;

R₈ es H cuando - - - - - W - - - - - representa un grupo
seleccionado de —CH=, —CH₂—, —CH₂—CH₂—, —CH₂—CH= y —
CH=CH—, o R₈ está ausente cuando - - - - - W - - - - - representa un grupo
seleccionado de =CH—, =CH—CH₂— y =CH—CH=, y

15 n es 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención describe también composiciones que incluyen uno
o más compuestos de fórmula (I), y un vehículo o excipiente farmacéutico

Estas composiciones y los métodos siguientes pueden incluir
20 además agentes farmacéuticamente activos adicionales, tales como agentes
que reducen los niveles de lípidos o agentes que reducen la presión
sanguínea, o ambos.

Otro aspecto de la invención, incluye métodos de uso de los

compuestos o composiciones descritos en varios métodos para el tratamiento, prevención o inhibición de la progresión de una condición mediada directamente o indirectamente por PPAR delta. Dicha condición incluye, pero no está limitada a, diabetes, nefropatía, neuropatía, retinopatía, síndrome de ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, apoplejía, trastorno de intestino irritable, inflamación, cataratas, enfermedades cardiovasculares, síndrome X metabólico, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia (incluyendo hipertngliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mixta e hipo-HDL-colesterolemia), aterosclerosis, obesidad, y otros trastornos relacionados con el metabolismo de lípidos y complicaciones de la homeostasis de energía de los mismos.

Una modalidad de la presente invención, es un método para tratar una condición mediada por PPAR, tal como una condición mediada por PPAR-delta, y opcionalmente una o más condiciones mediadas por PPAR alfa o PPAR gamma, cuyas condiciones mediadas por PPAR alfa o PPAR gamma pueden ser las mismas que, o diferentes de, dicha condición mediada por PPAR delta, dicho método comprendiendo administrar a un paciente que necesita de tratamiento, una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto o composición descrito en la presente.

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

composición descrito en la presente.

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

10 Ejemplos de condiciones que pueden tratarse con un agonista de PPAR alfa incluyen síndrome X (o síndrome metabólico), dislipidemia, presión sanguínea alta, obesidad, glucosa en ayuno deteriorada, resistencia a la insulina, diabetes tipo II, aterosclerosis, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y esteatohepatitis no alcohólica.

15 Otras características y ventajas de la invención llegarán a ser evidentes a partir de la discusión detallada, los ejemplos y las reivindicaciones más adelante

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

20

La invención describe composiciones que contienen compuestos de fórmula (I) en la sección de la breve descripción de la invención anterior, y métodos de uso de las mismas.

:

Compuestos preferidos de la invención, son agonistas de PPAR delta que tienen por lo menos una y de preferencia dos o tres de las siguientes características cuando se administran a pacientes con hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, bajos niveles de HDL-C, obesidad, diabetes y/o síndrome X metabólico: 1) nivel creciente de HDL-C, 2) disminución de triglicéridos, 3) disminución de ácidos grasos libres, y 4) niveles decrecientes de insulina. La mejora en los niveles de HDL-C y triglicéridos, es benéfica para la salud cardiovascular. Además, el nivel disminuido de triglicéridos y ácidos grasos libres, contribuye a reducir la obesidad y a mejorar o prevenir la diabetes.

De conformidad con un aspecto de la invención, los compuestos de la invención son compuestos de PPAR dobles, en otras palabras, son agonistas de PPAR delta y agonistas de PPAR alfa, de preferencia en donde la potencia de la EC_{50} del compuesto relacionada con PPAR delta sea menor de $0.2 \mu M$, y la potencia relacionada con PPAR alfa sea menor de $3 \mu M$. Por ejemplo, agonistas de PPAR alfa-delta dobles más preferidos, son aquellos compuestos que tengan una potencia de la EC_{50} relacionada con PPAR delta que sea menor de $0.03 \mu M$, y en donde la potencia relacionada con PPAR alfa sea menor de $1 \mu M$.

De conformidad con otro aspecto de la invención, los compuestos de la invención son agonistas de pan-PPAR, a saber, compuestos que tienen actividad agonista de PPAR alfa, PPAR delta y PPAR gamma, de preferencia en donde la potencia de la EC_{50} para PPAR delta sea

menor de 0.2 μ M; la potencia para PPAR alfa sea menor de 3 μ M, y la potencia para PPAR gamma sea menor de 1 μ M. Agonistas de pan-PPAR más preferidos, tienen una potencia de la EC₅₀ para PPAR delta que es menor de 0.03 μ M, una potencia para PPAR alfa que es menor de 1 μ M; y una potencia para PPAR gamma que es menor de 0.7 μ M.

El PPAR delta, siendo expresado ubicuamente, puede actuar como un receptor de paso que regula la expresión/actividad de otros receptores nucleares, tales como otros PPARs. Por ejemplo, se ha mostrado que el PPAR delta bloquea la adipogénesis y la expresión de la acil-CoA oxidasa mediada por PPAR γ , se ha mostrado también que está asociado con los co-represores del receptor nuclear SMRT (mediador de silenciamiento para receptores de hormona tiroidea y de retinoides), SHARP (SMART y proteína represora asociada a histona desacetilasa) y HDACs (histona desacetilasa). De esta manera, condiciones mediadas directamente por estos receptores nucleares, tales como obesidad y diabetes tipo II, pueden ser mediadas indirectamente por PPAR delta (véase, por ejemplo, Shi *et al.*, 2002, Proc Natl. Acad Sci USA, 99(5): 2613-2618).

Algunos aspectos de la invención se refieren al tratamiento de hipertrigliceridemia, elevación de los niveles de HDL, disminución de los niveles de LDL y/o disminución del colesterol total. De preferencia, los métodos de tratamiento se asocian con mejoras en el grado, duración o grado de efectos secundarios, tales como edema, normalmente asociados con otras terapias existentes.

La invención se describe además a continuación La especificación está dispuesta como sigue. A) términos; B) compuestos; C) síntesis; D) formulación y administración, E) uso, F) ejemplos biológicos; G) otras modalidades, y reivindicaciones.

5

A Términos

El término "sujeto", como se usa en la presente, se refiere a un animal, de preferencia un mamífero, más preferiblemente un humano, quien haya sido el objeto de tratamiento, observación o experimento.

10

El término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en la presente, significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que induce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejidos, animal o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro médico clínico, que incluye alivio, prevención, tratamiento o la demora del inicio o la progresión de los síntomas de la enfermedad o el trastorno que se esté tratando

15

Condiciones mediadas directamente o indirectamente por PPAR incluyen, pero no están limitadas a, diabetes, nefropatía, neuropatía, retinopatía, síndrome de ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, apoplejía, trastorno de intestino irritable, inflamación, cataratas, enfermedades cardiovasculares, síndrome X metabólico, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia (incluyendo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mixta e hipo-HDL-colesterolemia), aterosclerosis, obesidad, y

20

otros trastornos relacionados con el metabolismo de lípidos y complicaciones de la homeostasis de energía de los mismos.

Para propósitos terapéuticos, el término "cantidad conjuntamente efectiva", como se usa en la presente, significa aquella cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, sólo o en combinación, que induce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejidos, animal o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro médico clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se esté tratando. Para propósitos profilácticos (es decir, inhibición del inicio o la progresión de un trastorno), el término "cantidad conjuntamente efectiva" se refiere a aquella cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que trata o inhibe en un sujeto el inicio o la progresión de un trastorno como está siendo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro médico clínico. De esta manera, la presente invención provee combinaciones de dos o más fármacos en donde, por ejemplo, (a) cada fármaco se administra independientemente en una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva, (b) por lo menos un fármaco en la combinación se administra en una cantidad que es subterapéutica o subprofiláctica si se administra solo, pero es terapéutica o profiláctica cuando se administra en combinación con el segundo fármaco o fármacos adicionales de conformidad con la invención, o (c) ambos (o más) fármacos se administran en una cantidad que es subterapéutica o subprofiláctica si se administran solos, pero son terapéuticos o profilácticos

cuando se administran juntos.

A menos que se indique de otra manera, como se usan en la presente y si se usan solos o como parte de un grupo sustituyente, "alquilo" y "alcoxi" incluyen cadenas rectas y ramificadas que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, tales como C₁₋₈, C₁₋₄, C₃₋₈, C₂₋₅, o cualquier otra escala, y a menos que se indique de otra manera, incluyen porciones sustituidas y no sustituidas. Por ejemplo, los radicales alquilo de C₁₋₆ incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, 3-(2-metil)butilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo y 2-metilpentilo. Los radicales alcoxi se forman de los grupos alquilo de cadena recta o ramificada descritos anteriormente. "Alquilo" y "alcoxi" incluyen porciones no sustituidas o sustituidas con una o más sustituciones, tales como entre 1 y 5, 1 y 3 ó 2 y 4 sustituyentes. Los sustituyentes pueden ser los mismos (dihidroxi, dimetilo), similares (cloro, fluoro) o diferentes (sustituidos con clorobencilo o aminometilo). Ejemplos de alquilo sustituido incluyen haloalquilo (tal como fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, perclorometilo, 2-bromoetilo, trifluorometilo y 3-yodociclopentilo), hidroxialquilo (tal como hidroximetilo, hidroxietilo, 2-hidroxipropilo), aminoalquilo (tal como aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo y 2-aminopropilo), alcoxilalquilo, nitroalquilo, alquilalquilo, cianoalquilo, fenilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, fenoxialquilo, heteroariloxialquilo (tal como 2-pindiloxialquilo), heterocicliloxialquilo (tal como 2-tetrahidropiranoxi-alquilo), tioalquilalquilo (tal como MeS-alquilo), tiofenilalquilo (tal como phS-alquilo), carboxilalquilo, etc. Un grupo

diamino(alquilo de C₁₋₃) incluye independientemente grupos alquilo seleccionados que forman, por ejemplo, metilpropilamino e isopropilmetilamino, además de grupos dialquilamino que tienen dos del mismo grupo alquilo, tales como dimetilamino o dietilamino.

5 El término "alquenilo" incluye radicales hidrocarburo de cadena recta y ramificada opcionalmente sustituidos como se indicó anteriormente, con por lo menos un doble enlace de carbono-carbono (sp^2) Los alquenilos incluyen etenilo (o vinilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (o alilo), isopropenilo (o 1-metilvinilo), but-1-enilo, but-2-enilo, butadienilos, pentenilos, hexa-2,4-dienilo,
10 etc Los radicales hidrocarburo que tienen una mezcla de dobles enlaces y triples enlaces, tales como 2-penten-4-inilo, se agrupan como alquinilos en la presente. Alquenilo incluye cicloalquenilo. Se incluyen las formas *cis* y *trans* o (E) y (Z) dentro de la invención El "alquenilo" puede ser sustituido con una o más sustituciones que incluyen, pero no están limitadas a, cicloalquenilo y
15 tioalquenilo.

El término "alquinilo" incluye radicales hidrocarburo de cadena recta y ramificada opcionalmente sustituidos como se indicó anteriormente, con por lo menos un triple enlace de carbono-carbono (sp) Los alquinilos incluyen etinilo, propinilos, butinilos y pentinilos. Los radicales hidrocarburo
20 que tienen una mezcla de dobles enlaces y triples enlaces, tal como 2-penten-4-inilo, se agrupan como alquinilos en la presente. Alquinilo no incluye cicloalquinilo.

El término "Ac", como se usa en la presente, ya sea que se use

solo o como parte de un grupo sustituyente, significa acetilo ($\text{CH}_3\text{CO}-$) El término "acilo", como se usa en la presente, se refiere a un sustituyente que tiene un grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) y uno o más grupos alquilo o alqueno. Por ejemplo, acilo de C_{2-4} incluye, sin limitación, acetilo, $\text{CH}_3\text{CH}_2-(\text{C}=\text{O})-\text{CH}_2-$ y

5 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})-$.

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

Los términos "arilo" o "Ar", como se usan en la presente, se refieren a un sistema de anillo de hidrocarburo aromático sustituido o no sustituido, tal como fenilo y naftilo. Cuando el grupo Ar o arilo es sustituido,

10 puede tener de uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo de C_1-C_8 , alcoxi de C_1-C_8 , alquilo de C_1-C_8 fluorado (por ejemplo, trifluorometilo), alcoxi de C_1-C_8 fluorado (por ejemplo, trifluorometoxi), halógeno, ciano, alquilcarbonilo de C_1-C_8 , tal como acetilo, carboxilo, hidroxilo, amino, nitro, alquilamino de C_1-C_4 (es decir, $-\text{NH}-$ alquilo de

15 C_1-C_4), dialquilamino de C_1-C_4 (es decir, $-\text{N}-[\text{alquilo de } \text{C}_1-\text{C}_4]_2$, en donde los grupos alquilo pueden ser los mismos o diferentes), o fenilo no sustituido, mono-, di- o tri-sustituido, en donde los sustituyentes en el fenilo se seleccionan independientemente de alquilo de C_1-C_8 , alcoxi de C_1-C_8 , alquilo de C_1-C_8 fluorado, alcoxi de C_1-C_8 fluorado, halógeno, ciano, acetilo, carboxilo,

20 hidroxilo, amino, nitro, alquilamino, dialquilamino o heteroarilo de cinco o seis miembros que tienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

El término "heteroarilo", como se usa en la presente, representa un sistema de anillo aromático estable monocíclico o bicíclico, de cinco o seis

miembros, sustituido o no sustituido, que consiste de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O y S. El grupo heteroarilo puede estar unido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en la creación de una estructura estable. Ejemplos de grupos heteroarilo

5 incluyen, pero no están limitados a, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzofuranilo, benzopirazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, furanilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolizínilo, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, purínilo, pirazinilo, pirazolilo, pirdazinilo, piridinilo,

10 pirimidínilo, pirrolilo, quinolinilo, quinolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiofenilo o triazolilo. Cuando el grupo heteroarilo es sustituido, el grupo heteroarilo puede tener de uno a tres sustituyentes que incluyen, pero no están limitados a, alquilo de C₁-C₈, halógeno y arilo.

El término "heterociclilo" incluye anillos no aromáticos

15 opcionalmente sustituidos que tienen átomos de carbono y por lo menos un heteroátomo (O, S, N) o porción de heteroátomo (SO₂, CO, CONH, COO) en el anillo. Un heterociclilo puede ser saturado, parcialmente saturado, no aromático o fusionado. Ejemplos de heterociclilo incluyen ciclohexilimino, imidazolidínilo, imidazolinilo, morfolinilo, piperazinilo, pipendilo, piridilo,

20 piranilo, pirazolidínilo, pirazolinilo, pirrolidínilo, pirrolinilo y tienilo.

A menos que se indique de otra manera, heteroarilo y heterociclilo pueden tener una valencia que los une al resto de la molécula a través de un átomo de carbono, tal como 3-furilo o 2-imidazolilo, o a través de

un heteroátomo, tal como N-piperidilo o 1-pirazolilo. De preferencia, un heterociclilo monocíclico tiene entre 5 y 7 átomos de anillo, o entre 5 y 6 átomos de anillo; puede haber entre 1 y 5 heteroátomos o porciones de heteroátomo en el anillo, y de preferencia entre 1 y 3, o entre 1 y 2

5 heteroátomos o porciones de heteroátomo

Heterociclilo y heteroarilo incluyen también anillos fusionados, por ejemplo, bicíclicos, tales como aquellos fusionados opcionalmente con un anillo aromático de cinco o seis miembros carbocíclico o heterocíclico, opcionalmente sustituido. Por ejemplo, "heteroarilo" incluye un anillo

10 heteroaromático de seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno fusionados con un anillo aromático carbocíclico o heterocíclico de cinco o seis miembros, opcionalmente sustituido. Dicho anillo aromático de cinco o seis miembros heterocíclico fusionado con dicho anillo aromático de cinco o seis miembros puede contener 1, 2 ó 3 átomos de

15 nitrógeno, en donde es un anillo de seis miembros, o 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde es un anillo de cinco miembros

Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en un sitio particular en una molécula, sea independiente de sus definiciones en otra parte en esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y los

20 patrones de sustitución en los compuestos de esta invención pueden ser seleccionados por los expertos en la técnica para proveer compuestos que sean químicamente estables, y que puedan ser fácilmente sintetizados por

medio de técnicas conocidas en la materia, así como aquellos métodos expuestos en la presente.

En donde se combinan porciones químicas, tales como en etoximetilo o feniletilo, el término se describe en la dirección desde la periferia hacia el punto de conexión del resto de la molécula. Por ejemplo, etoximetilo es $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, y feniletilo es un grupo fenilo enlazado por $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ al resto de la molécula (y no un grupo fenilo enlazado a la molécula con un grupo CH_3CH_2 como un sustituyente en el fenilo). En donde se usan paréntesis, indican una sustitución periférica.

10 Como se usa en la presente, se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprenda los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas

15 Compuestos de la invención se describen además en la siguiente sección.

B. Compuestos

La presente invención describe composiciones que contienen compuestos de fórmula (I), y métodos de uso de los mismos como se describió anteriormente. A menos que se indique de otra manera, en la fórmula (I) cada hidrocarbilo (alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, etc.) o heterocarbilo (heterociclilo, heteroarilo, porción de

|
|
|

- heteroátomo tal como sulfonilo, amino, amido, etc.), puede ser sustituido o no sustituido, por ejemplo, "alquilo" incluye alquilo sustituido y no sustituido, y "heterociclilo" y "arilo" y "alcoxi", etc., pueden ser también sustituidos o no sustituidos. Ejemplos incluyen aquellos compuestos en donde:
- (a) X es S u O;
 - 5 (b) X es un enlace covalente, (c) X es O; (d) Y es O, (e) Y es S; (f) Z es O; (g) Z es CH o CH₂, (h) - - - - - W - - - - - representa —CH₂— o —CH₂—CH₂—; (i) - - - - - W - - - - - representa —CH₂—; (j) - - - - - W - - - - - representa =CH—, —CH=, =CH—CH₂—, —CH₂—CH=, =CH—CH= o —CH=CH—; (k) R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, F, Cl y
 - 10 Br; (l) R₃ y R₂ se seleccionan independientemente de H, halo, ciano, alquilo de C₁₋₄ y alcoxi de C₁₋₃, (m) R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H, metilo, metoxi, F y Cl; (n) R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, halo, ciano, hidroxilo, acilo de C₂₋₄, alquilo de C₁₋₄ y alcoxi de C₁₋₃; (o) R₃ se selecciona independientemente de H, F, Cl, metilo y metoxi, (p) R₄ se
 - 15 selecciona independientemente de F, Cl, metilo, metoxi, trifluorometilo, fluorometilo, difluorometilo, clorodifluorometilo, diclorofluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, clorodifluorometoxi, diclorofluorometoxi y trifluorometoxi, (q) R₃ se selecciona de metilo, metoxi, H, Cl, Br, I, OH, —CH(CF₃)₂, CF₃, —OCF₃, —N(CH₃)₂, —O—CH₂COOH y —COCH₃, y R₄ se
 - 20 selecciona de H, Cl y metilo; (r) R₇ se selecciona de alquilo de C₁₋₇, alcoxi de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₇, alquenilo de C₂₋₇, alquinoxio de C₂₋₇, alquinoxio de C₂₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalcoxi de C₃₋₇, alcoxi de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₅-alcoxi de C₁₋₅ y cicloalquinoxio de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇, (s) R₇ se selecciona

de fenoxi, (fenil)alcoxi de C₁₋₅, (fenil)alquilo de C₁₋₅, heteroariloxi de C₂₋₅, heteroalquilo de C₂₋₅-alcoxi de C₁₋₅, heterociclioxi de C₂₋₅, cicloalquilo de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇ y cicloalquilo de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆; (t) R₈ es H, (u) R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, fluorometilo, difluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y metoxi, (v) R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, y R₂ se selecciona de H, Cl y metilo; (w) R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, y R₂ se selecciona de H, Cl y metilo, y X es un enlace covalente; (x) R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, y R₂ se selecciona de H, Cl y metilo, X es enlace covalente, Y es S y Z es O, (y) X es O y Y es O, (z) X es O y Y es S, (aa) Y es O y Z es O, (bb) Y es S y Z es O; (cc) R₈ es H y R₇ se selecciona de alquilo de C₁₋₇, alcoxi de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₇, alqueniloxi de C₂₋₇, alcoxi de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₈ y alcoxi de C₁₋₅-alcoxi de C₁₋₅; (dd) R₈ es H y R₇ se selecciona de alquilo de C₁₋₅, alcoxi de C₁₋₄, alquenilo de C₂₋₅, alqueniloxi de C₂₋₅ y alcoxi de C₁₋₅-alcoxi de C₁₋₅, (ee) R₈ es H y R₅ se selecciona de alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, alquenilo de C₂₋₄, alqueniloxi de C₂₋₄ y alcoxi de C₁₋₃-alcoxi de C₁₋₃; (ff) R₈ es H y R₇ se selecciona de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, propeniloxi, isopropeniloxi, etoxi-metoxi, metoxi-metoxi, metoxi-metilo, metoxietilo, etoximetilo y etoxi-etilo; (gg) R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, R₂ se selecciona de H, Cl y metilo, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, trifluorometilo trifluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi y metoxi, (hh) X es O, Y es O, R₃

se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi, (ii) X es O, Y es S, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi; (jj) X es enlace covalente, Y es S, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi; (kk) Y es O, Z es O, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi; y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi; (ll) Y es S, Z es O, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi; (mm) R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi, R₅ se selecciona de alquilo de C₁₋₇, alcoxi de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₇, alqueniloxi de C₂₋₇, alcoxi de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₅-alcoxi de C₁₋₅, y R₆ es H; (nn) X es O, Y es O, R₅ se selecciona de alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, alquenilo de C₂₋₄, alqueniloxi de C₂₋₄ y alcoxi de C₁₋₃-alcoxi de C₁₋₃, y R₆ es H; (oo) X es O, Y es S, R₇ se selecciona de alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, alquenilo de C₂₋₄, alqueniloxi de C₂₋₄ y alcoxi de C₁₋₃-alcoxi de C₁₋₃, y R₈ es H; (pp) X es O, Y es O, R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, R₂ se selecciona de H, Cl y metilo, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi, y n es 1, (qq) X es O, Y es S, R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, R₂ se selecciona de H, Cl y metilo, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi, (rr) X es O, Y es S, R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, R₂ se selecciona de H, Cl y metilo, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi

metoxi, y $n = 1$; o (ss) X es O, Y es S, R_1 se selecciona de H, CF_3 , metilo, Cl y metoxi, R_2 se selecciona de H, Cl y metilo, R_3 se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, R_4 se selecciona de F, Cl, metilo, CF_3 , OCF_3 y metoxi, R_7 se selecciona de alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , alquenilo de C_{2-4} , alquenilo de C_{2-4} y alcoxi de C_{1-3} -alcoxi de C_{1-3} , R_8 es H, y $n = 1$, (tt) R_5 y R_6 son alquilo de C_{1-4} ; (uu) R_5 y R_6 son metilo; o combinaciones de los anteriores.

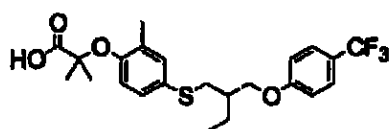
De conformidad con otro aspecto de la invención, la fórmula (I) es modificada, tal que R_8 es H cuando - - - - W - - - - representa un grupo seleccionado de $-CH=$, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH=$ y $-CH=CH-$, o R_8 está ausente cuando - - - - W - - - - representa un grupo seleccionado de $=CH-$, $=CH-CH_2-$ y $=CH-CH=$.

En particular, ejemplos de fórmula (I) incluyen aquellos compuestos en donde: (a) X es O y Y es O, (b) X es un enlace covalente, y R_1 se selecciona de H, CF_3 , metilo, Cl y metoxi, y R_2 se selecciona de H, Cl y metilo, (c) X es O y Y es S, (d) X es enlace covalente, Y es S y Z es O; (e) Y es S y Z es O, (f) Y es O y Z es O; (g) R_1 se selecciona de H, CF_3 , metilo, Cl y metoxi, y R_2 se selecciona de H, Cl y metilo, (h) R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de H, metilo, metoxi, F y Cl; (i) R_3 se selecciona independientemente de H, F, Cl, metilo y metoxi, (j) R_4 se selecciona independientemente de F, Cl, metilo, metoxi, trifluorometilo, fluorometilo, difluorometilo, clorodifluorometilo, diclorofluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, clorodifluorometoxi, diclorofluorometoxi y trifluorometoxi; (k) R_3 se selecciona de metilo, metoxi, H, Cl, Br, I, OH, $-CH(CF_3)_2$, CF_3 , $-OCF_3$, —

—

$N(CH_3)_2$, $-O-CH_2COOH$ y $-COCH_3$, y R_4 se selecciona de H, Cl y metilo; (l) R_3 se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R_4 se selecciona de F, Cl, metilo, fluorometilo, difluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y metoxi; (m) R_7 se selecciona de alquilo de C_{1-7} , alcoxi de C_{1-6} ,
5 alquenilo de C_{2-7} , alqueniloxi de C_{2-7} , alquinilo de C_{2-7} , alquiniloxi de C_{2-7} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalcoxi de C_{3-7} , alcoxi de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-5} -alcoxi de C_{1-5} y cicloalquiloxi de C_{3-7} -alcoxi de C_{1-7} ; (n) R_8 es H y R_7 se selecciona de alquilo de C_{1-7} , alcoxi de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-7} , alqueniloxi de C_{2-7} , alcoxi de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-5} -alcoxi de C_{1-5} ; (o) R_8 es H y
10 R_7 se selecciona de alquilo de C_{1-5} , alcoxi de C_{1-4} , alquenilo de C_{2-5} , alqueniloxi de C_{2-5} y alcoxi de C_{1-5} -alcoxi de C_{1-5} , (p) R_8 es H y R_7 se selecciona de alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , alquenilo de C_{2-4} , alqueniloxi de C_{2-4} y alcoxi de C_{1-3} -alcoxi de C_{1-3} ; (q) R_8 es H y R_7 se selecciona de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, propeniloxi, isopropeniloxi, etoxi-metoxi, metoxi-
15 metoxi, metoxi-metilo, metoxietilo, etoximetilo y etoxi-etilo, o - - - - - W - - - - -
representa un enlace covalente, o combinaciones de los anteriores

Ejemplos específicos de compuestos de fórmula (I) incluyen

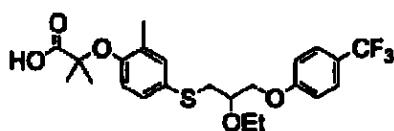


5

Compuesto 1

Acido 2-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-fenoxil}-
propiónico

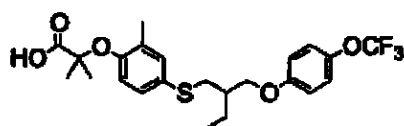
10



Compuesto 3

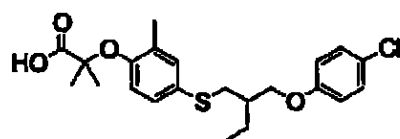
Acido 2-{4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxil}-2-
metil-propiónico

15



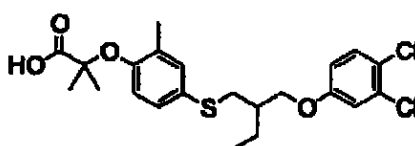
Compuesto 4

Acido 2-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-butilsulfanil]-fenoxil}-
propiónico



Compuesto 5

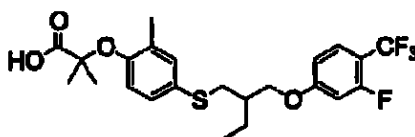
5 Acido 2-{4-[2-(4-cloro-fenoximetil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-
propiónico



10

Compuesto 6

Acido 2-{4-[2-(3,4-dicloro-fenoximetil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-
propiónico

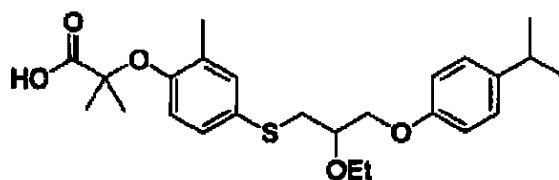


15

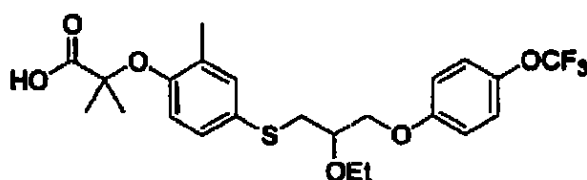
Compuesto 7

Acido 2-{4-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-
2-metil-propiónico

20

Compuesto 8

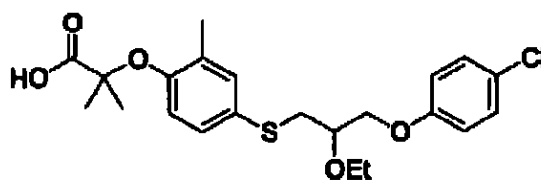
- 5 Acido 2-{4-[2-etoxi-3-(4-isopropil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-
propiónico



10

Compuesto 9

- Acido 2-{4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-
metil-propiónico

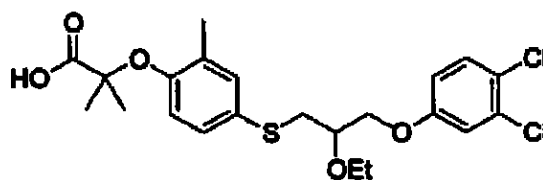


15

Compuesto 10

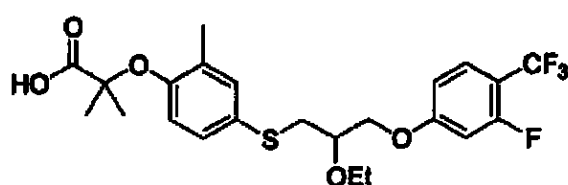
- Acido 2-{4-[3-(4-cloro-fenoxi)-2-etoxi-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-
propiónico

20



Compuesto 11

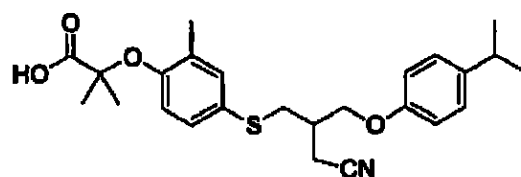
- 5 Acido 2-{4-[3-(3,4-dicloro-fenoxi)-2-etoxi-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-
propiónico



10

Compuesto 12

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

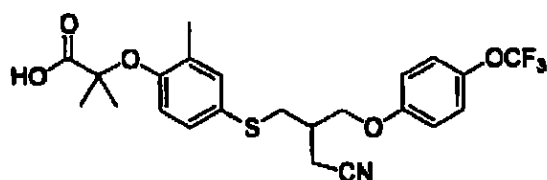


15

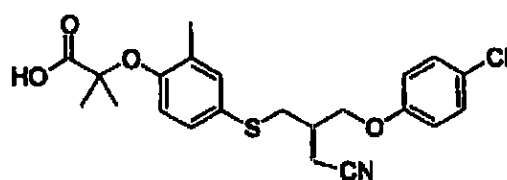
Compuesto 13

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

20

Compuesto 14

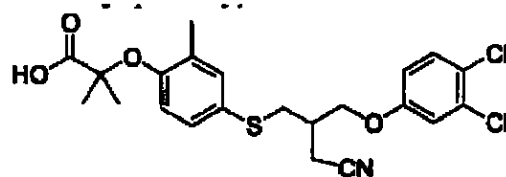
5 Acido 2-{4-[3-ciano-2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico



10

Compuesto 15

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

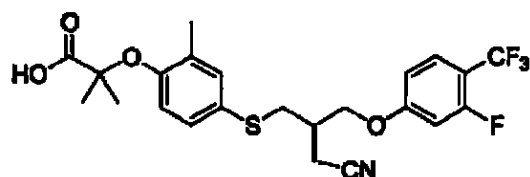


15

Compuesto 16

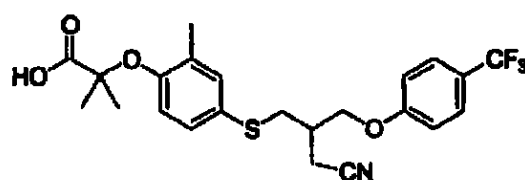
Acido 2-{4-[3-ciano-2-(3,4-dicloro-fenoximetil)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico

20



Compuesto 17

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



10

Compuesto 18

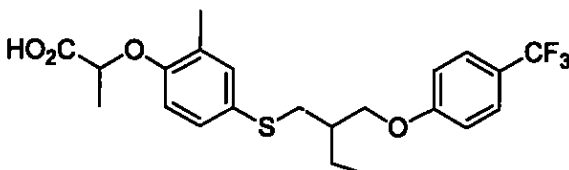
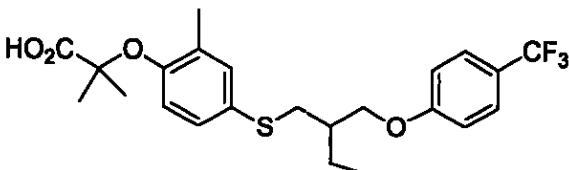
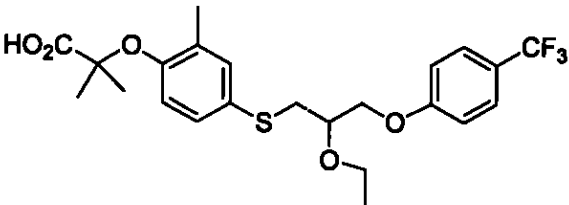
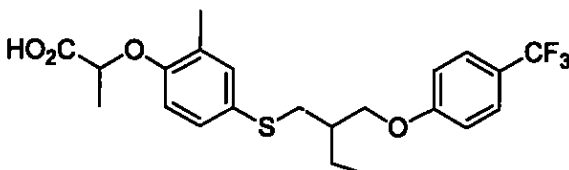
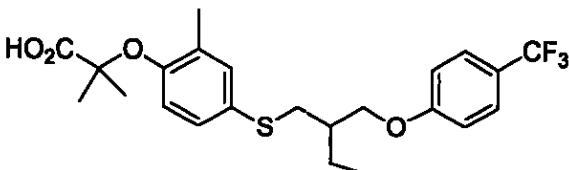
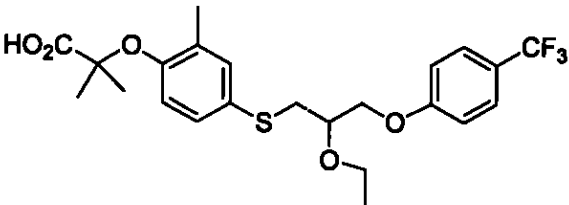
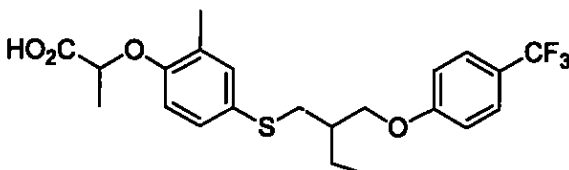
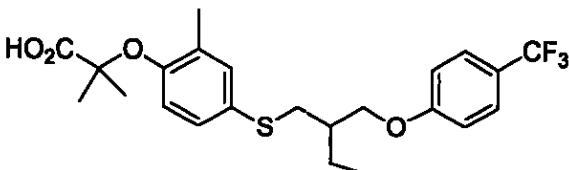
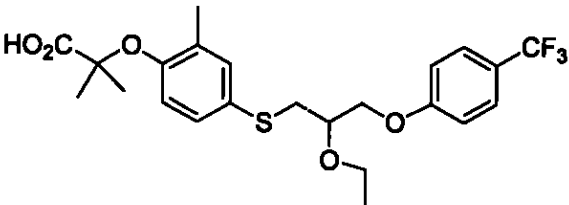
Acido 2-{4-[3-ciano-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico

15

20

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

CUADRO 1

5		<table><tr><th>Número de compuesto</th><th>Estructura</th></tr><tr><td>1</td><td></td></tr><tr><td>2</td><td></td></tr><tr><td>3</td><td></td></tr></table>	Número de compuesto	Estructura	1		2		3	
Número de compuesto	Estructura									
1										
2										
3										
10										
15										

Los compuestos farmacéuticos de la invención incluyen una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula I.

De preferencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula I, en donde:

I

- (a) X es O y Y es S;
- (b) Y es S y Z es O,
- (c) R₈ es H y R₇ se selecciona de alquilo de C₁₋₇, alcoxi de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₇, alquenilo de C₂₋₇, alcoxi de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₅-alcoxi de C₁₋₅,
- (d) R₇ se selecciona de alquilo de C₁₋₅, alcoxi de C₁₋₄, alquenilo de C₂₋₅, alquenilo de C₂₋₅ y alcoxi de C₁₋₅-alcoxi de C₁₋₅;
- (e) R₇ se selecciona de alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, alquenilo de C₂₋₄, alquenilo de C₂₋₄ y alcoxi de C₁₋₃-alcoxi de C₁₋₃;
- (f) R₇ se selecciona de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, propenilo, isopropenilo, etoxi-metoxi, metoxi-metoxi, metoxi-metilo, metoxietilo, etoximetilo y etoxi-etilo;
- (g) R₅ y R₆ son independientemente alquilo de C₁₋₄;
- (h) R₅ y R₆ son metilo, R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, R₂ se selecciona de H, Cl y metilo, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi y metoxi,
- (i) El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es O, Y es O, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi,
- (j) X es O, Y es S, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi;
- (k) X es enlace covalente, Y es S, R₃ se selecciona de H, F, Cl,

metilo y metoxi, y R_4 se selecciona de F, Cl, metilo, CF_3 , OCF_3 y metoxi;

(l) Y es O, Z es O, R_3 se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R_4 se selecciona de F, Cl, metilo, CF_3 , OCF_3 y metoxi,

(m) Y es S, Z es O, R_3 se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R_4 se selecciona de F, Cl, metilo, CF_3 , OCF_3 y metoxi;

(n) R_3 se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, R_4 se selecciona de F, Cl, metilo, CF_3 , OCF_3 y metoxi, R_7 se selecciona de alquilo de C_{1-7} , alcoxi de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-7} , alqueniloxi de C_{2-7} , alcoxi de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-5} -alcoxi de C_{1-5} , y R_8 es H;

(o) X es O, Y es O, R_7 se selecciona de alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , alquenilo de C_{2-4} , alqueniloxi de C_{2-4} y alcoxi de C_{1-3} -alcoxi de C_{1-3} , y R_8 es H,

(p) X es O, Y es S, R_7 se selecciona de alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , alquenilo de C_{2-4} , alqueniloxi de C_{2-4} y alcoxi de C_{1-3} -alcoxi de C_{1-3} , y R_8 es H;

(q) X es O, Y es O, R_1 se selecciona de H, CF_3 , metilo, Cl y metoxi, R_2 se selecciona de H, Cl y metilo, R_3 se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, R_4 se selecciona de F, Cl, metilo, CF_3 , OCF_3 y metoxi, y n es 1,

(r) X es O, Y es S, R_1 se selecciona de H, CF_3 , metilo, Cl y metoxi, R_2 se selecciona de H, Cl y metilo, R_3 se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, y R_4 se selecciona de F, Cl, metilo, CF_3 , OCF_3 y metoxi;

(s) X es O, Y es S, R_1 se selecciona de H, CF_3 , metilo, Cl y metoxi, R_2 se selecciona de H, Cl y metilo, R_3 se selecciona de H, F, Cl, metilo

|

y metoxi, R_4 se selecciona de F, Cl, metilo, CF_3 , OCF_3 y metoxi, y $n = 1$;

(t) X es O, Y es S, R_1 se selecciona de H, CF_3 , metilo, Cl y metoxi, R_2 se selecciona de H, Cl y metilo, R_3 se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, R_4 se selecciona de F, Cl, metilo, CF_3 , OCF_3 y metoxi, $n = 1$, y R_5 se
5 selecciona de alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , alquenilo de C_{2-4} , alqueniloxi de C_{2-4} y alcoxi de C_{1-3} -alcoxi de C_{1-3} , y R_6 es H; y

(u) combinaciones de los incisos (a) a (t) anteriores.

En donde los compuestos de conformidad con esta invención tienen por lo menos un centro quiral, pueden existir en consecuencia como
10 enantiómeros. En donde los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Se entenderá que dichos isómeros y mezclas de los mismos son abarcados dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos, y como tales, se pretende que
15 sean incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes, y dichos solvatos se pretende también que sean abarcados dentro del alcance de esta invención.

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

Sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables, incluyen sales de carboxilato (por ejemplo, alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocíclico no aromático), sales ácidas de adición de amino, ésteres y amidas que estén dentro de una relación razonable de beneficio/riesgo, 5 farmacológicamente efectivos y adecuados para contacto con los tejidos de los pacientes sin toxicidad, irritación o respuesta alérgica indebida. Sales representativas incluyen bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, 10 tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato. Estos pueden incluir cationes de metal alcalino y metal alcalinotérreo, tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, así como cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos, tales como tetrametil amonio, metilamina, trimetilamina y etilamina. Véase, por ejemplo, S. M. Berge, *et al*, 15 "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66: 1-19, cita que se incorpora en la presente como referencia. Amidas farmacéuticamente aceptables representativas de la invención, incluyen aquellas derivadas de amoníaco, alquilaminas de C₁₋₆ primarias y dialquilaminas de C₁₋₆ secundarias. Aminas secundarias incluyen porciones de anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 20 ó 6 miembros que contienen por lo menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente entre 1 y 2 heteroátomos adicionales. Amidas preferidas se derivan de amoníaco, alquilaminas primarias de C₁₋₃ y dialquilaminas de C₁₋₂. Esteres farmacéuticamente aceptables representativos de la invención,

incluyen alquilo de C₁₋₇, cicloalquilo de C₅₋₇ y ésteres de fenilo. Esteres preferidos incluyen ésteres de metilo.

La invención incluye también los compuestos descritos que tienen uno o más grupos funcionales (por ejemplo, amino o carboxilo) enmascarados por un grupo protector. Algunos de estos compuestos enmascarados o protegidos son farmacéuticamente aceptables; otros serán útiles como intermediarios. Intermediarios y procedimientos de síntesis descritos en la presente, y modificaciones menores de los mismos, están también dentro del alcance de la invención.

10

Grupos protectores de hidroxilo

La protección para el grupo hidroxilo incluye éteres de metilo, éteres de metilo sustituidos, éteres de etilo sustituidos, éteres de bencilo sustituidos y éteres de sililo.

15

Eteres de metilo sustituidos

Ejemplos de éteres de metilo sustituidos incluyen metoximetilo, metiltiometilo, *t*-butiltiometilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo, benciloximetilo, *p*-metoxibenciloximetilo, (4-metoxifenoxi)metilo, guayacolmetilo, *t*-butoximetilo, 4-penteniloximetilo, siloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, tetrahidropiranilo, 3-bromotetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropiranilo, 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, S,S-dióxido de 4-

metoxitetrahidrotiopirano, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo y 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo.

5 Eteres de etilo sustituidos

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

10

Eteres de bencilo sustituidos

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

Eteres de sililo

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

Esteres

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

15

Carbonatos

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

20

Disociación asistida

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

Esteres diversos

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

15

Sulfonatos

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

20

Grupos protectores de amino

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

Ejemplos de carbonatos incluyen carbamatos de metilo y etilo,

|

carbamatos de etilo sustituidos, carbamatos de disociación asistida, carbamatos de disociación fotolítica, derivados tipo urea y carbamatos diversos

5 Carbamatos

Ejemplos de carbamatos de metilo y etilo incluyen carbamatos de metilo y etilo, 9-fluorenilmetilo, 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, 2,7-di-*t*-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo y 4-metoxifenacilo.

10

Etilo sustituido

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

20

Disociación asistida

Ejemplos de disociación asistida incluyen 2-metiltioetilo, 2-

metilsulfonietilo, 2-(*p*-toluensulfonil)etilo, [2-(1,3-ditilanil)]metilo, 4-metiltiofenilo, 2,4-dimetiltiofenilo, 2-fosfonioetilo, 2-trifenilfosfonioisopropilo, 1,1-dimetil-2-cianoetilo, *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo, *p*-(dihidroxiboril)bencilo, 5-bencisoxazolilmetilo y 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo

5

Disociación fotolítica

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

10

Derivados tipo urea

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

15

Carbamatos diversos

Ejemplos de carbamatos diversos incluyen carbamato de *t*-amilo, tiocarbamato de S-bencilo, carbamatos de *p*-cianobencilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, *p*-deciloxibencilo, diisopropilmetilo, 2,2-dimetoxycarbonilvinilo, *o*-(N,N-dimetilcarboxamido)bencilo, 1,1-dimetil-3-(N,N-dimetilcarboxamido)propilo, 1,1-dimetilpropinilo, di(2-piridil)metilo, 2-furanilmetilo, 2-yodoetilo, isobornilo, isobutilo, isonicotinilo, *p*-(*p*'-metoxifenilazo)bencilo, 1-metilciclobutilo, 1-metilciclohexilo, 1-metil-1-ciclopropilmetilo, 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etilo, 1-metil-1-(*p*-

fenilazofenil)etilo, 1-metil-1-feniletilo, 1-metil-1-(4-pindil)etilo, fenilo, *p*-(fenilazo)bencilo, 2,4,6-tri-*t*-butilfenilo, 4-(trimetilamonio)bencilo y 2,4,6-trimetilbencilo.

5 Ejemplos de amidas incluyen:

Amidas

Amidas de N-formilo, N-acetilo, N-cloroacetilo, N-tricloroacetilo, N-trifluoroacetilo, N-fenilacetilo, N-3-fenilpropionilo, N-picolinoilo, N-3-
10 piridilcarboxamida, derivado de N-benzoilfenilalanilo, N-benzoilo y N-*p*-fenilbenzoilo

Disociación asistida

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

20

Derivados de imida cíclicos

N-ftalimida, N-ditiasuccinoilo, N-2,3-difenilmaleoilo, N-2,5-dimetilpirrolilo, aducto de N-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano, 1,3-dimetil-

1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituida y 3,5-dinitro-4-piridonilo 1-sustituido.

Grupos protectores – NH especiales

5 Ejemplos de grupos protectores NH especiales, incluyen:

N-alquil y N-aril aminas

N-metilo, N-alilo, N-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilo, N-3-acetoxipropilo, N-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-3-ilo), sales de amonio cuaternario, N-bencilo, N-di(4-metoxifenil)metilo, N-5-dibenzosuberilo, N-trifenilmetilo, N-(4-metoxifenil)difenilmetilo, N-9-fenilfluorenilo, N-2,7-dicloro-9-fluorenilmetileno, N-ferrocenilmetilo y N'-óxido de N-2-picollamina.

Derivados de imina

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

Protección para el grupo carboxilo

20

Esteres

Ejemplos de ésteres incluyen formiato, benzoilformiato, acetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, fenoxiacetato, p-

clorofenoxiacetato y benzoato.

Esteres de metilo sustituidos

Ejemplos de ésteres de metilo sustituidos incluyen 9-
 5 fluorenilmetilo, metoximetilo, metiltiometilo, tetrahidropirano, tetrahydrofuranilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, fenacilo, *p*-bromofenacilo, α -metilfenacilo, *p*-metoxifenacilo, carboxamidometilo y N-ftalimidometilo.

10 Esteres de etilo 2-sustituidos

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

Esteres de bencilo sustituidos

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

y *p*-P-bencilo

Esteres de sililo

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

Esteres activados

Ejemplos de ésteres activados incluyen tioles.

10 Derivados diversos

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

15 Esteres de estanilo

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

C. Síntesis

- 20 La invención provee métodos para producir los compuestos descritos de acuerdo a métodos tradicionales de síntesis orgánica, así como a métodos de síntesis de matriz o combinatoria. Los esquemas A a G describen vías de síntesis sugeridas. Mediante el uso de estos esquemas, los principios

siguientes y los ejemplos, el experto en la técnica puede desarrollar métodos análogos o similares para un compuesto determinado que esté dentro de la invención. Estos métodos son representativos de los esquemas de síntesis preferidos, pero no se considerará que limitan el alcance de la invención.

5 El experto en la técnica reconocerá que la síntesis de los compuestos de la presente invención puede efectuarse adquiriendo un intermediario o compuestos intermediarios protegidos descritos en algunos de los esquemas descritos en la presente. El experto en la técnica reconocerá además que durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de
10 los compuestos en la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los que se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1991. Estos grupos protectores
15 pueden removerse en una etapa conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

En donde los procedimientos para la preparación de los compuestos de conformidad con la invención den lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por medio de técnicas
20 convencionales, tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales ya sea mediante síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden resolverse, por ejemplo, en sus enantiómeros

componentes por medio de técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sales. Los compuestos pueden resolverse también por formación de ésteres diastereoméricos o amidas, seguida de separación cromatográfica y remoción del auxiliar quiral. En forma alternativa, los compuestos pueden resolverse usando una columna de CLAR quiral.

Ejemplos de las vías de síntesis descritas, incluyen los ejemplos 1 a 7. Compuestos análogos a los compuestos objetivo de estos ejemplos, pueden obtenerse de acuerdo a vías similares. Los compuestos descritos son útiles en investigación básica y como agentes farmacéuticos como se describe en la siguiente sección

Guía general

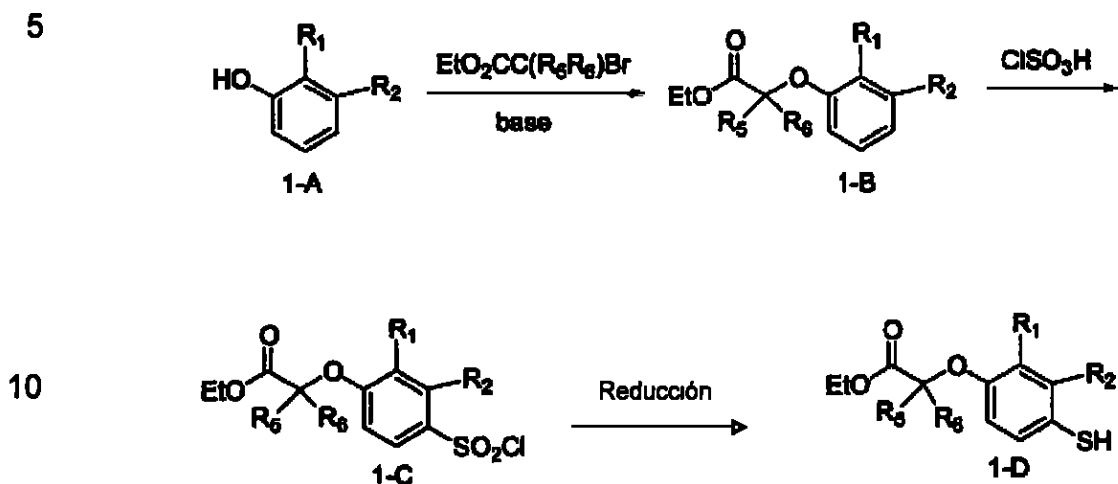
Una síntesis preferida de fórmula (I) se demuestra en los esquemas 1 a 9.

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

etilendiamina).

ESQUEMA 1

Síntesis del intermediario 1-D



De acuerdo con el esquema 1, en donde R_1 , R_2 , R_5 y R_6 son como se describieron anteriormente (salvo que R_5 y R_6 no forman espiro cicloalquilo de C_{3-6} o espiro heterociclilo de 5 ó 6 miembros), el fenol 1-A, una

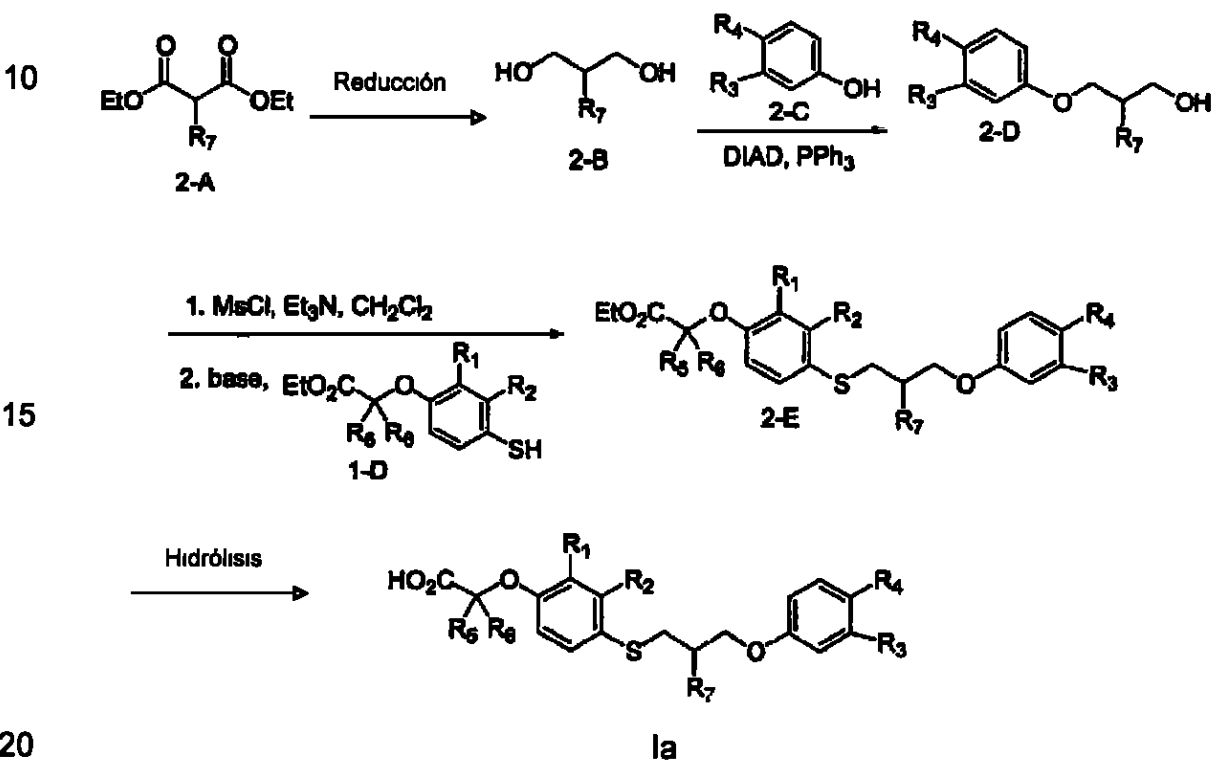
15 variedad del cual está disponible comercialmente (como es el caso de 3-metilfenol, 2-etilfenol, 2-propilfenol, 2,3-dimetilfenol, 2-clorofenol, 2,3-diclorofenol, 2-bromofenol y 2-aminofenol), es alquilado para formar el éster etílico de ácido fenoxiacético 1-B con un éster de ácido haloacético adecuado,

20 tal como éster etílico de ácido bromoacético o éster etílico de ácido 2-bromo-2-metilpropiónico, en presencia de una base adecuada tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o NaH , en un solvente adecuado tal como CH_3CN o THF. La sulfonación del éster etílico de ácido fenoxiacético 1-B con un agente de

sulfonación adecuado, tal como ácido clorosulfónico, ocurre selectivamente en la posición *para*, para proveer el éster etílico de ácido 4-clorosulfonilfenoxiacético 1-C. La transformación del cloruro de sulfonilo 1-C al bencenotiol 1-D, se logra usando un metal como un agente reductor, tal como estaño o zinc, en un medio ácido tal como etanol o dioxano

ESQUEMA 2

Síntesis del compuesto la

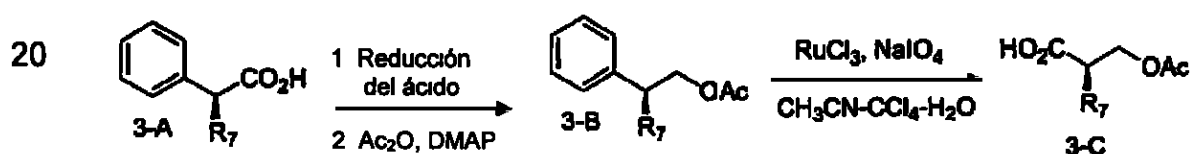


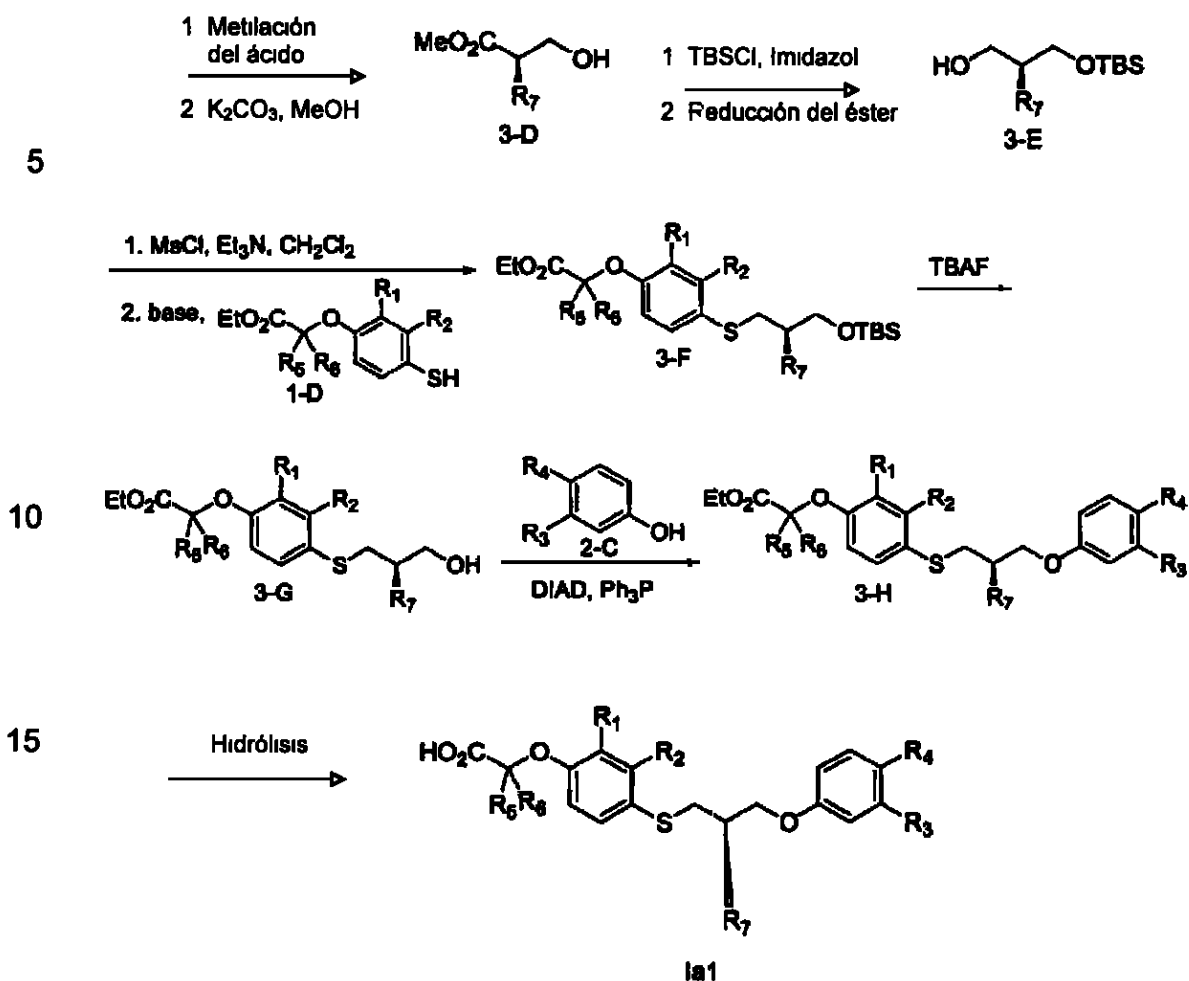
En el esquema 2, el malonato de dietilo 2-A sustituido con R₇ es reducido hasta el propano-1,3-diol 2-B usando un agente reductor adecuado tal como hidruro de litio-aluminio o hidruro de diisobutilaluminio. La reacción

de Mitsunobu de 2-B con el fenol 2-C provee el compuesto 2-D, usando una triarilfosfina tal como trifenilfosfina, y un reactivo de azodicarbonilo tal como azodicarboxilato de diisopropilo, en un solvente adecuado tal como THF. El éster etílico de ácido fenoxiacético 2-E se obtiene en dos pasos: (1) conversión del alcohol 2-D al mesilato bajo condiciones estándar, usando cloruro de metansulfonilo y trietilamina en un solvente adecuado tal como CH_2Cl_2 , y (2) alquilación del bencenotiol 1-D, preparado de acuerdo al esquema 1 anterior, con el intermediario de mesilato usando una base adecuada tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o NaH , en un solvente adecuado tal como CH_3CN o THF, bajo nitrógeno. Bajo condiciones de saponificación estándar, el éster etílico de ácido fenoxiacético 2-E es convertido al ácido la bajo nitrógeno. Las condiciones de hidrólisis preferidas incluyen el uso de NaOH como una base en un sistema de solvente alcohólico acuoso, tal como agua-metanol, o usando LiOH como una base en un sistema de agua-THF más benigno.

ESQUEMA 3

Síntesis del compuesto la1





En el esquema 3, el ácido fenilacético 3-A enantioméricamente puro, una variedad del cual está disponible comercialmente (tal como ácido (S)-(+)-2-fenilpropiónico, ácido (R)-(-)-2-fenilpropiónico, ácido (S)-(+)-2-fenilbutírico, ácido (R)-(-)-2-fenilbutírico, ácido (+)-3-metil-2-fenilbutírico, ácido (S)-(+)-2-fenilsuccínico y ácido (R)-(-)-2-fenilsuccínico), es reducido hasta un alcohol usando borano, y el alcohol es protegido subsiguientemente como el acetato 3-B bajo condiciones estándar conocidas en la técnica. La oxidación del grupo fenilo en 3-B al ácido 3-C, se logra usando una cantidad catalítica de cloruro de rutenio y un gran exceso de peryodato de sodio en un sistema

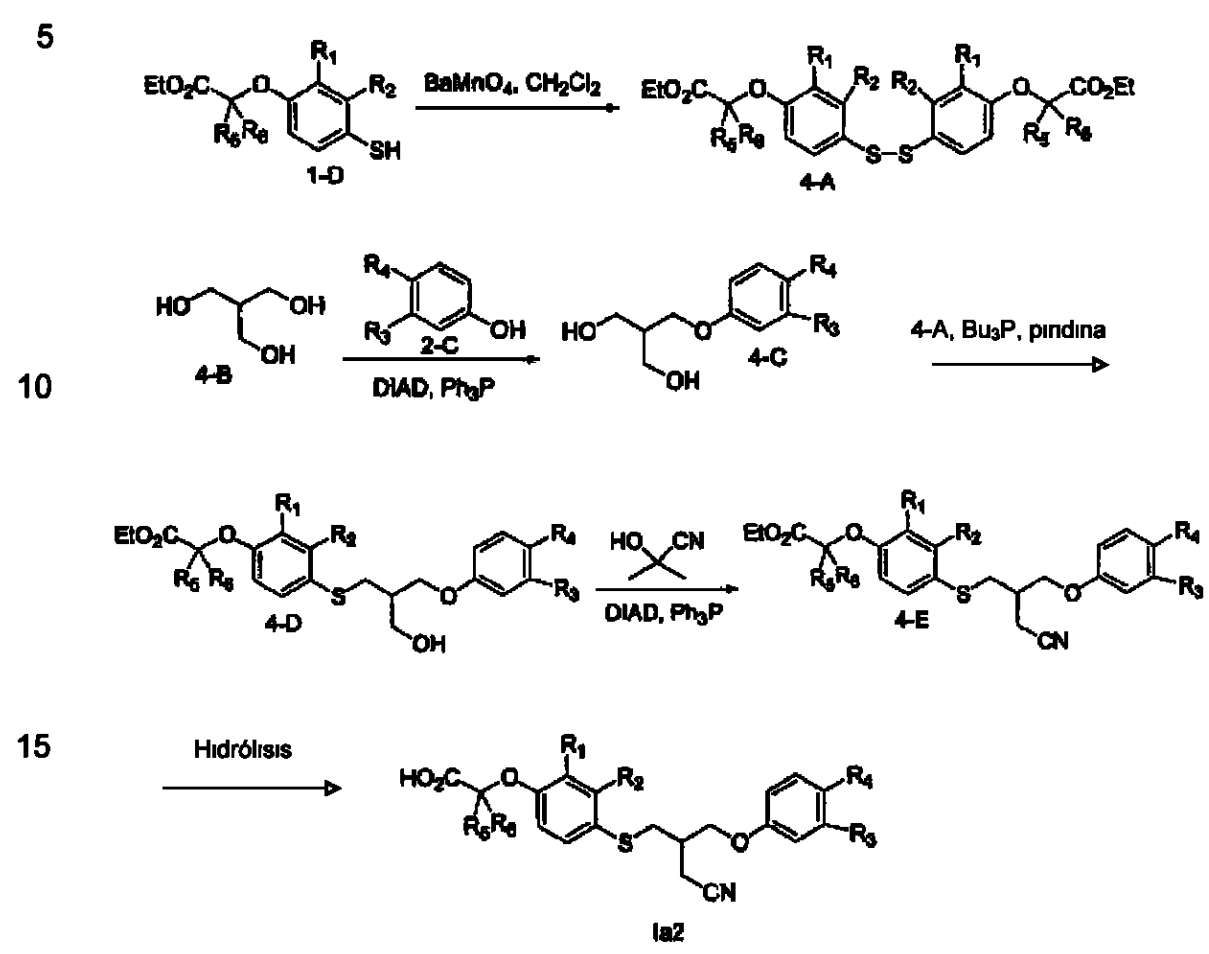
de solvente mixto, tal como $\text{CH}_3\text{CN}-\text{CCl}_4-\text{H}_2\text{O}$. El ácido 3-C es convertido hasta el alcohol 3-E en cuatro pasos. (1) metilación del ácido 3-C usando (trimetilsilil)diazometano como un agente de metilación, (2) y (3) intercambio del grupo protector de hidroxilo a partir del acetato en 3-C con ter-butildimetil sililoxi en 3-E bajo condiciones convencionales bien conocidas en la técnica, y
5 (4) reducción del éster de metilo usando un agente reductor adecuado tal como hidruro de diisobutilaluminio.

El éster etílico de ácido fenoxiacético 3-F se obtiene en dos pasos: (1) conversión del alcohol 3-E hasta mesilato bajo condiciones
10 estándar usando cloruro de metansulfonilo y trietilamina en un solvente adecuado tal como CH_2Cl_2 , y (2) alquilación del bencenotiol 1-D preparado de acuerdo al esquema 1 anterior, con el intermediario de mesilato usando una base adecuada tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o NaH , en un solvente adecuado tal como CH_3CN o THF, bajo nitrógeno. Después de que se revela el grupo
15 hidroxilo por remoción del grupo ter-butildimetil sililoxi en 3-F, el alcohol 3-G es transformado hasta 3-H por reacción con el fenol 2-C bajo condiciones de Mitsunobu. Las condiciones preferidas incluyen el uso de una triarilfosfina tal como trifenilfosfina, y un reactivo de azodicarbonilo tal como azodicarboxilato de diisopropilo, en un solvente adecuado tal como THF. Bajo condiciones de
20 saponificación estándar, el éster etílico de ácido fenoxiacético 3-H es convertido al ácido la1 bajo nitrógeno. Las condiciones de hidrólisis preferidas incluyen el uso de NaOH como una base en un sistema de solvente alcohólico acuoso tal como agua-metanol, o usando LiOH como una base en un sistema

de agua-THF más benigno.

ESQUEMA 4

Síntesis del compuesto Ia2



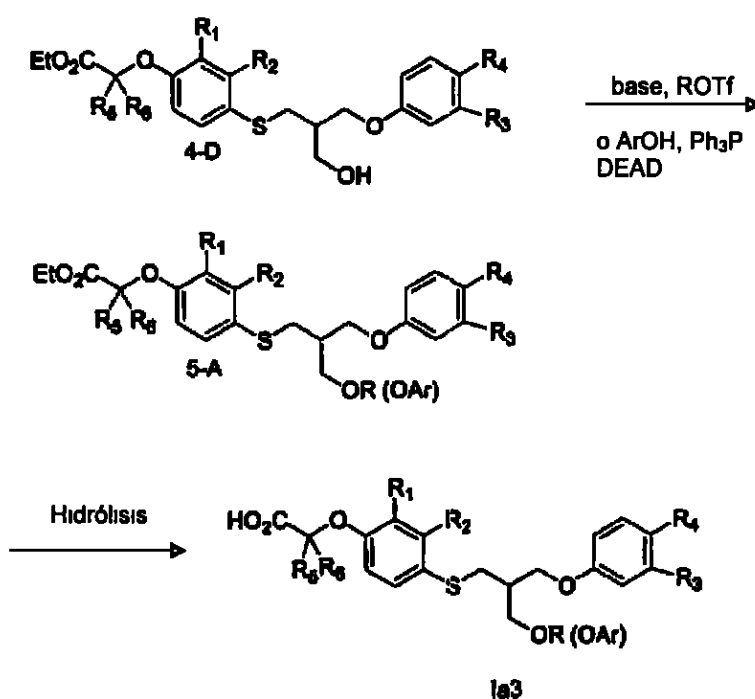
En el esquema 4, el bencenotiol 1-D es dimerizado hasta el disulfuro de fenilo 4-A en presencia de un agente oxidante adecuado, tal como manganato de bario.

La reacción de Mitsunobu del 2-hidroximetilpropano-1,3-diol 4-B con el fenol-2-C provee el compuesto 4-C, usando una triarilfosfina tal como

fenilfosfina, y un reactivo de azodicarbonilo tal como azodicarboxilato de diisopropilo, en un solvente adecuado tal como THF. La formación del enlace de carbono-azufre en el compuesto 4-D se lleva a cabo por reacción de Mitsunobu del diol 4-C con el disulfuro de fenilo 4-A, usando tri-n-butilfosfina y piridina. La tercera reacción de Mitsunobu de 4-D con acetona cianohidrina, convirtió el alcohol 4-D hasta el compuesto ciano 4-E bajo condiciones de reacción estándar de Mitsunobu. Como es usual, la hidrólisis básica del éster etílico de ácido fenoxiacético 4-E, da el ácido **la2**.

ESQUEMA 5

Síntesis del compuesto **la3**

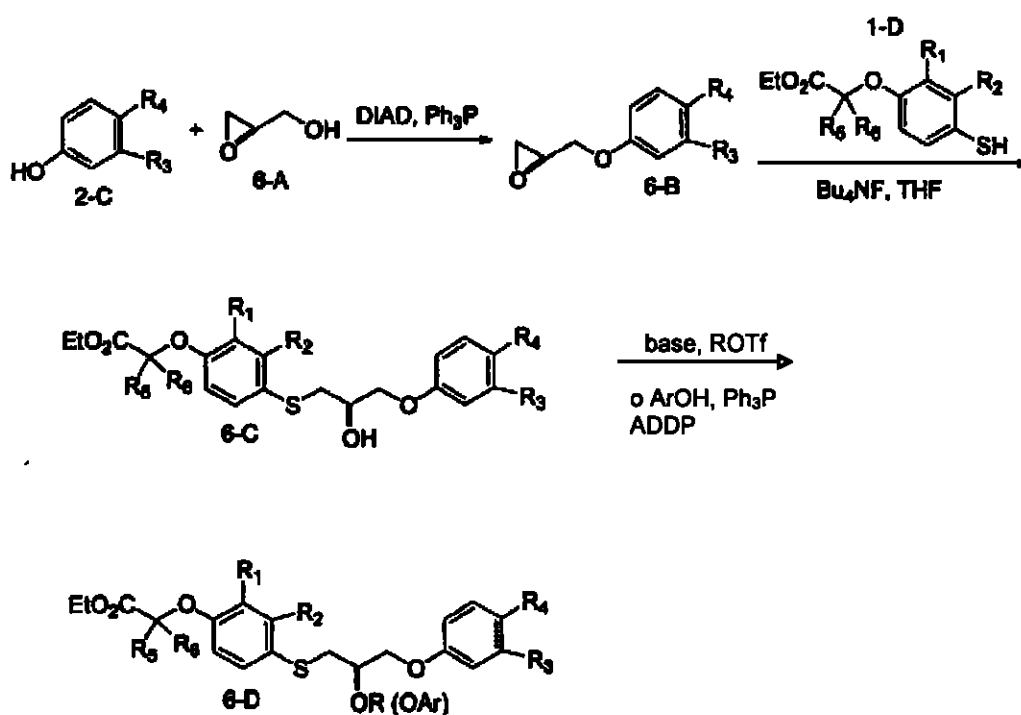


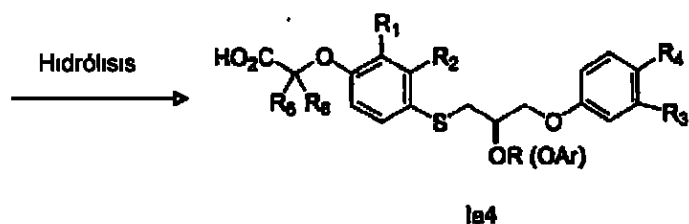
Como se muestra en el esquema, 5, en donde R es alquilo o

arilo, el compuesto de éter de alquilo 5-A pudo prepararse por alquilación del alcohol 4-D, un intermediario preparado en el esquema 4 anterior, con una variedad de agentes alquilantes tales como trifluorometansulfonatos de alquilo o halogenuros de alquilo, en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio o bis(trimetilsilil)amida de sodio. Asimismo, pudo sintetizarse el éter de arilo por reacción de Mitsunobu de 4-D con muchos fenoles sustituidos diferentes disponibles. Por último, la saponificación del éster de etilo 5-A bajo condiciones estándar, da el ácido 1a3

ESQUEMA 6

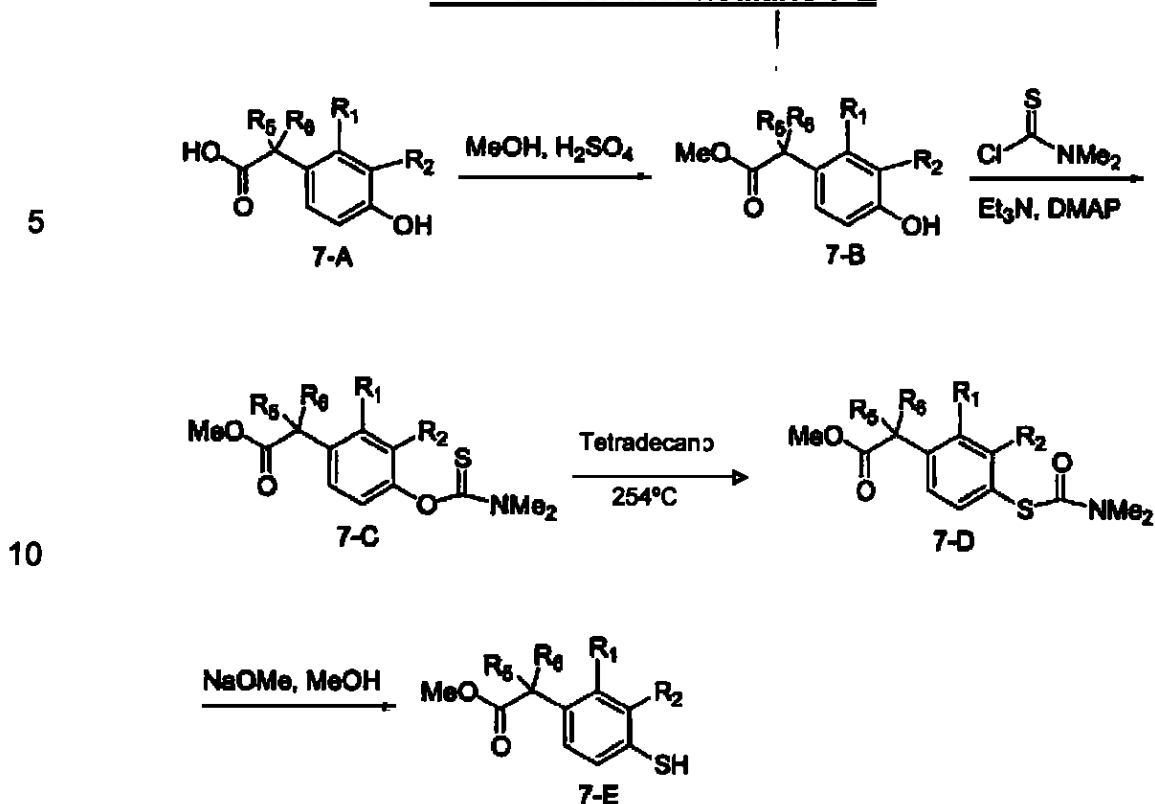
Síntesis del compuesto 1a4





5

De acuerdo con el esquema 6, la reacción de Mitsunobu de (R)-(+)-glicidol o (S)-(-)-glicidol, un glicidol 6-A racémico con el fenol 2-C, provee el epóxido 6-B usando una triarilfosfina tal como fenilfosfina, y un reactivo de azodicarbonilo tal como azodicarboxilato de diisopropilo, en un solvente adecuado tal como THF. La apertura del anillo del epóxido de 6-B con el bencenotiol 1-D en presencia de una cantidad catalítica de fluoruro de tetrabutilamonio, provee el alcohol 6-C. El compuesto de éter de alquilo 6-D pudo prepararse por alquilación del alcohol 6-C con una variedad de agentes alquilantes tales como trifluorometansulfonatos de alquilo o halogenuros de alquilo en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio o bis(trimetilsilil)amida de sodio, en un solvente adecuado tal como THF o DMF. Asimismo, el éter de arilo 6-D pudo sintetizarse por reacción de Mitsunobu de 6-C con muchos fenoles sustituidos diferentes disponibles usando trifenilfosfina y un reactivo de azodicarbonilo adecuado tal como 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina o azodicarboxilato de dietilo. Por último, la saponificación del éster de etilo 6-D bajo condiciones estándar, da el ácido 1a4.

ESQUEMA 7**Síntesis del intermediario 7-E**

De acuerdo con el esquema 7, el ácido (4-hidroxifenil) acético 7-A, una variedad del cual está disponible comercialmente (tal como ácido 3-bromo-4-hidroxifenil acético, ácido 3-cloro-4-hidroxifenil acético, ácido 3-fluoro-4-hidroxifenil acético, ácido 4-hidroxi-3-metoxifenil acético y ácido 4-hidroxi-3-nitrofenil acético), es metilado para formar el éster metílico de ácido (4-hidroxifenil) acético 7-B en metanol, en presencia de una cantidad catalítica de un ácido adecuado tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico. El fenol 7-B es convertido al éster metílico de ácido (4-dimetiltiocarbamoiloxifenil) acético 7-C por reacción con cloruro de dimetiltiocarbamoilo, en presencia de algunas

bases adecuadas tales como trietilamina y 4-(dimetilamino)píridina. A alta temperatura, en la escala preferida de 250 a 300°C, el compuesto 7-C es reordenado hasta el éster metílico de ácido (4-dimetilcarbamoylsulfanilfenil) acético 7-D en un solvente de alto punto de ebullición, tal como tetradecano

5 Por tratamiento con una base adecuada tal como metóxido de sodio, el compuesto 7-D es transformado hasta el éster metílico de ácido (4-mercaptofenil) acético 7-E

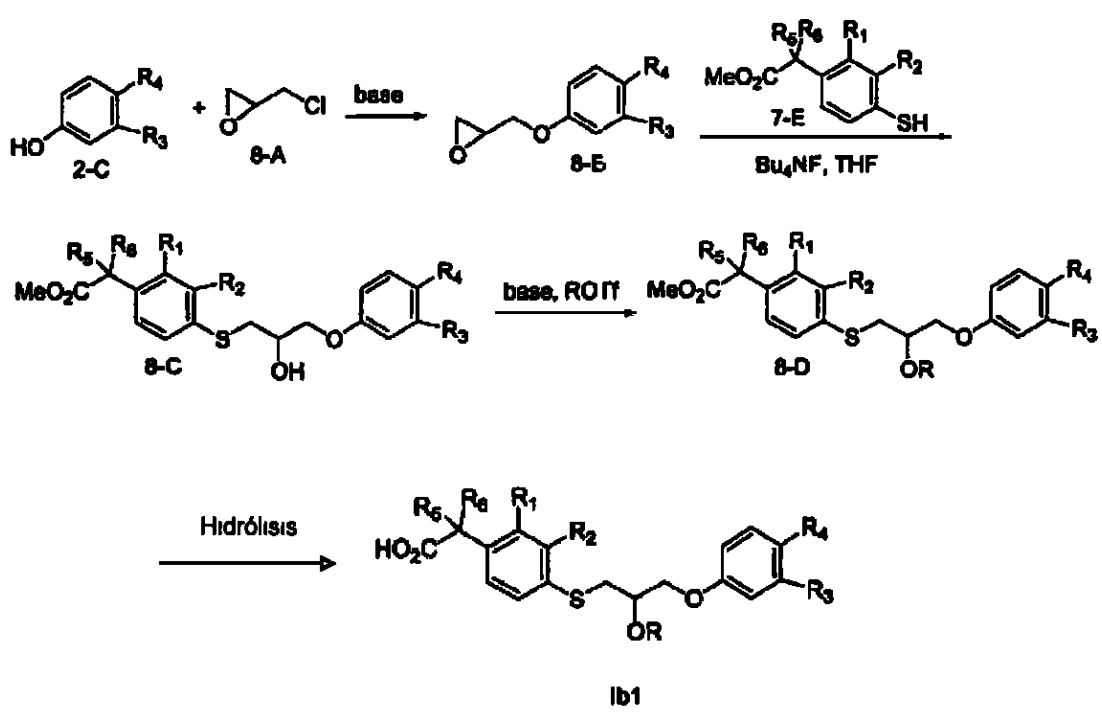
ESQUEMA 8

Síntesis del compuesto 1b1

10

15

20

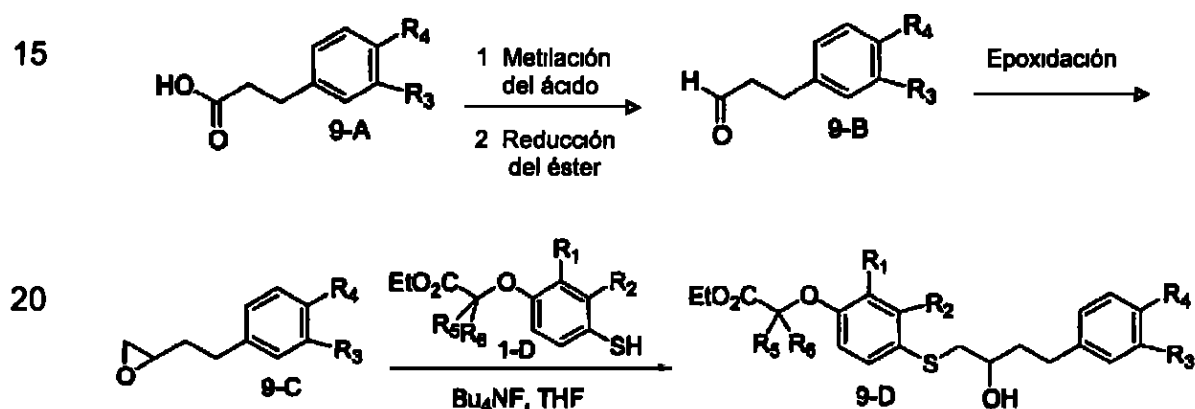


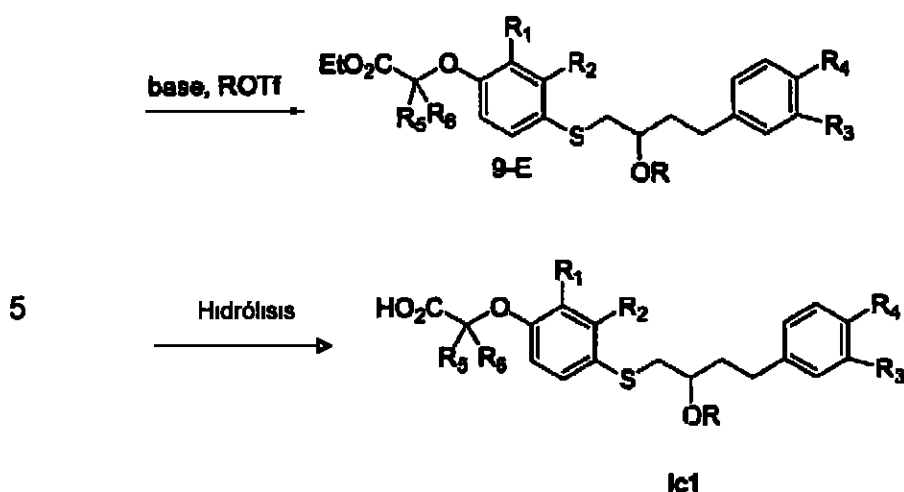
De acuerdo con el esquema 8, en donde R es alquilo, el epóxido 8-B se obtiene por tratamiento del fenol 2-C con una base adecuada tal como

carbonato de cesio, seguido de alquilación con el 2-clorometil-oxirano 8-A. La apertura del anillo del epóxido de 8-B con el bencenotiol 7-E, preparado en el esquema 7 anterior, en presencia de una cantidad catalítica de fluoruro de tetrabutilamonio, provee el alcohol 8-C. El compuesto de éter de alquilo 8-D pudo prepararse por alquilación del alcohol 8-C con una variedad de agentes alquilantes tales como trifluorometansulfonatos de alquilo o halogenuros de alquilo en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio o bis(trimetilsilil)amida de sodio, en un solvente adecuado tal como THF o DMF. Por último, la saponificación del éster de metilo 8-D bajo condiciones estándar, da el ácido 1b1.

ESQUEMA 8

Síntesis del compuesto 1c1



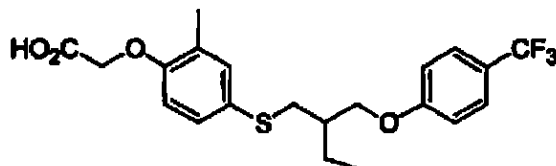


En el esquema 9, en donde R es como se mostró anteriormente,

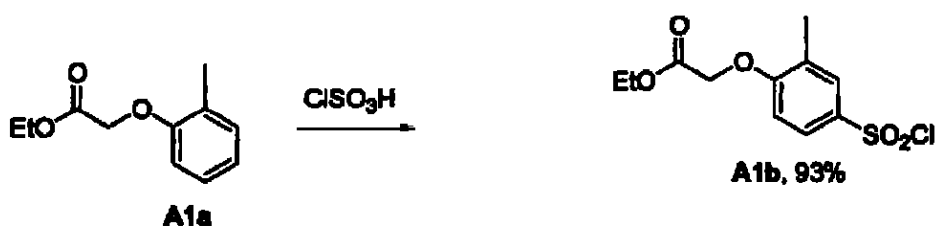
el aldehído 9-B pudo prepararse en dos pasos por metilación del ácido 9-A usando (trimetilsilil)diazometano como un agente de metilación, seguida de reducción del intermediario de éster de metilo con un agente reductor adecuado tal como hidruro de diisobutilaluminio. El aldehído 9-B es transformado al epóxido 9-C por reacción con metilhalogenuro de dimetilsulfonio, el cual se genera *in situ* por tratamiento de yoduro de trimetilsulfonio con una base fuerte tal como el anión de DMSO. La apertura del anillo del epóxido de 9-C con el bencenotiol 1-D en presencia de una cantidad catalítica de fluoruro de tetrabutilamonio, provee al alcohol 9-D. El compuesto de éter de alquilo 9-E pudo prepararse por alquilación del alcohol 9-D con una variedad de agentes alquilantes tales como trifluorometansulfonatos de alquilo o halogenuros de alquilo, en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio o bis(trimetilsilil)amida de sodio, en un solvente adecuado tal como THF o DMF. Por último, la saponificación del éster de etilo 9-E bajo condiciones estándar, da el ácido 1c1

EJEMPLOS**EJEMPLO A**

5

**Acido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-fenoxil}-acético****ESQUEMA A1**

10



15

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

20



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

De acuerdo al esquema A1, a una matraz que contenía ácido clorosulfónico (15.0 mL, 226 mmoles) a 4°C, se añadió lentamente el (2-metilfenoxil)acetato de etilo A1a (10.0 g, 51.6 mmoles). La mezcla se agitó a

4°C por 30 minutos y a temperatura ambiente por 2 horas, y se vertió entonces en agua helada. El sólido blanco precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío durante la noche, para proveer 14.0 g (93%) de A1b como un sólido blanco.

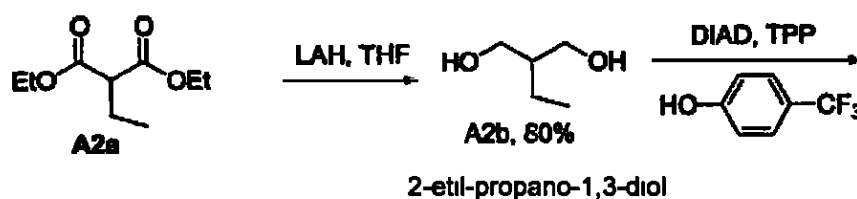
5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87-7.84 (m, 2 H), 6.80 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z 315 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

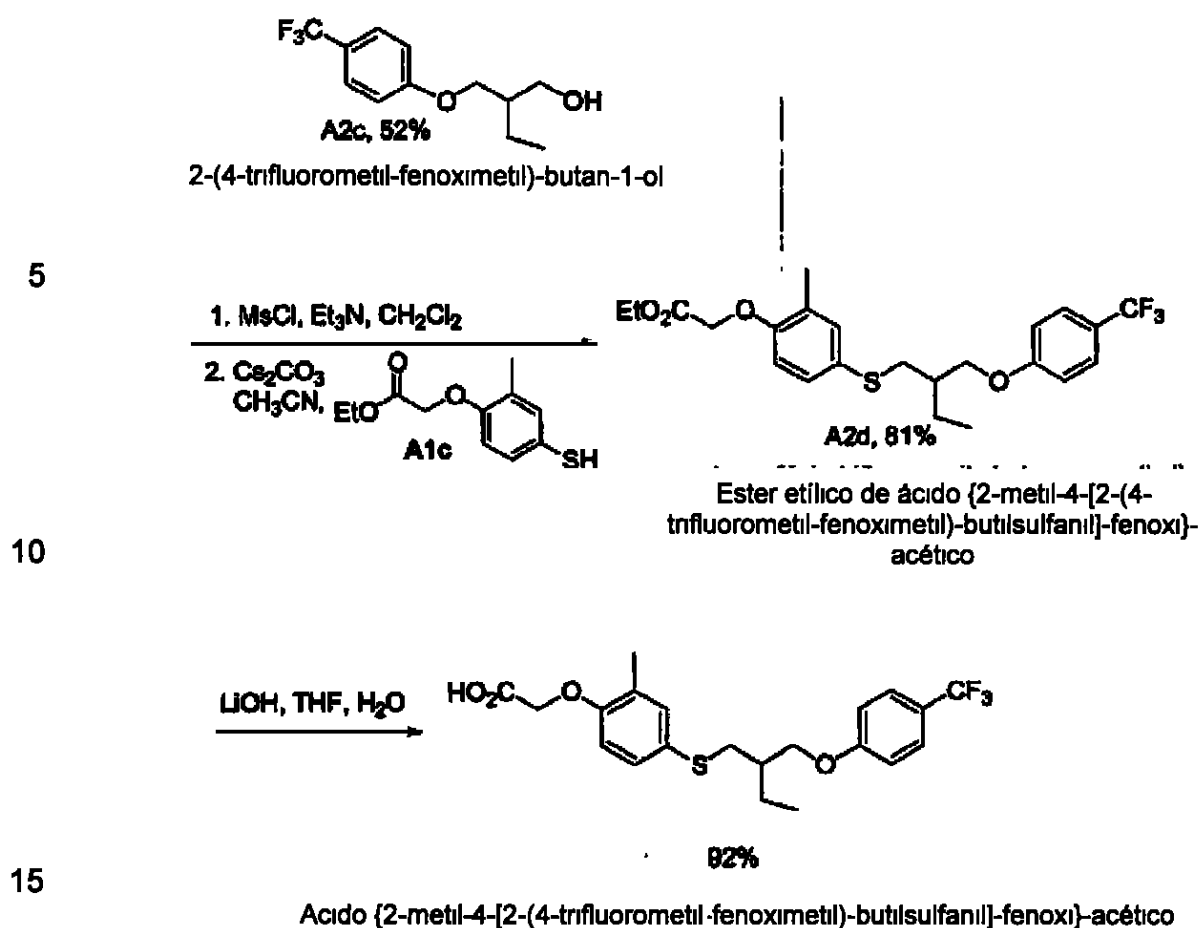
A una solución de A1b (4.70 g, 16.1 mmoles) en EtOH (20 mL) se añadió una solución de HCl a 4.0 M en dioxano (20 mL), seguida de estaño en polvo de malla 100 (9.80 g, 82.6 mmoles) en porciones. La mezcla se puso a reflujo por 2 horas, se vertió entonces en CH_2Cl_2 /hielo (100 mL) y se filtró. El filtrado se separó, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron, para dar 3.56 g (98%) de A1c como un aceite amarillo.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.14-7.03 (m, 2 H), 6.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H).

ESQUEMA A2

20





A una suspensión de hidruro de litio-aluminio (101 mg, 2.66 mmoles) en THF (3 mL) a 0°C, se añadió gota a gota el etilmalonato de dietilo A2a (250 mg, 1.33 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, se extinguió con agua (0.1 mL) y NaOH a 5 N (0.2 mL), se diluyó con agua (0.6 mL), se filtró a través de Celite, y se lavó el sólido con MeOH/CH₂Cl₂. El filtrado se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna, para dar 110 mg (80%) de A2b.

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

0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), MS (ES) m/z 127 (M+Na⁺).

A una mezcla de A2b (108 mg, 1.04 mmoles), trifluorometilfenol (130 mg, 0.802 mmoles) y trifenilfosfina (210 mg, 0.802 mmoles) en THF (3 mL) a 0°C, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (162 mg, 0.802 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O (x 3). Los extractos se secaron, se concentraron y se cromatografiaron en columna, para proveer 134 mg (67%) de A2c.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.05 (m, 2 H), 3.80 (dd, J = 10.8, 4.4 Hz, 1 H), 3.74 (dd, J = 10.8, 6.5 Hz, 1 H), 1.94 (m, 1 H), 1.50 (m, 2 H), 1.00 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), MS (ES) m/z. 249 (M+H⁺).

Procedimiento general 1 para la formación del tioéter

A una solución de A2c (143 mg, 0.577 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 mL) a 0°C, se añadieron Et₃N (0.162 mL, 1.16 mmoles) y cloruro de metansulfonilo (93 mg, 0.81 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C por 30 minutos y a temperatura ambiente por 1 hora, y se diluyó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proveer el mesilato.

Una mezcla del mesilato anterior, el éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi) acético A1c (197 mg, 0.872 mmoles) y Cs₂CO₃ (472

mg, 1.45 mmoles) en CH₃CN (5 mL), se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se cromatografiaron en columna (EtOAc/hexano 1/10), para proveer 213 mg (81%, dos pasos) de A2d.

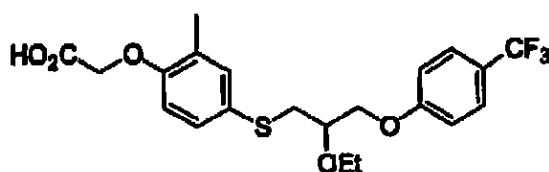
5 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.19 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.01 (m, 2 H), 3.00 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 1.96 (m, 1 H), 1.59 (m, 2 H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), MS (ES) m/z 479 (M+Na⁺).

10

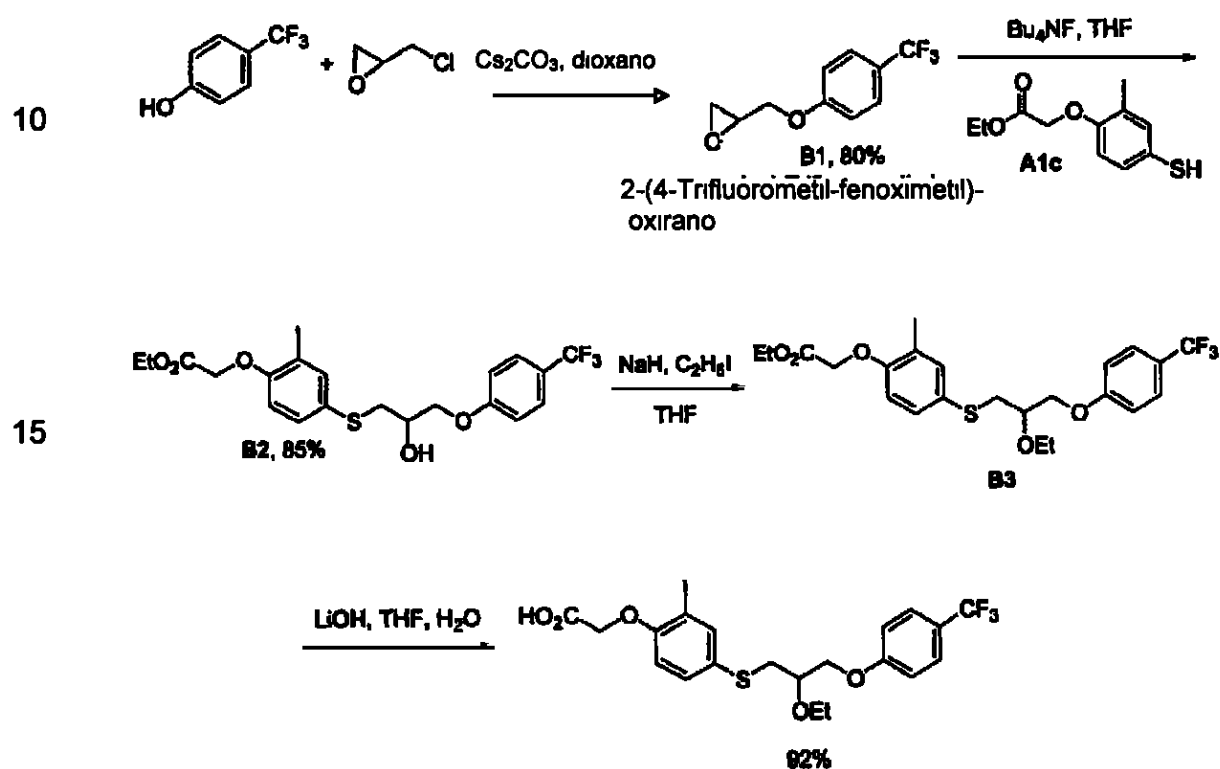
Procedimiento general 2 para la hidrólisis de los ésteres de etilo y metilo

A una solución de A2d (134 mg, 0.294 mmoles) en THF (2 mL) bajo N₂, se añadió LiOH a 1.0 M (0.58 mL, 0.58 mmoles). La mezcla se agitó
15 por 2 horas, se acidificó con HCl a 1M y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/MeOH. 10/1), para dar 113 mg (90%) de ácido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-fenoxi}-acético

20 ¹H RMN (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.18 (s, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.66 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 4.04 (m, 2 H), 3.00 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.92 (m, 1 H), 1.58 (m, 2 H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); MS (ES) m/z 451 (M+Na⁺).

EJEMPLO B

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

ESQUEMA B

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

Una mezcla de 4-trifluorometilfenol (7.80 g, 48.1 mmoles), 2-
25 clorometiloxirano (11.2 g, 121 mmoles) y Cs₂CO₃ (15.7 g, 48.2 mmoles) en

dioxano (8 mL) se puso a reflujo por 3 a 4 horas, y se dejó entonces enfriando a temperatura ambiente. Se añadieron agua y Et₂O, la fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se cromatografiaron en columna
5 (CH₂Cl₂/hexano: 1/1), para proveer 8.40 g (30%) de B1

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

A una mezcla de B1 (2.57 g, 11.8 mmoles) y el éster etílico de
10 ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi) acético A1c (4.00 g, 17.7 mmoles) en THF (20 mL), se añadió fluoruro de tetrabutilamonio a 1.0 M en THF (0.44 mL, 0.44 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 horas, se calentó a 60°C por 1 hora, se concentró y se purificó por cromatografía en columna, para dar 4.45 g (85%) de B2

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.05-4.00 (m, 3 H), 3.13 (dd, J = 13.7, 5.1 Hz, 1 H), 3.04 (dd, J = 13.9, 6.5 Hz, 1 H), 2.92 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 467
20 (M+Na⁺).

Procedimiento general 3 para la alquilación de alcoholes

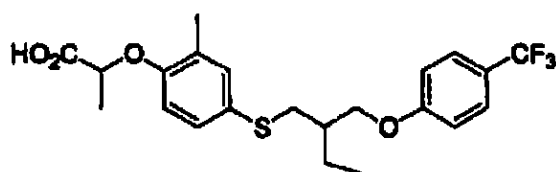
A una suspensión de NaH (20 mg, 0.50 mmoles, 60% en aceite

mineral) en THF (1 mL), se añadió una solución de B2 (222 mg, 0.500 mmoles) en THF (1 mL) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se introdujo C_2H_5I (234 mg, 1.50 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se diluyó con agua y se extrajo con Et_2O . Los extractos se
 5 secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc/hexano:1/6), para dar B3.

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.24 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.15 (dd, J = 9.9, 4.3 Hz, 1 H), 4.07 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1 H), 3.76 (m, 1 H), 3.61 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.13-3.11 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 495 ($M+Na^+$)

Siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A, se obtuvo el ácido {4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-
 15 acético (92%).

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 4.14 (dd, J = 9.9, 4.4 Hz, 1 H), 4.08 (dd, J = 9.9, 5.0 Hz, 1 H), 3.77 (m, 1 H), 3.61 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.20-3.07 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 1.19 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), MS (ES) m/z : 467 ($M+Na^+$).

EJEMPLO C

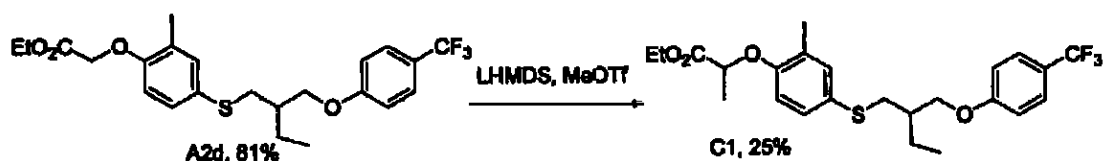
5

Compuesto 1

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

ESQUEMA C

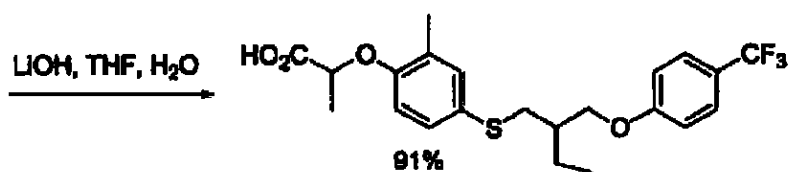
10



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

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

15



20

Compuesto 1

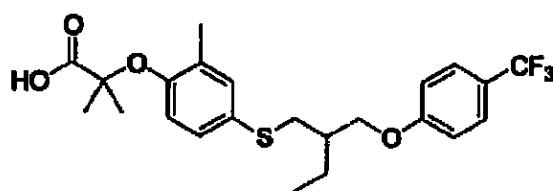
A una solución de A2d (245 mg, 0.54 mmoles) en THF (3 mL) a -
 78°C, se añadió gota a gota solución a 1 N de la bis(trimetilsilil) amida de litio
 en THF (0.54 mL, 0.54 mmoles). Después de 30 minutos, se añadió
 25 trifluorometansulfonato de metilo (0.061 mL, 0.54 mmoles). La mezcla de

reacción se dejó calentando gradualmente a 0°C durante 1 hora, se extinguió con solución de NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con Et₂O (x 3). Los extractos se secaron, se concentraron y se cromatografiaron en columna, para proveer 64.5 mg (25%) de C1.

5 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.18 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.55 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.65 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.01 (m, 2 H), 2.99 (d, J = 6.5 Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.96 (m, 1 H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.58 (m, 2 H), 1.24 (t, J = 6.1 Hz, 3 H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), MS
10 (ES) m/z: 493 (M+Na⁺)

Se preparó el compuesto 1 (91%) siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.14 (s, 1 H), 7.08 (d J = 7.9 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.52 (d, J = 8.1 Hz, 1 H),
15 4.53 (m, 1 H), 3.99 (m, 2 H), 2.98 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 1.95 (m, 1 H), 1.52-1.62 (m, 5 H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3 H); MS (ES) m/z 465 (M+Na⁺)

EJEMPLO D

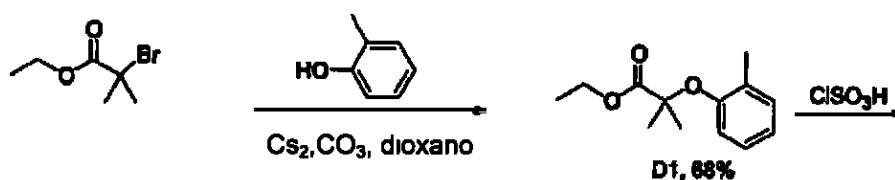
5

Compuesto 2

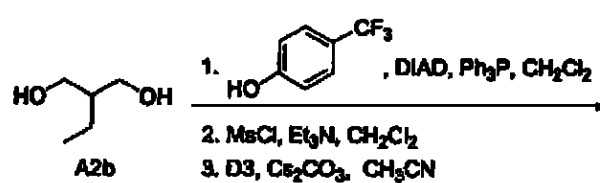
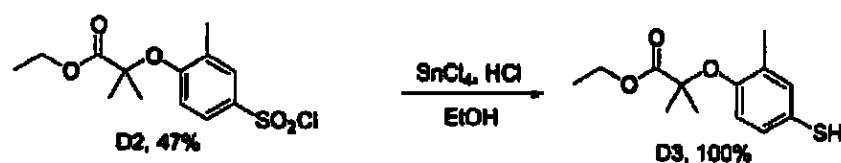
Acido 2-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-fenoxi}-
propiónico

ESQUEMA D

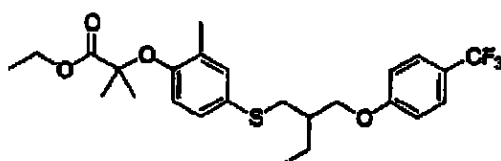
10



15



20

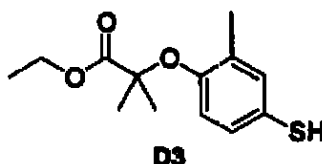


D4, 10% para 3 pasos

en hielo. El sólido se filtró y se secó en vacío, para dar 7.7 g (47%) de D2.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.75 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1 H), 6.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 1.70 (s, 6 H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz), MS (ES) m/z : 343 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

5



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

10

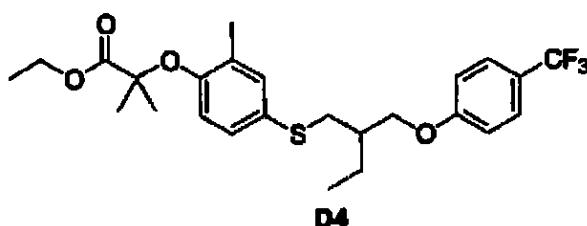
A una solución de D2 (2.0 g, 6.25 mmoles) en EtOH (7.8 mL), se añadió HCl-dioxano (4 M, 7.8 mL, 31.2 mmoles) y estaño en polvo (3.7 g, 31.2 mmoles). La mezcla se puso a reflujo por 3 horas, y se vertió entonces en hielo. La solución acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de filtración, la

15

solución se concentró para dar 3.37 g (~ 100%) de D3.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.00 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1 H), 6.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.31 (s, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.57 (s, 6 H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz), MS (ES) m/z : 255 ($\text{M} + \text{H}^+$).

20



5 Ester etílico de ácido 2-metil-2-[2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-
butilsulfanil]-fenoxi]-propiónico

A una solución de 4-trifluorometil-fenol (510 mg, 3.14 mmoles), 2-etil-propano-1,3-diol (500 mg, 4.71 mmoles) y DIAD (634 mg, 3.14 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 mL), se añadió Ph₃P (833 mg, 3.14 mmoles) bajo N₂. Después de agitación durante la noche, la solución se diluyó con éter (40 mL) y se lavó con NaOH a 1 N. La capa orgánica se secó entonces, y se concentró para dar 107 mg del producto crudo.

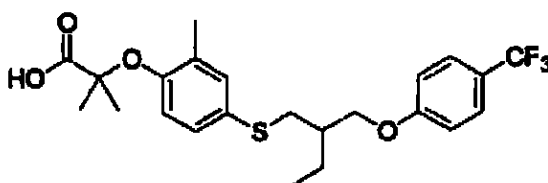
Al intermediario anterior (~ 530 mg, < 2.54 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 mL) a 0°C, se añadió Et₃N (0.75 mL, 5.4 mmoles) y entonces MeSO₂Cl (0.32 mL, 4.15 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C por 10 minutos, y entonces a temperatura ambiente por 2 horas. Después de concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂ a 50% en hexanos), para dar 188 mg de intermediario crudo.

El intermediario crudo anterior (183 mg, ~ 0.56 mmoles), D3 (171 mg, 0.67 mmoles) y Cs₂CO₃ (438 mg, 1.34 mmoles), se mezcló con CH₃CN (10 mL). Después de agitación por 1.5 horas, a la solución se añadió agua-éter y se extrajo la porción acuosa con éter (20 mL x 3). Las extracciones

orgánicas se recogieron y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de filtración, el filtrado se concentró y se purificó entonces por cromatografía en columna (EtOAc: hexanos = 1:20), para dar 108 mg (10% para 3 pasos) de D4.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.56 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.02 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1 H), 3.00 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.00 – 1.94 (m, 1 H), 1.61 – 1.56 (m, 8 H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3 H); MS (ES) m/z . 507 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

10



Compuesto 4

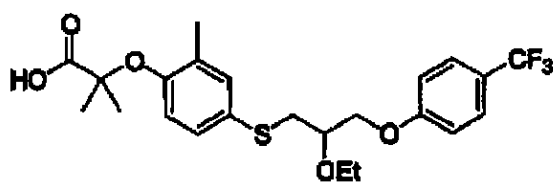
#26171158#

15 Acido 2-metil-2-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-fenoxil}-propiónico

Se preparó el compuesto 4 (54%), siguiendo el procedimiento general 2 en el ejemplo A

20

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.02 (m, 2 H), 3.03 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.03 – 1.95 (m, 1 H), 1.64 – 1.56 (m, 8 H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), MS (ES) m/z 455 ($\text{M}-\text{H}^+$)

EJEMPLO E

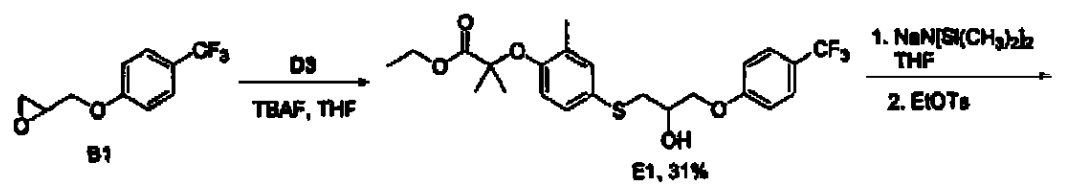
5

Compuesto 3

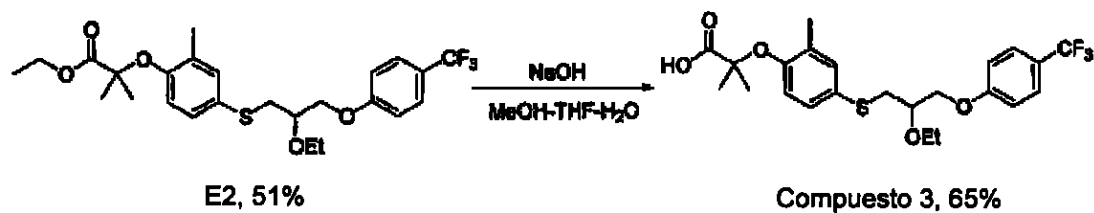
Ácido 2-{4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico

ESQUEMA E

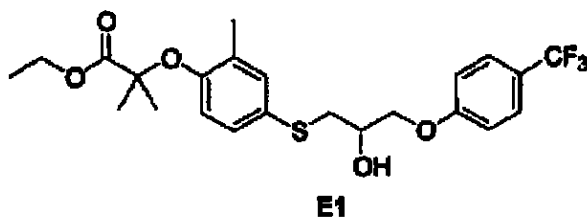
10



15



20



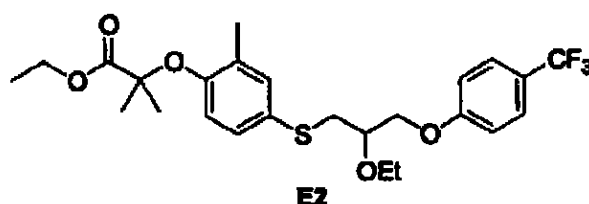
Ester etílico de ácido 2-{4-[2-hidroxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-2-metil-propiónico

A una solución de 2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-oxirano (299

mg, 1.37 mmoles) y D3 (348 mg, 1.37 mmoles) en THF anhidro (10 mL), se añadió TBAF (137 mg, 0.137 mmoles). Después de agitación durante la noche la solución se concentró, y el producto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc a 20% en hexanos), para dar 191 mg (31%) del compuesto

5 E1

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.24 (d, $J = 2.0$ Hz, 2 H), 7.13 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 2 H), 6.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 4.08 – 4.02 (m, 3 H), 3.16 - 3.01 (m, 2 H), 2.69 (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 1.58 (s, 6 H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z . 495 ($\text{M} + \text{Na}^+$)



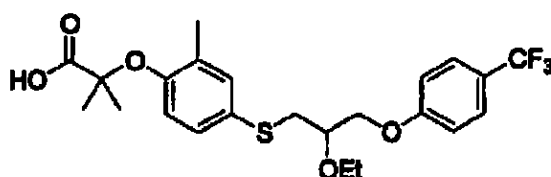
15 Ester etílico de ácido 2-[4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-2-metil-propiónico

A una solución de E1 (148 mg, 0.313 mmoles) en THF anhidro (1 mL) a -78°C , se añadió NaHMDS (1 M en THF, 0.313 mL, 0.313 mmoles) y EtOTs (55.8 mg, 0.313 mmoles). Después de agitación por 10 minutos, la solución se dejó entonces calentando a 0°C y se continuó la agitación a 0°C por una hora. Se añadió éter, y la solución se lavó con agua y entonces con solución salina saturada. Después de desecación sobre Na_2SO_4 y

concentración, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc: hexanos = 20:1), para dar 80 mg (51%) del compuesto E2

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.17 – 4.08 (m, 2 H), 3.76 (m, 2 H), 3.60 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.11 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.57 (s, 6 H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); MS (ES) m/z 523 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

10



Compuesto 3

Acido 2-[4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi]-2-metil-propiónico

15

A una solución de E2 (65 mg, 0.13 mmoles) en THF (1 mL), se añadió NaOH (480 mg, 12 mmoles) en MeOH – H₂O (2.1 en volumen, 3 mL). Después de agitación por 2 horas, la solución se acidificó con HCl a 1 N. La solución se extrajo entonces con éter (10 mL x 3) Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto crudo se purificó entonces por cromatografía en columna (MeOH a 10% en CH₂Cl₂), para dar 40 mg (65%) del compuesto 3.

20

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.21 (s, 1

H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.17 – 4.06 (m, 2 H), 3.78 (m, 2 H), 3.61 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 3.16 – 3.13 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.56 (s, 6 H), 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), MS (ES) m/z : 471 ($M-H^+$).

5

D. Formulación y administración

Los presentes compuestos son agonistas de PPAR delta, y son por lo tanto útiles para tratar o inhibir la progresión de condiciones mediadas por PPAR delta, tales como diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome X metabólico, hipercolesterolemia, hipo-HDL-colesterolemia, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia, aterosclerosis, obesidad, y complicaciones de las mismas. Por ejemplo, complicaciones de la diabetes incluyen condiciones tales como neuropatía, nefropatía y retinopatía.

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

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en

varias formas farmacéuticas para propósitos de administración. Para preparar estas composiciones farmacéuticas, una cantidad efectiva de un compuesto particular, en forma de sal ácida de adición o base, como el ingrediente activo, se mezcla íntimamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Un vehículo puede tomar una amplia variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en forma de dosificación unitaria adecuada, de preferencia, para administración oral o inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de
10 dosificación oral, puede usarse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. Estos incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, y similares, en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o vehículos sólidos, tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes de desintegración, y similares, en el
15 caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas. En vista de su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan la forma de unidad de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se usan en general vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá usualmente agua estéril, por lo menos en gran parte, aunque
20 pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para facilitar la solubilidad. Pueden prepararse soluciones inyectables, por ejemplo, en las cuales el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa, o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. Pueden prepararse también

suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden usarse vehículos líquidos, agentes de suspensión, y similares adecuados. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente mejorador de penetración y/o un agente mojante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, cuyos aditivos no causen un efecto deletéreo significativo a la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de varias formas, por ejemplo, como un parche transdérmico, como un producto aplicable localmente, o como un ungüento. Las sales ácidas de adición de los compuestos de fórmula I, debido a su solubilidad incrementada en agua sobre la forma de base correspondiente, son más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de unidad de dosificación, para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de unidad de dosificación, como se usa en la especificación en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de dichas formas de unidad de dosificación, son tabletas (incluyendo

tabletas ranuradas o revestidas), cápsulas, píldoras, polvos, empaques, obleas, soluciones inyectables o suspensiones, cucharadas, cucharaditas, y similares, y múltiples agregados de las mismas.

Sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables, incluyen

5 las sales ácidas de adición no tóxicas terapéuticamente activas de los compuestos descritos. Los últimos pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con un ácido adecuado. Ácidos adecuados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrohálicos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico; nítrico; fosfórico, y

10 ácidos similares, o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico, p-toluensulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico, y ácidos similares. El término sal de adición comprende también los

15 solvatos cuyos compuestos descritos, así como las sales de los mismos, son capaces de formar. Dichos solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos, y similares. A la inversa, la forma de sal puede ser convertida por tratamiento con álcali en la forma de base libre.

Las formas estereoisoméricas definen todas las formas

20 isoméricas posibles que los compuestos de fórmula (I) pueden poseer. A menos que se mencione o se indique de otra manera, la designación química de compuestos denota la mezcla de todas las formas isoméricas estereoquímicamente posibles, dichas mezclas conteniendo todos los

diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración (R) o (S); los sustituyentes en los radicales saturados cíclicos bivalentes, pueden tener la configuración *cis* o *trans*. La invención abarca formas estereoquímicamente isoméricas que incluyen diastereoisómeros, así como mezclas de los mismos en cualquier proporción de los compuestos descritos. Los compuestos descritos pueden existir también en sus formas tautómeras. Se pretende que dichas formas, aunque no indicadas explícitamente en las fórmulas anteriores y siguientes, sean incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Los expertos en el tratamiento de trastornos o condiciones mediados por PPAR delta, podrían determinar fácilmente la cantidad diaria efectiva a partir de los resultados de prueba presentados más adelante y otra información. En general, se contempla que una dosis terapéuticamente efectiva sería de 0.001 mg/kg a 5 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de 0.01 mg/kg a 0.5 mg/kg de peso corporal. Puede ser adecuado administrar la dosis terapéuticamente efectiva como dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos adecuados a lo largo del día. Dichas subdosis pueden formularse como formas de dosificación unitaria, por ejemplo, conteniendo 0.05 mg a 250 mg o 750 mg, y en particular 0.5 a 50 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria. Ejemplos incluyen formas de dosificación de 2 mg, 4 mg, 7 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg y 35 mg. Los compuestos de la invención pueden prepararse también en formulaciones de parche transdérmico o subcutáneas o de liberación con el tiempo. El

compuesto descrito puede formularse también como un rocío u otras formulaciones tópicas o inhalables

La dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) usado, la condición particular que se esté tratando, la severidad de la condición que se esté tratando, la edad, peso y condición física general del paciente particular, así como otra medicación que el paciente pueda estar tomando, como es bien sabido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria efectiva puede ser disminuida o incrementada, dependiendo de la respuesta del paciente tratado, y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Las escalas de la cantidad diaria efectiva mencionadas en la presente, son por lo tanto sólo una guía.

La siguiente sección incluye información detallada respecto al uso de los compuestos y composiciones descritos.

E. Uso

Los compuestos de la presente invención son farmacéuticamente activos, por ejemplo, como agonistas de PPAR delta, y de preferencia como agonistas dobles de PPAR alfa/delta. De conformidad con un aspecto de la invención, los compuestos son de preferencia agonistas de PPAR delta selectivos, teniendo un índice de actividad (por ejemplo, potencia de PPAR delta sobre la potencia de PPAR alfa/gamma) de 10 o más, y de

preferencia de 15, 25, 30, 50 ó 100 o más De conformidad con otro aspecto, los compuestos son agonistas dobles de PPAR alfa y PPAR delta.

De conformidad con la invención, los compuestos y composiciones descritos son útiles para la mejora de síntomas asociados con, el tratamiento de, y la prevención de, las siguientes condiciones y enfermedades. hiperlipidemia de fase I, hiperlipidemia preclínica, hiperlipidemia de fase II, hipertensión, CAD (enfermedad de arteria coronaria), aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad cardiovascular, hipercolesteremia, hipertrigliceridemia, diabetes tipo II, resistencia a la insulina, tolerancia deteriorada a la glucosa, dislipidemia y bajos niveles de HDL-C Los compuestos preferidos de la invención, son útiles para disminuir los niveles en suero de lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y/o LDL de pequeña densidad, y otras moléculas aterogénicas, o moléculas que causan complicaciones ateroscleróticas, reduciendo de esta manera complicaciones cardiovasculares Los compuestos preferidos son también útiles para elevar los niveles en suero de lipoproteínas de alta densidad (HDL), y para disminuir los niveles en suero de triglicéridos, LDL y/o ácidos grasos libres. También es deseable disminuir la glucosa en plasma en ayuno (FPG)/HbA1c.

Enfermedades mediadas por PPAR alfa, incluyen síndrome X (o síndrome metabólico), dislipidemia, presión sanguínea alta, obesidad, resistencia a la insulina, glucosa en ayuno deteriorada, diabetes tipo II, aterosclerosis, esteatohepatitis no alcohólica, hipercolesterolemia,

hipertrigliceridemia y bajos niveles de HDL-C

De conformidad con un aspecto de la invención, los compuestos descritos pueden usarse en un método para tratar o inhibir la progresión de una condición mediada por PPAR-delta y, opcionalmente, una condición
5 adicional mediada por PPAR-alfa, dicho método comprendiendo administrar a un paciente que necesita de tratamiento, una cantidad farmacéuticamente efectiva de una composición de la invención.

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

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

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

1. Dosificaciones

Los expertos en la técnica serán capaces de determinar, de acuerdo a métodos conocidos, la dosificación adecuada para un paciente, tomando en cuenta factores tales como la edad, peso, salud general y tipo de síntomas que requieren tratamiento, y la presencia de otras medicaciones. En general, una cantidad efectiva estará entre 0.1 y 1000 mg/kg por día, de preferencia entre 1 y 300 mg/kg de peso corporal, y dosificaciones diarias estarán entre 10 y 5000 mg para un sujeto adulto de peso normal. Cápsulas, tabletas u otras formulaciones (tales como líquidos y tabletas revestidas de película), pueden estar entre 5 y 200 mg, tal como 10, 15, 25, 35, 50 mg, 60 mg y 100 mg, y pueden administrarse de acuerdo a los métodos descritos.

2. Formulaciones

Las formas de unidad de dosificación incluyen tabletas, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, suspensiones y soluciones orales acuosas y no acuosas, y soluciones parenterales empacadas en contenedores adaptados para subdivisión en dosis individuales. Las formas de unidad de dosificación pueden estar adaptadas también para varios métodos de administración, incluyendo formulaciones de liberación controlada, tales como implantes subcutáneos. Los métodos de administración incluyen las vías oral, rectal, parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, local (gotas, polvos, ungüentos, geles o cremas), y por inhalación (un rocío bucal o nasal).

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

Las composiciones pueden contener también adyuvantes tales como agentes preservadores, mojantes, emulsionantes y de dispensación; agentes antimicrobianos tales como parabenos, clorobutanol, fenol y ácido sórbico; agentes isotónicos tales como un azúcar o cloruro de sodio, agentes que prolongan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina; y agentes que mejoran la absorción

3 Terapia de combinación

Los compuestos de la presente invención, pueden usarse en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos. Estos agentes incluyen agentes que reducen los niveles de lípidos, y agentes que reducen la presión sanguínea, tales como fármacos de estatina, y los fibratos

Se conocen en la técnica métodos para determinar dosis efectivas para propósitos terapéuticos y profilácticos para las composiciones farmacéuticas descritas o las combinaciones de fármaco descritas, sean o no formuladas en la misma composición. Para propósitos terapéuticos, el término

5 "cantidad conjuntamente efectiva", como se usa en la presente, significa aquella cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, sola o en combinación, que induce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejidos, animal o humano, que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro médico clínico, que incluye el alivio de los síntomas

10 de la enfermedad o el trastorno que se esté tratando. Para propósitos profilácticos (es decir, inhibición del inicio o la progresión de un trastorno), el término "cantidad conjuntamente efectiva" se refiere a aquella cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, sola o en combinación, que trata o inhibe en un sujeto el inicio o la progresión de un trastorno siendo

15 buscada por un investigador, veterinario, médico u otro médico clínico. De esta manera, la presente invención provee combinaciones de dos o más fármacos en donde, por ejemplo, (a) cada fármaco se administra independientemente en una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva; (b) por lo menos un fármaco en la combinación se administra en una

20 cantidad que es subterapéutica o subprofiláctica si se administra solo, pero es terapéutica o profiláctica cuando se administra en combinación con el segundo fármaco o fármacos adicionales de conformidad con la invención; o (c) ambos (o más) fármacos se administran en una cantidad que es

subterapéutica o subprofiláctica si se administran solos, pero son terapéuticos o profilácticos cuando se administran juntos.

Agentes antidiabéticos incluyen sensibilizadores de insulina de tiazolidinodiona y no de tiazolidinodiona, que disminuyen la resistencia periférica a la insulina, mejorando los efectos de la insulina en órganos y tejidos objetivo

Algunos de los siguientes agentes son conocidos por unirse (y activar) al receptor gamma activado por el multiplicador de peroxisomas de receptores nucleares (PPAR γ), que incrementa la transcripción de genes específicos sensibles a insulina. Ejemplos de agonistas de PPAR gamma, son tiazolidinodionas tales como:

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

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

(3) troglitazona (5-((4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopirran-2-il)metoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidinodiona, conocida como

NOSCAL, REZULIN, ROMOZIN o PRELAY, conocida también como CI 991, CS 045, GR 92132 o GR 92132X),

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

(5) 5-BTZD

Además, los compuestos no de tiazolidinodionas que actúan como agentes sensibilizadores de insulina incluyen, pero no están limitados a:

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

(2) KRP-297 (5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-(trifluorometil)bencil)benzamida o 5-((2,4-dioxo-5-tiazolidinil)metil)-2-metoxi-N-15 ((4-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida); y

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

Se ha mostrado también que otros agentes tienen actividad de 20 modulador de PPAR, tales como actividad agonista de PPAR gamma, SPPAR gamma y/o PPAR delta/gamma. Ejemplos se enlistan a continuación:

(1) AD 5075,

(2) Clorhidrato de R 119702 ((+)-5-(4-(5-metoxi-1H-

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

(3) CLX-0940 (agonista del receptor alfa activado por el multiplicador de peroxisomas/agonista del receptor gamma activado por el multiplicador de peroxisomas),

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

(5) Tularik (agonista de PPAR γ);

(6) CLX-0921 (agonista de PPAR γ);

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

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

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

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

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

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

15 (13) Resarestat (CT-112);

(14) YM 440 (agonista de PPAR);

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

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

20 (17) GW 409544 (GW-544 o GW-409544);

(18) NN 2344 (DRF 2593);

(19) NN 622 (DRF 2725),

(20) AR-H039242 (AZ-242),

- (21) GW 9820 (fibrato);
- (22) GW 1929 (N-(2-benzoilfenil)-O-(2-(metil-2-piridinilamino)etil)-L- tirosina, conocida como GW 2331, agonista de PPAR alfa/ γ),
- (23) SB 219994, ácido ((S)-4-(2-(2-benzoxazolilmetilamino)etoxi)-
 5 alfa-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencenpropanoico o ácido 3-(4-(2-(N-(2-benzoxazolil)-N-metilamino)etoxi)fenil)-2(S)-(2,2,2-trifluoroetoxi)propiónico o ácido 4-(2-(2-benzoxazolilmetilamino)etoxi)-alfa-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencenpropanoico, (alfaS), agonista de PPARalfa/ γ),
- (24) L-796449 (agonista de PPAR alfa/ γ),
- 10 (25) Fenofibrato (éster etílico de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metil-, 1-metilpropanoico, conocido como TRICOR, LIPCOR, LIPANTIL o LIPIDIL MICRO (agonista de PPAR alfa);
- (26) GW-9578 (agonista de PPAR alfa);
- (27) GW-2433 (agonista de PPAR alfa/ γ);
- 15 (28) GW-0207 (agonista de PPAR γ);
- (29) LG-100641 (agonista de PPAR γ);
- (30) LY-300512 (agonista de PPAR γ),
- (31) NID525-209 (NID-525);
- (32) VDO-52 (VDO-52);
- 20 (33) LG 100754 (agonista del receptor activado por el multiplicador de peroxisomas),
- (34) LY-510929 (agonista del receptor activado por el multiplicador de peroxisomas),

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

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

(B) Otros agentes sensibilizadores de insulina incluyen, pero no están limitados a.

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

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

(3) inhibidores de glucógeno sintasa cinasa-3 (GSK3),

(4) agonistas del adrenoceptor beta 3, tales como ZD 2079, cloruro de ((R)-N-(2-(4-(carboximetil)fenoxi)etil)-N-(2-hidroxi-2-fenetil) amonio, conocido también como ICI D 2079) o AZ 40140,

15 (5) inhibidores de glucógeno fosforilasa,

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

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

(8) KP 102 (compuesto de organo-vanadio),

(9) polinicotinato crómico,

20 (10) agonista de los canales de potasio, NN 414;

(11) YM 268 (5,5'-metilen-bis(1,4-fenilen)bismetilenbis(tiazolidino-2,4-diona),

(12) TS 971,

- (13) T 174 ((+)-5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-(2-naftilmetil)benzoxazol);
- (14) SDZ PGU 693 ((+)-trans-2(S-((4-clorofenoxi)metil)-7alfa-(3,4-diclorofenil)tetrahidropirrol(2,1-b)oxazol-5(6H)-ona);
- 5 (15) S 15261, éster etílico de ácido ((-)-4-(2-((9H-fluoren-9-ilacetil)amino)etil)-2-((2-metoxi-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)) benzoico,
- (16) AZM 134 (Alizyme),
- (17) ARIAD;
- (18) R 102380;
- 10 (19) PNU 140975, ácido (1-(hidrazinoiminometil)hidrazino)acético;
- (20) PNU 106817, ácido (2-(hidrazinoiminometil)hidrazino)acético,
- (21) NC 2100, (5-((7-(fenilmetoxi)-3-quinolinil)metil)-2,4-
- 15 tiazolidinodiona,
- (22) MXC 3255,
- (23) MBX 102;
- (24) ALT 4037,
- (25) AM 454;
- 20 (26) JTP 20993, diéster dimetílico de ácido (2-(4-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etoxi)bencil) malónico);
- (27) Dexlipotam, ácido (5(R)-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoico, conocido también como ácido (R)-alfa lipoico o ácido (R)-tióctico),

- (28) BM 170744, ácido (2,2-dicloro-12-(p-clorofenil)dodecanoico);
- (29) BM 152054, (5-(4-(2-(5-metil-2-(2-tienil)oxazol-4-il)etoxi)benzotien-7-ilmetil)triazolidino-2,4-diona),
- (30) BM 131258, (5-(4-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)benzotien-7-ilmetil)triazolidino-2,4-diona),
- (31) CRE 16336 (EML 16336),
- (32) HQL 975, ácido (3-(4-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi)fenil)-2(S)-(propilamino)propiónico,
- (33) DRF 2189, (5-((4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil)metil)triazolidino-2,4-diona),
- (34) DRF 554158;
- (35) DRF-NPCC;
- (36) CLX 0100, CLX 0101, CLX 0900 o CLX 0901;
- (37) inhibidores de IkappaB cinasa (IKK B),
- (38) inhibidores de proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK); estimuladores de p38 MAPK;
- (39) trifosfato de fosfatidil-inositida;
- (40) inhibidores del receptor de recirculación de insulina,
- (41) moduladores del transportador 4 de glucosa;
- (42) antagonistas del FNT- α ,
- (43) antagonistas del antígeno 1 de diferenciación de células plasmáticas (PC-1);
- (44) inhibidores de proteína de unión a lípidos de adipocitos

(ALBP/aP2);

(45) fosfogluanos,

(46) Galparan;

(47) Receptron;

5 (48) factor de maduración de células de los islotes;

(49) factor de potenciación de insulina (IPF o factor 1 de potenciación de insulina),

(50) somatomedina C acoplada con proteína de unión (conocida también como IGF-BP3, IGF-BP3 o somatocina);

10 (51) Diab II (conocida como V-411) o glucanina, producida por Biotech Holdings Ltd o Volque Pharmaceutical;

(52) inhibidores de glucosa-6-fosfatasa;

(53) proteína transportadora de glucosa y ácidos grasos;

(54) antagonistas del receptor de glucocorticoides; y

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

(C) Biguanidas, las cuales disminuyen la producción de glucosa en el hígado e incrementan la absorción de glucosa. Ejemplos incluyen metformina, tales como

20 (1) 1,1-dimetilbiguanida (por ejemplo, Metformina – DepoMed, Metformina - Biovail Corporation, o METFORMINA GR (polímero de retención gástrica de metformina)), y

(2) clorhidrato de metformina, monoclorhidrato de diamida N,N-

dimetilimidodicarbonimídica, conocido también como LA 6023, BMS 207150, GLUCOFAGE o GLUCOFAGE XR

(D) Inhibidores de alfa-glucosidasa, que inhiben a la alfa-glucosidasa. La alfa-glucosidasa convierte la fructosa a glucosa, retardando de esta manera la digestión de los carbohidratos. Los carbohidratos no digeridos son degradados subsiguientemente en el intestino, reduciendo el valor máximo de glucosa post-prandial. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a:

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

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

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

(4) emiglitalato, éster etílico de ácido (4-(2-((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil)etoxi)benzoico, conocido también como

BAY o 1248 o MKC 542);

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

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

(E) Las insulinas incluyen insulinas de acción corta o regular, de
 10 acción intermedia y de acción duradera, insulina no inyectable o inhalada, insulina selectiva de tejidos, glucofosfocinina (D-quirosinosa), análogos de insulina, tales como moléculas de insulina con diferencias menores en la secuencia natural de aminoácidos, y miméticos de insulina de molécula pequeña (miméticos de insulina) y moduladores de endosomas Ejemplos
 15 incluyen, pero no están limitados a:

(1) Biota;

(2) LP 100;

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

(4) aspartato de insulina, insulina humana (ácido 28B-L-aspartico) o B28-Asp-insulina, conocida también como X14, INA-X14, NOVORAPID, NOVOMIX o NOVLOG);
 20

(5) insulina detemir (29B-(N6-(1-oxotetradecil)-L-lisina)-(1A-21A), (1B-29B)-insulina humana o NN 304),

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

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

(8) suspensión de insulina con zinc, extendida (ultralenta), conocida también como HUMULIN U o ULTRALENTE,

(9) suspensión de insulina con zinc (lenta), una suspensión de
10 insulina 70% cristalina y 30% amorfa, conocida también como LENTE ILETIN II, HUMULIN L o NOVOLIN L;

(10) HUMULIN 50/50 (50% de insulina isófana y 50% de inyección de insulina),

(11) HUMULIN 70/30 (70% de insulina isófana NPH y 30% de
15 inyección de insulina), conocida también como NOVOLIN 70/30, NOVOLIN 70/30 PenFill o NOVOLIN 70/30 Prefilled,

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

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

(14) ARIAD;

(15) LY 197535;

(16) L-783281; y

(17) TE-17411

(F) Moduladores de la secreción de insulina, tales como:

(1) péptido 1 tipo glucagon (GLP-1) y sus miméticos,

5 (2) péptido insulínico de glucosa (GIP) y sus miméticos,

(3) exendina y sus miméticos,

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

(4a) DPP-728 o LAF 237 (1-(((2-((5-ciano-2-piridinil)amino)etil)amino)acetil-2-pirrolidincarbonitrilo), conocido como

10 NVP-DPP-728, DPP-728A o LAF-237);

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

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

15 (4d) Valina pirrolidina (valpir),

(4e) 4-carboxilatos de 1-aminoalquilisoquinolinona, y análogos de los mismos;

(4f) SDZ 272-070 (1-(L-Valil) pirrolidina),

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

20 (4h) nitrilos de dipéptidos (2-cianopirrolodidas);

(4i) inhibidores de CD26, y

(4j) SDZ 274-44;

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

(6) agonistas de amilina que incluyen, pero no están limitados a, pramlintida (AC-137, Symlin, tripro-amilina o acetato de pramlintida).

Los presentes compuestos pueden incrementar también la sensibilidad a la insulina con poco o ningún incremento en el peso corporal que el que se encuentra con el uso de agonistas de PPAR gamma existentes

5 Agentes antidiabéticos orales pueden incluir insulina, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, AGI's, agonistas de PPAR alfa y agonistas de PPAR gamma, y agonistas de PPAR alfa/gamma dobles

Los presentes compuestos pueden incrementar también el metabolismo de grasas y/o lípidos, proveyendo un método para la pérdida de peso, pérdida de peso por grasa, disminución del índice de masa corporal, pérdida de lípidos (tal como disminución de triglicéridos), o tratamiento de obesidad o la condición con sobrepeso Ejemplos de agentes que reducen los niveles de lípidos incluyen secuestrantes de ácidos biliares, derivados de

10 ácido fibríco, ácido nicotínico e inhibidores de HMGCoA reductasa Ejemplos específicos incluyen estatinas, tales como LIPITOR®, ZOCOR®, PRAVACOL®, LESCOL® y MEVACOR® y pitavastatina (nisvastatina) (Nissan, Kowa Kogyo, Sankyo, Novartis), y formas de liberación extendida de las mismas, tales como ADX-159 (lovastatina de liberación extendida), así como Colestid, Locholest,

15 Questran, Atromid, Lopid y Tricor

20

Ejemplos de agentes que disminuyen la presión sanguínea, incluyen agentes antihipertensivos, tales como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) (Accupril, Altace, Captopril, Lotensin,

Mavik, Monopril, Prinivil, Univasc, Vasotec y Zestril), bloqueadores adrenérgicos (tales como Cardura, Dibenzylidine, Hyloril, Hytrin, Minipress y Minizide), bloqueadores adrenérgicos alfa/beta (tales como Coreg, Normodyne y Trandate), bloqueadores de los canales de calcio (tales como

5 Adalat, Calan, Cardene, Cardizem, Covera-HS, Dilacor, DynaCirc, Isoptin, Nimotop, Norvace, Plendil, Procardia, Procardia XL, Sula, Tiazac, Vascor y Verelan), diuréticos, antagonistas del receptor de angiotensina II (tales como Atacand, Avapro, Cozaar y Diovan), bloqueadores adrenérgicos beta (tales como Betapace, Blocadren, Brevibloc, Cartrol, Inderal, Kerlone, Lavatol,

10 Lopressor, Sectral, Tenomin, Toprol-XL y Zebeta), vasodilatadores (tales como Deponit, Dilatrate, SR, Imdur, Ismo, Isordil, Isordil Titradoso, Monoket, Nitro-Bid, Nitro-Dur, Nitrolingual Spray, Nitrostat y Sorbitrate), y combinaciones de los mismos (tales como Lexxel, Lotrel, Tarka, Teczem, Lotensin HCT, Prinzide, Uniretic, Vaseretic y Zestoretic).

15

F. EJEMPLOS BIOLOGICOS

Método de prueba de transfección para receptores de PPAR

Se desarrollaron células HEK293 en medio de DMEM/F12

20 complementado con FBS a 10% y glutamina (Invitrogen), y se incubaron en una incubadora con CO₂ a 5% a 37°C. Las células fueron co-transfectadas usando reactivo DMRIE-C (Invitrogen) en medio libre de suero (Opti-MEM, Invitrogen) con dos plásmidos de expresión en mamíferos, uno que contenía

la secuencia de ADN que codifica para los dominios de unión al ligando de PPAR α , γ o δ fusionados al dominio de unión al ADN de GAL4 de levadura, y el otro que contenía la secuencia de promotor de la levadura GAL4 (UAS) fusionada al reportero de ADNc de luciferasa de luciérnaga. Al día siguiente,

5 se cambió el medio a medio de DMEM/F12 complementado con suero tratado con carbón a 5% (Hyclone) y glutamina. Después de 6 horas, las células fueron tripsinizadas y sembradas a una densidad de 50,000 células/cavidad en placas de 96 cavidades, y se incubaron durante la noche como se describió anteriormente. Las células se trataron entonces con compuestos de

10 prueba o vehículo, y se incubaron por 18 a 24 horas como se indicó anteriormente. Se midió la actividad del reportero de luciferasa usando el equipo de prueba de luciferasa Steady-Glo de Promega. Se adquirió el reactivo DMRIE-C de GIBCO, No. de catálogo 10459-014. Se adquirió el medio de suero reducido OPTI-MEM I de GIBCO (No. de catálogo 31985). Se

15 adquirió el equipo de prueba de luciferasa Steady-Glo de Promega (parte # E254B).

Se ha producido y puesto a prueba una variedad de ejemplos de compuestos, con una gama de resultados *in vitro*. A continuación se dan compuestos y datos representativos, en algunos casos, en donde se muestran

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

CUADRO 2

Datos *in vitro*

5

Número de compuesto	EC ₅₀ (PPAR delta) nM	EC ₅₀ (PPAR gamma) nM	EC ₅₀ (PPAR alfa) nM
1	13.8, 14.9		548
2	9.1, 11 1	278	237
3	34, 27 5	565	537

G. Otras modalidades

10

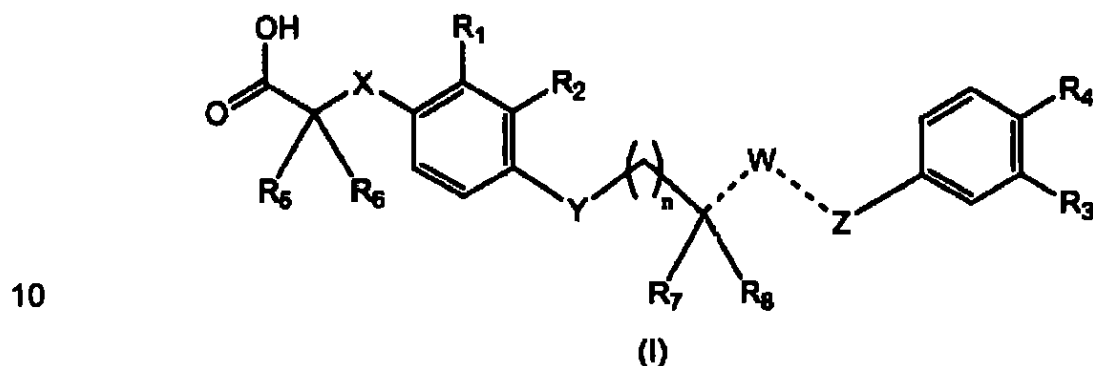
Las características y principios de la invención se ilustran en la discusión, ejemplos y reivindicaciones de la presente. Varias adaptaciones y modificaciones de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica, y dichas otras modalidades están también dentro del alcance de la invención. Las publicaciones citadas en la presente, se incorporan en su

15

totalidad en la presente como referencia

NOVEDAD DE LA INVENCION**REVINDICACIONES**

5 1.- Un compuesto de fórmula (I):



en donde: X se selecciona de un enlace covalente, S u O; Y es S u O; - - - - -
W - - - - - representa un grupo seleccionado de =CH—, —CH=, —CH₂—, —
CH₂—CH₂—, =CH—CH₂—, —CH₂—CH=, =CH—CH= y —CH=CH—; Z se
15 selecciona de O, CH y CH₂, siempre que cuando Y sea O, Z sea O; R₁ y R₂ se
seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, halo y
NR_aR_b, en donde R_a y R_b son independientemente H o alquilo de C₁₋₃; R₃ y R₄
se seleccionan independientemente de H, halo, ciano, hidroxilo, acetilo, alquilo
de C₁₋₅, alcoxi de C₁₋₄ y NR_cR_d, en donde R_c y R_d son independientemente H o
20 alquilo de C₁₋₃, siempre que R₃ y R₄ no sean ambos H, R₅ y R₆ se seleccionan
independientemente de H, alquilo de C₁₋₈ y alquilo de C₁₋₈ sustituido, siempre
que R₅ y R₆ no sean ambos H, R₇ se selecciona de halo, fenilo, fenoxi,
(fenil)alcoxi de C₁₋₅, (fenil)alquilo de C₁₋₅, heteroariloxi de C₂₋₅, heteroarilo de

C₂₋₅-alcoxi de C₁₋₅, heterocicliloxi de C₂₋₅, alquilo de C₁₋₉, alcoxi de C₁₋₈, alquenilo de C₂₋₉, alqueniloxi de C₂₋₉, alquinilo de C₂₋₉, alquiniloxi de C₂₋₉, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalcoxi de C₃₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇, cicloalquiloxi de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₈, alcoxi de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₅-alcoxi de C₁₋₅ o cicloalquiloxi de C₃₋₇-alcoxi de C₁₋₇; R₈ es H cuando - - - - W - - - - representa un grupo seleccionado de —CH=, —CH₂—, —CH₂—CH₂—, —CH₂—CH= y —CH=CH—, o R₈ está ausente cuando - - - - W - - - - representa un grupo seleccionado de =CH—, =CH—CH₂— y =CH—CH=; y n es 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

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

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

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

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

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

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

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

caracterizado además porque Z es CH o CH₂.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque - - - - W - - - - representa —CH₂— o —CH₂—CH₂—.

5 10 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque - - - - W - - - - representa —CH₂—

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque - - - - W - - - - representa =CH—, —CH=, =CH—CH₂—, —CH₂—CH=, =CH—CH= o —CH=CH—.

10 12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, halo, ciano, alquilo de C₁₋₄ y alcoxi de C₁₋₃.

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

14 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H, metilo, metoxi, F y Cl

15 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
20 caracterizado además porque R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, halo, ciano, hidroxilo, acilo de C₂₋₄, alquilo de C₁₋₄ y alcoxi de C₁₋₃.

16 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque R₃ se selecciona independientemente de H, F,

Cl, metilo y metoxi.

17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque R_4 se selecciona independientemente de F, Cl, metilo, metoxi, trifluorometilo, fluorometilo, difluorometilo, clorodifluorometilo, 5 diclorofluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, clorodifluorometoxi, diclorofluorometoxi y trifluorometoxi.

18 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_3 se selecciona de metilo, metoxi, H, Cl, Br, I, OH, $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{COOH}$ y $-\text{COCH}_3$, y R_4 10 se selecciona de H, Cl y metilo.

19.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_7 se selecciona de alquilo de C_{1-7} , alcoxi de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-7} , alquenilo de C_{2-7} , alquino de C_{2-7} , alquino de C_{2-7} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalcoxi de C_{3-7} , alcoxi de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , alcoxi de 15 C_{1-5} -alcoxi de C_{1-5} y cicloalquilo de C_{3-7} -alcoxi de C_{1-7}

20.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_7 se selecciona de fenoxi, (fenil)alcoxi de C_{1-5} , (fenil)alquilo de C_{1-5} , heteroarilo de C_{2-5} , heteroarilo de C_{2-5} -alcoxi de C_{1-5} , heterociclilo de C_{2-5} , cicloalquilo de C_{3-7} -alquilo de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{3-7} - 20 alcoxi de C_{1-7} y cicloalquilo de C_{3-7} -alquilo de C_{1-6} .

21.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_8 es H

22 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,

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

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

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

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

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

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

15 28 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque Y es O y Z es O.

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

30 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
20 caracterizado además porque R_8 es H, y R_7 se selecciona de alquilo de C_{1-7} , alcoxi de C_{1-8} , alquenilo de C_{2-7} , alqueniloxi de C_{2-7} , alcoxi de C_{1-8} -alquilo de C_{1-8} y alcoxi de C_{1-5} -alcoxi de C_{1-5}

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

caracterizado además porque R_7 se selecciona de alquilo de C_{1-5} , alcoxi de C_{1-4} , alquenilo de C_{2-5} , alquenilo de C_{2-5} y alcoxi de C_{1-5} -alcoxi de C_{1-5} .

32.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado además porque R_7 se selecciona de alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , alquenilo de C_{2-4} , alquenilo de C_{2-4} y alcoxi de C_{1-3} -alcoxi de C_{1-3} .

33.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado además porque R_7 se selecciona de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, propenilo, isopropenilo, etoxi-metoxi, metoxi-metoxi, metoxi-metilo, metoxietilo, etoximetilo y etoxi-etilo

34 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_5 y R_6 son independientemente alquilo de C_{1-4}

35.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado además porque R_5 y R_6 son metilo

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

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

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

metilo y metoxi; y R_4 se selecciona de F, Cl, metilo, CF_3 , OCF_3 y metoxi.

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

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

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

42.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_3 se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, R_4 se selecciona de F, Cl, metilo, CF_3 , OCF_3 y metoxi, R_7 se selecciona de alquilo de C_{1-7} , alcoxi de C_{1-6} , alqueno de C_{2-7} , alquenilo de C_{2-7} , alcoxi de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-5} -alcoxi de C_{1-5} , y R_8 es H.

43 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es O; Y es O, R_7 se selecciona de alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , alqueno de C_{2-4} , alquenilo de C_{2-4} y alcoxi de C_{1-3} -alcoxi de C_{1-3} ; y R_8 es H.

44 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es O; Y es S, R_7 se selecciona de alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , alqueno de C_{2-4} , alquenilo de C_{2-4} y alcoxi de C_{1-3} -alcoxi

de C₁₋₃; y R₈ es H.

45 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es O; Y es O; R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi, R₂ se selecciona de H, Cl y metilo; R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi, R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi; y n s 1.

46 - El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es O; Y es S; R₁ se selecciona de H, CF₃, metilo, Cl y metoxi; R₂ se selecciona de H, Cl y metilo, R₃ se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi; y R₄ se selecciona de F, Cl, metilo, CF₃, OCF₃ y metoxi

47.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 44, caracterizado además porque n = 1.

48.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 45, caracterizado además porque R₅ se selecciona de alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, alquenilo de C₂₋₄, alquenilo de C₂₋₄ y alcoxi de C₁₋₃-alcoxi de C₁₋₃; y R₈ es H.

49.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50.- Un método para tratar o inhibir la progresión de una condición mediada por PPAR-delta seleccionada del grupo que consiste de diabetes, nefropatía, neuropatía, retinopatía, síndrome de ovario poliquístico, hipertensión, isquemia, apoplejía, trastorno de intestino irritable, inflamación,

cataratas, enfermedades cardiovasculares. síndrome X metabólico, hiper-LDL-colesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mixta e hipo-HDL-colesterolemia, aterosclerosis, obesidad, y complicaciones de las mismas, dicho método comprendiendo administrar a un paciente que necesita

5 de tratamiento, una cantidad farmacéuticamente efectiva de la composición de conformidad con la reivindicación 1

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY model] Version 3.50 (Build 0002.173)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD2317WOPCT
I	Title of invention	4 - ((PHENOXYALKYL) THIO) -PHENOXYACETIC ACIDS AND ANALOGS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
II-5	Address	TURNHOUTSEWEG 30 B-B2340 BELGIUM BEERSE Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No	732-524-1287
II-9	Facsimile No	732-524-2808
II-10	e-mail	MZISK@CORUS.JNJ.COM
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	DEANGELIS, Alan
III-1-5	Address	108 Route 31 South Pennington, New Jersey 08534 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	DEMAREST, Keith, T.
III-2-5	Address	1 Newell Road Flemington, New Jersey 08822 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	KUO, Gee-Hcong
III-3-5	Address	3 Traveller Way Scotch Plains, New Jersey 07076 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	PELTON, Patricia
III-4-5	Address	6 Rice Lane Long Valley, New Jersey 07853 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	WANG, Aihua
III-5-5	Address	1723 Foxwood Drive Jamison, Pennsylvania 18929 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	ZHANG, Rui
III-6-5	Address	155 Matthews Farm Road Belle Mead, New Jersey 08502 United States of America
III-6-6	State of nationality	US
III-6-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip S.
IV-1-2	Address	Johnson & Johnson 1 Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No	732-524-1287
IV-1-4	Facsimile No	732-524-2808
IV-1-5	e-mail	mzisk@corus.jnj.com
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	ZISK, Matthew B. (45,257)
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.8(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	15 September 2004 (15.09.2004)
VI-1-2	Number	60/609,942
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s)	VI-1

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	82	-
IX-3	Claims	8	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	96	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-6	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	ZISK, Matthew B.	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		
X-2	Signature of applicant, agent or common representative		
X-2-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	
X-2-2	Name of signatory		
X-2-3	Capacity		

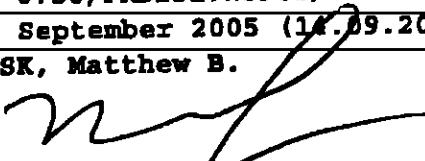
X-3	Signature of applicant, agent or common representative	
X-3-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
X-3-2	Name of signatory	MATTHEW B. ZISK
X-3-3	Capacity	PROXY HOLDER

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No	
0-2	Date stamp of the receiving Office	
0-4	Form PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet	
0-4-1	Prepared Using	
		PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.173)
0-6	Applicant's or agent's file reference	
		PRD2317WOPCT
2	Applicant	
		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
12	Calculation of prescribed fees	
	fee amount/multiplier	Total amounts (USD)
12-1	Transmittal fee T ⇨	300
12-2-1	Search fee S ⇨	2075
12-2-2	International search to be carried out by EP	
12-3	International filing fee (first 30 sheets) H 1211	
12-4	Remaining sheets 66	
12-5	Additional amount (X) 13	
12-6	Total additional amount i2 858	
12-7	i1 + i2 = I 2069	
12-12	EASY Filing reduction R -87	
12-13	Total international filing fee (I-R) I ⇨	1982
12-14	Fee for priority document	
	Number of priority documents requested 1	
12-15	Fee per document (X) 20	
12-16	Total priority document fee P ⇨	20
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P) ⇨	4377
12-18	Mode of payment	
		authorization to charge deposit account
12-20	Deposit account instructions	
	The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above	✓
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above	✓
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document	✓
12-21	Deposit account No	
		10-0750/PRD2317WOPCT/MBZ
12-22	Date	
		14 September 2005 (14.09.2005)
12-23	Name and signature	
		ZISK, Matthew B. 

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 March 2006 (23.03.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/032023 A2

(51) International Patent Classification:

C07C 323/10 (2006 01) C07C 59/68 (2006 01)
C07C 323/62 (2006 01) A61K 31/185 (2006 01)
C07C 323/20 (2006 01)

(74) Agents: JOHNSON, Phillip S. et al , Johnson & Johnson,
1 Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, New Jersey
08933 (US)

(21) International Application Number:

PCT/US2005/033137

(22) International Filing Date:

14 September 2005 (14 09 2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/609,942 15 September 2004 (15 09 2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE], Turn-
houtseweg 30, B-2340 Beerse (BE)

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DEANGELIS,
Alan [US/US], 108 Route 31 South, Pennington, New
Jersey 08534 (US) DEMAREST, Keith, T. [US/US], 1
Newell Road, Flemington, New Jersey 08822 (US) KUO,
Gee-Hong [US/US], 3 Traveller Way, Scotch Plains, New
Jersey 07076 (US) PELTON, Patricia [US/US], 6 Rice
Lane, Long Valley, New Jersey 07853 (US) WANG,
Alhua [US/US], 1723 Foxwood Drive, Jamison, Pennsyl-
vania 18929 (US) ZHANG, Ruf [US/US], 155 Matthews
Farm Road, Belle Mead, New Jersey 08502 (US)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, 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, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title: 4-((PHENOXYALKYL)THIO)-PHENOXYACETIC ACIDS AND ANALOGS

(57) Abstract: The invention features 4-((phenoxyalkyl)thio)-phenoxyacetic acids and analogs, compositions containing them, and methods of using them as PPAR modulators to treat or inhibit the progression of, for example, dyslipidemia

WO 2006/032023 A2

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 March 2006 (23.03.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/032023 A3

(51) International Patent Classification:

C07C 323/10 (2006 01) C07C 59/68 (2006 01)
C07C 323/62 (2006.01) A61K 31/185 (2006 01)
C07C 323/20 (2006 01)

(74) Agents: JOHNSON, Philip S. et al , Johnson & Johnson,
1 Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, New Jersey
08933 (US)

(21) International Application Number:

PCT/US2005/033137

(22) International Filing Date:

14 September 2005 (14 09 2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/609,942 15 September 2004 (15 09 2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE], Turn-
houtseweg 30, B-2340 Beerse (BE)

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DEANGELIS,
Alan [US/US], 108 Route 31 South, Pennington, New
Jersey 08534 (US) DEMAREST, Keith, T. [US/US], 1
Newell Road, Flemington, New Jersey 08822 (US) KUO,
Gee-Hong [US/US], 3 Traveller Way, Scotch Plains, New
Jersey 07076 (US) PELTON, Patricia [US/US], 6 Rice
Lane, Long Valley, New Jersey 07853 (US) WANG,
Alhua [US/US], 1723 Foxwood Drive, Jamison, Pennsyl-
vania 18929 (US) ZHANG, Rui [US/US], 155 Matthews
Farm Road, Belle Mead, New Jersey 08502 (US)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, 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, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:

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

(88) Date of publication of the international search report:
11 May 2006

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title: 4-((PHENOXYALKYL)THIO)-PHENOXYACETIC ACIDS AND ANALOGS

(57) Abstract: The invention features 4-((phenoxyalkyl)thio)-phenoxyacetic acids and analogs, compositions containing them, and methods of using them as PPAR modulators to treat or inhibit the progression of, for example, dyslipidemia

WO 2006/032023 A3

national application No
T/US2005/033137

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C323/10 C07C323/62 C07C323/20 C07C59/68 A61K31/185

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)
C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	WO 97/28115 A (MERCK & CO., INC; ADAMS, ALAN, D; DOEBBER, THOMAS, W; BERGER, JOEL, P;) 7 August 1997 (1997-08-07) claim 1, 21-44;page 146	1-50
Y	WO 02/062774 A (GLAXO GROUP LIMITED; CADILLA, RODOLFO; GOSMINI, ROMAIN, LUC, MARIE; LA) 15 August 2002 (2002-08-15) page 8, line 33 - page 9, line 6; page 51-52	1-50
A	WO 02/100813 A (ELI LILLY AND COMPANY; LIGAND PHARMACEUTICALS, INC; BROOKS, DAWN, ALIS) 19 December 2002 (2002-12-19) claims 1,41-83	1-50
	----- -/-	

☒ 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
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 March 2006

Date of mailing of the International search report

10/03/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Grammenoudt, S

International application No
PCT/US2005/033137

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	US 4 125 732 A (MCEVOY ET AL) 14 November 1978 (1978-11-14) claim 1, column 4, line 25 - column 5, line 39 -----	1-50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/033137

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1

☒

Claims Nos..
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely.

Although claim 50 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
- 2

☐

Claims Nos..
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically
- 3

☐

Claims Nos..
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows

- 1

☐

As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims
- 2

☐

As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- 3

☐

As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos..
- 4

☐

No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims, it is covered by claims Nos. .

Remark on Protest

- ☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest
- ☐

No protest accompanied the payment of additional search fees

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

CT/US2005/033137

133

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9728115	A	07-08-1997	AT	245622 T	15-08-2003
			AU	721452 B2	06-07-2000
			AU	2115997 A	22-08-1997
			CA	2245529 A1	07-08-1997
			DE	69723680 D1	28-08-2003
			DE	69723680 T2	15-04-2004
			EP	0888278 A1	07-01-1999
			ES	2202582 T3	01-04-2004
			JP	2002503202 T	29-01-2002
WO 02062774	A	15-08-2002	BR	0116370 A	09-12-2003
			CA	2432188 A1	15-08-2002
			CN	1527822 A	08-09-2004
			CZ	20031737 A3	15-10-2003
			EP	1343773 A1	17-09-2003
			HU	0400837 A2	30-08-2004
			JP	2004518702 T	24-06-2004
			MX	PA03005699 A	06-10-2003
			NO	20032801 A	04-08-2003
			NZ	526543 A	26-11-2004
			PL	365797 A1	10-01-2005
			ZA	200304679 A	04-10-2004
			WO 02100813	A	19-12-2002
CA	2449256 A1	19-12-2002			
CN	1543451 A	03-11-2004			
CZ	20033309 A3	12-05-2004			
EE	200400001 A	16-02-2004			
EP	1392637 A2	03-03-2004			
HR	20031001 A2	30-06-2004			
HU	0400280 A2	28-01-2005			
JP	2005509590 T	14-04-2005			
MX	PA03011201 A	26-02-2004			
SK	14912003 A3	08-09-2004			
ZA	200308863 A	14-02-2005			
US 4125732	A	14-11-1978	AU	3515778 A	25-10-1979
			BE	866721 A1	06-11-1978
			CU	34914 A2	30-10-1980
			DD	136134 A5	20-06-1979
			DE	2819263 A1	16-11-1978
			DK	197878 A	07-11-1978
			ES	469496 A1	16-09-1979
			ES	471826 A1	16-10-1979
			FI	781298 A	07-11-1978
			FR	2389594 A1	01-12-1978
			IT	1105289 B	28-10-1985
			JP	53137928 A	01-12-1978
			NL	7804504 A	08-11-1978
			PL	206611 A1	17-12-1979
			PT	68000 A	01-06-1978
			SE	7805185 A	07-11-1978
			ZA	7802041 A	28-03-1979

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

Refirio folios 134 y 135
Tayeto

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[☒]

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◇ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

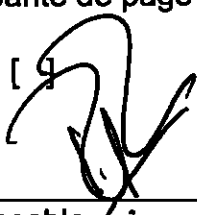
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◇ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha _____

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