



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 349 143**

(51) Int. Cl.:

C07C 59/70 (2006.01)

C07C 323/20 (2006.01)

C07D 317/22 (2006.01)

C07D 319/20 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

A61K 31/277 (2006.01)

A61K 31/357 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04784146 .5**

(96) Fecha de presentación : **16.09.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1670744**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **21.06.2006**

(54) Título: **Ácidos 4-((fenoxialquil)tio)-fenoxiacéticos y análogos.**

(30) Prioridad: **19.09.2003 US 504089 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.12.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.12.2010

(73) Titular/es: **JANSSEN PHARMACEUTICA NV.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

(72) Inventor/es: **Zhang, Rui;**
Kuo, Gee-Hong;
Deangelis, Alan, R. y
Wang, Aihua

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son prevalentes en el mundo y a menudo están asociadas con otras enfermedades tales como la diabetes y la obesidad. Muchos estudios de poblaciones han intentado identificar los factores de riesgo para las ECV; de estos, los elevados niveles en plasma de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), elevados niveles en plasma de triglicéridos (>200 mg/dl), y bajos niveles de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) se considera que se encuentran entre los más importantes. En la actualidad, existen pocas terapias dirigidas a los bajos HDL-C y triglicéridos.

Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) son sensores metabólicos que regulan la expresión de los genes implicados en la homeostasis de la glucosa y los lípidos. Los agonistas del subtipo PPAR α , tal como LOPID[®] (gemfibrozil) y TRICOR[®] (fenofibrato), y los agonistas del subtipo PPAR γ , tales como AVANDIA[®] (maleato rosiglitazona), se utilizan para el tratamiento de la dislipidemia y la diabetes, respectivamente. Otro miembro de esta familia de receptores nucleares, el receptor delta activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR delta o PPAR δ) es también un factor de transcripción necesario referido por estar implicado en la regulación de los genes implicados en el metabolismo de lípidos y el gasto de energía. Se ha demostrado que PPAR delta actúa como un receptor "compuerta" que modula la expresión de otros PPAR (Shi et al., 2002, Proc Natl. Acad. Sci USA, 99(5): 2613-2618). Cada subtipo de receptor tiene una distribución distinta en los tejidos: 1) PPAR α muestra la 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 rata adulta (Braissant et al., 1996,
Endocrinology 137(1): 354-366) y en todos los tejidos
humanos sometidos a ensayo hasta la fecha, incluyendo
5 hígado, riñón, adiposo abdominal y musculatura
esquelética (Auboeuf et al., 1997, Diabetes 46(8):1319-
1327).

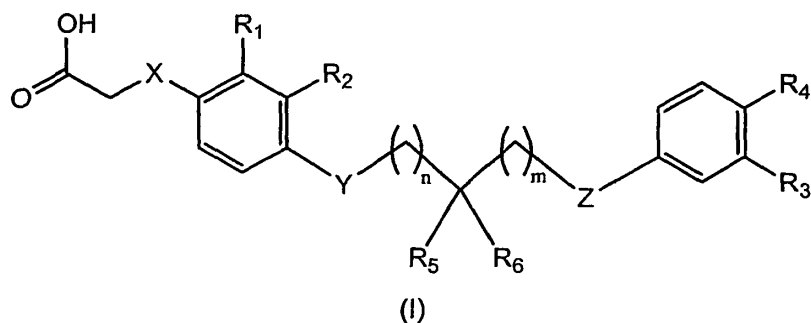
Recientemente, se han publicado potentes ligandos
10 para PPAR δ , que proporcionan una mejor comprensión de su
función en el metabolismo de lípidos. El efecto principal
de estos compuestos en ratones db/db (Leibowitz et al.,
2000, FEBS Lett. 473(3):333-336) y monos rhesus obesos
(Oliver et al., 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. USA
15 98(9):5306-5311) fue un aumento del colesterol ligado a
lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y un descenso de
triglicéridos, con un pequeño efecto sobre la glucosa
(aunque los niveles de insulina descendieron en monos).
La HDL-C elimina el colesterol de las células periféricas
20 a través de un procedimiento denominado transporte
inverso de colesterol. La primera etapa y limitante de la
velocidad, una transferencia de colesterol celular y
fosfolípidos al componente apolipoproteína A-I de HDL,
está mediada por el transportador A1 de la casete de
25 unión a ATP (ABCA1) (Lawn et al., 1999, J. Clin.
Investigation 104(8): R25-R31). Se ha demostrado que la
activación de PPAR δ aumenta el nivel de HDL-C a través de
la regulación transcripcional de ABCA1 (Oliver et al.,
2001, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98(9): 5306-5311). A
30 través de la inducción de la expresión del ARNm de ABCA1
en macrófagos, los agonistas de PPAR δ pueden aumentar los
niveles de HDL-C en los pacientes y eliminar el
colesterol en exceso de los macrófagos cargados de
lípidos, inhibiendo de ese modo el desarrollo de lesiones
35 ateroscleróticas. La terapia existente para la

hipercolesterolemia incluye los fármacos de estatina, que disminuye LDL-C pero muestra un pequeño efecto sobre HDL-C, y los fibratos, agonistas de PPAR α que tienen poca potencia e inducen sólo una modesta elevación de HDL-C. Además, como los fibratos, los agonistas de PPAR δ pueden reducir también los triglicéridos, un factor de riesgo adicional para las enfermedades cardiovasculares y la diabetes. Se ha demostrado que los elevados niveles de ácidos grasos libres contribuyen a la resistencia a la insulina y al progreso de la diabetes (Boden, G. PROCEEDINGS OF THE ASSOCIATION OF AMERICAN PHYSICIANS (1999 May-Jun), 111(3), 241-8).

Los ejemplos de los agonistas de PPAR delta conocidos diversamente útiles para la hiperlipidemia, la diabetes, o la aterosclerosis incluyen L-165041 (Leibowitz et al., 2000) y GW501516 (Oliver et al., Proceedings of the National Academy of Sciences of the Unidated States of America (2001), 98(9), 5306-5311). El tratamiento de monocitos THP-1 diferenciados con GW501516 indujo la expresión del ARNm de ABCA1 y aumentó el eflujo de colesterol desde esas células.

Compendio de la Invención

La invención caracteriza compuestos de la Formula (I) siguiente:



donde

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

Y es S u O;

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

5 R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo, y NR_aR_b donde R_a y R_b son independientemente H o alquilo C₁-C₃;

10 R₃ y R₄ se seleccionan independientemente entre H, halo, ciano, alquilo C₁-C₅, hidroxí, acilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, y NR_cR_d donde R_c y R_d son independientemente H o alquilo C₁-C₃, siempre que R₃ y R₄ no sean ambos H;

15 R₅ y R₆ se seleccionan independientemente entre halo, fenilo, alquilo C₁-C₉, alcoxi C₁-C₈, alqueno C₂-C₉, alquenoil(C₂-C₉)oxi, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalcoxi C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)alcoxi C₁-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)oxialquilo C₁-C₆, y cicloalquil(C₃-C₇)oxialcoxi C₁-C₇, o

20 R₅ y R₆ forman juntos alquilidenilo C₁-C₉ o alquilidenilo C₃-C₉, o R₅, R₆ y el átomo de carbono al que están unidos forman juntos cicloalquilo C₃-C₇ o heterociclo de 5 o 6 miembros;

n es 0, 1 o 2; y

m es 0, 1 o 2;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25

La invención también caracteriza composiciones que incluyen uno o más compuestos de Formula (I) y un portador o excipiente farmacéutico.

30

Estas composiciones y los métodos siguientes pueden incluir adicionalmente agentes farmacéuticamente activos adicionales, tales como agentes que disminuyen los lípidos o agentes que disminuyen la presión arterial, o ambos.

35

Otro aspecto de la invención incluye métodos de utilización de los compuestos o composiciones descritos en diferentes métodos para tratar, prevenir, o inhibir el progreso de, una afección mediada directamente o indirectamente por PPAR delta. Dicha afección incluye, pero no está limitada a, diabetes, enfermedades cardiovasculares, Síndrome X Metabólico, hipercolesterolemia, hipocolesterolemia HDL, hipercolesterolemia LDL, dislipidemia, aterosclerosis, y obesidad.

Una realización de la presente invención es un método para tratar una afección mediada por PPAR-delta, comprendiendo dicho método administrar a un paciente que necesite tratamiento una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o composición descritos en la presente memoria.

Otra realización de la presente invención es un método para inhibir el comienzo y/o inhibir el progreso de una afección mediada por PPAR-delta, comprendiendo dicho método administrar a un paciente que necesite tratamiento una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o composición descritos en la presente memoria.

Los ejemplos de las afecciones que se pueden tratar con un agonista de PPAR delta incluyen, sin limitación, diabetes, enfermedades cardiovasculares, Síndrome X Metabólico, hipercolesterolemia, hipocolesterolemia HDL, hipercolesterolemia LDL, dislipidemia, aterosclerosis, y obesidad. La dislipidemia incluye hipertrigliceridemia, e hiperlipidemia mixta. Por ejemplo, la dislipidemia (incluyendo la hiperlipidemia) puede ser una o más de las siguientes afecciones: bajas HDL (< 35 o 40 mg/dl), altos triglicéridos (> 200 mg/dl), y altas LDL (> 150 mg/dl).

Las características y ventajas adicionales de la invención resultarán evidentes de la discusión detallada, los ejemplos, y las reivindicaciones de más abajo.

5 **Descripción Detallada**

La invención caracteriza composiciones que contienen compuestos de Formula (I) en la sección Compendio anterior, y los métodos que las utilizan.

10

Los compuestos preferidos de la invención son potentes agonistas de PPAR delta que tienen al menos una y preferiblemente dos o tres de las siguientes características cuando se administran a pacientes con

15 hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, bajo HDL-C, obesidad, diabetes y/o Síndrome X Metabólico: 1) aumento de los niveles de HDL-C, 2) disminución de triglicéridos, 3) disminución de ácidos grasos libres, y 4) disminución de los niveles de insulina. La mejora de los niveles de

20 HDL-C y triglicérido es beneficiosa para la salud cardiovascular. Además, la disminución del nivel de triglicéridos y de ácidos grasos libres contribuye a reducir la obesidad y mejorar o prevenir la diabetes.

25

El PPAR delta, expresándose ubicuamente, puede actuar como un receptor compuerta que regula la expresión/actividad de otros receptores nucleares tales como otros PPAR. Por ejemplo, se ha demostrado que PPAR delta bloquea la adipogénesis mediada por PPAR γ y la

30 expresión de la acil-CoA oxidasa; también se ha demostrado que está asociado con los co-represores de receptores nucleares SMRT (mediador silencioso para receptores de hormonas retinoides y tiroideas), SHARP (SMART y proteína represora asociada a histona desacetilasa), y HDAC (histona desacetilasa). De este

35

modo, las afecciones mediadas directamente por estos receptores nucleares, tales como la obesidad y la diabetes de tipo II, pueden estar 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 la hipertrigliceridemia, aumento de los niveles de HDL, disminución de los niveles de LDL, y/o disminución del colesterol total. Preferiblemente, los métodos de tratamiento están asociados con mejoras de la extensión, la duración, o el grado de los efectos secundarios, tales como el edema, asociado normalmente con otras terapias existentes.

La invención se describe adicionalmente más abajo. La memoria se dispone como sigue: A) Términos; B) Compuestos; C) Síntesis; D) Formulación y Administración; E) Uso; F) Ejemplos Biológicos; G) Otras Realizaciones; y reivindicaciones.

A. Términos

El término "sujeto" según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un animal, preferiblemente un mamífero, muy preferiblemente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" según se utiliza en la presente memoria, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que logra la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico clínico, que incluye el alivio, la prevención, el

tratamiento, o el retraso del comienzo o progreso de los síntomas de la enfermedad o trastorno que esté siendo tratado.

5 Las afecciones mediadas directa o indirectamente por PPAR delta incluyen, pero no están limitadas a, diabetes, enfermedades cardiovasculares, Síndrome X Metabólico, hipercolesterolemia, hipocolesterolemia HDL, hipercolesterolemia LDL, dislipidemia, aterosclerosis, y
10 obesidad.

Para los fines terapéuticos, el término "cantidad eficaz en conjunto" según se utiliza en la presente memoria, significa la cantidad de cada compuesto activo o
15 agente farmacéutico, solo o combinado, que logra la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o el trastorno que esté siendo tratado.
20 Para los fines profilácticos (es decir, inhibición del comienzo o progreso de un trastorno), el término "cantidad eficaz en conjunto" hace referencia a la cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o combinado, que trata o inhibe en un sujeto el
25 comienzo o progreso de un trastorno que esté siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico clínico. Así, la presente invención proporciona combinaciones de dos o más fármacos donde, por ejemplo, (a) cada fármaco se administra en una
30 cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz independientemente; (b) al menos un fármaco en la combinación se administra en una cantidad que es sub-terapéutica o sub-profiláctica si se administra solo,
35 pero es terapéutica o profiláctica cuando se administra

combinado con el segundo fármaco o fármacos adicionales de acuerdo con la invención; o (c) ambos (o más) fármacos se administran en una cantidad que es sub-terapéutica o sub-profiláctica si se administra solo, pero es
5 terapéutica o profiláctica cuando se administran juntos.

A no ser que se especifique lo contrario, según se utilizan en la presente memoria y utilizados solos o como parte de un grupo sustituyente, "alquilo" y "alcoxi"
10 incluyen cadenas lineales o ramificadas que tienen 1 a 8 átomos de carbono, tales como C₁-C₆, C₁-C₄, C₃-C₈, C₂-C₅, o cualquier otro intervalo, y a no ser que se especifique lo contrario, incluyen radicales tanto sustituidos como no sustituidos. Por ejemplo, los radicales alquilo C₁-C₆
15 incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, 3-(2-metil)butilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, *n*-hexilo, 2-hexilo y 2-metilpentilo. Los radicales alcoxi se forman a partir de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada previamente descritos. "Alquilo" y "alcoxi"
20 incluyen radicales no sustituidos o sustituidos con una o más sustituciones, tal como entre 1 y 5, 1 y 3, o 2 y 4 sustituyentes. Los sustituyentes pueden ser los mismos (dihidroxilo, dimetilo), similares (cloro, fluoro), o diferentes (sustituidos con clorobencilo o aminometilo). Los ejemplos de alquilo sustituido incluyen haloalquilo (tal como fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, perclorometilo, 2-bromoetilo, trifluorometilo, y 3-yodociclopentilo), hidroxialquilo (tal como
30 hidroximetilo, hidroxietilo, 2-hidroxipropilo), aminoalquilo (tal como aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, y 2-aminopropilo), alcoxialquilo, nitroalquilo, alquilalquilo, cianoalquilo, fenilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, fenoxialquilo, heteroariloxialquilo (tal como 2-piridiloxialquilo),
35

heterocicliciloxi-alquilo (tal como 2-tetrahidropiranoxi-alquilo), tioalquilalquilo (tal como MeS-alquilo), tiofenilalquilo (tal como phS-alquilo), carboxilalquilo, etcétera. Un grupo di(alquil C₁-C₃)amino incluye grupos
5 alquilo seleccionados independientemente, para formar, por ejemplo, metilpropilamino e isopropilmetilamino, además de los grupos dialquilamino que tienen dos de los mismos grupos alquilo tales como dimetilamino o dietilamino.

10 El término "alquenilo" incluye los radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada sustituidos opcionalmente anteriores con al menos un enlace doble carbono-carbono (sp²). Los alquenilos incluyen etenilo (o
15 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, etcétera. Los radicales hidrocarbonados que tienen una mezcla de enlaces dobles y enlaces triples, tales como 2-penten-4-
20 inilo, están agrupados en forma de alquinilos en la presente memoria. Alquenilo incluye cicloalquenilo. Están incluidas las formas *cis* y *trans* o (E) y (Z) en la invención. "Alquenilo" puede estar sustituido con una o más sustituciones incluyendo, pero no limitadas a,
25 cianoalquenilo, y tioalquenilo.

 El término "alquinilo" incluye los radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada sustituidos opcionalmente anteriores con al menos un enlace triple
30 carbono-carbono (sp). Los alquinilos incluyen etinilo, propinilos, butinilos, y pentinilos. Los radicales hidrocarbonados que tienen una mezcla de enlaces dobles y enlaces triples, tales como 2-penten-4-inilo, están agrupados en forma de alquinilos en la presente memoria.
35 Alquinilo no incluye cicloalquinilo.

El término "Ac" según se utiliza en la presente memoria, utilizado solo o como parte de un grupo sustituyente, significa acetilo ($\text{CH}_3\text{CO}-$). El término "acilo" según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un sustituyente que tiene un grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) y uno o más grupos alquilo o alquilenos. Por ejemplo, acilo $\text{C}_2\text{-C}_4$ incluye sin limitación, acetilo, $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})-\text{CH}_2-$, y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})-$.

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

Los términos "arilo" o "Ar" según se utilizan en la presente memoria hacen referencia a un sistema anular aromático hidrocarbonado no sustituido o sustituido tal como fenilo y naftilo. Cuando el grupo Ar o arilo está sustituido, éste puede tener de uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ fluorado (por ejemplo, trifluorometilo), alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$ fluorado (por ejemplo, trifluorometoxi), halógeno, ciano, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilcarbonilo tal como acetilo, carboxilo, hidroxilo, amino, nitro, alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_4$ (es decir, $-\text{NH}-\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4$), dialquil($\text{C}_1\text{-C}_4$)amino (es decir, $-\text{N}[\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_4]_2$ donde los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes), o fenilo no sustituido, mono-, di- o tri-sustituido donde los sustituyentes en el fenilo se seleccionan independientemente entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ fluorado, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$ fluorado, halógeno, ciano, acetilo, carboxilo, hidroxilo, amino, nitro, alquilamino, dialquilamino o heteroarilo de cinco o seis miembros que tienen 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

El término "heteroarilo" según se utiliza en la

presente memoria representa un sistema anular aromático monocíclico o bicíclico de cinco o seis miembros no sustituido o sustituido, estable que consiste en átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S. El grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos de los grupos heteroarilo incluyen, pero no están limitados a, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzofuranoilo, benzopirazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, furanoilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolizininilo, indolinilo, indolilo, isobenzofuranoilo, isoindolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, purinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, quinolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiofenilo, o triazolilo. Cuando el grupo heteroarilo está sustituido, el grupo heteroarilo puede tener de uno a tres sustituyentes incluyendo, pero no están limitados a, alquilo C₁-C₈, halógeno, y arilo.

El término "heterociclilo" incluye los anillos no aromáticos sustituidos opcionalmente que tienen átomos de carbono y al menos un heteroátomo (O, S, N) o radical heteroátomo (SO₂CO, CONH, COO) en el anillo. Un heterociclilo puede ser saturado, parcialmente saturado, no aromático, o fusionado. Los ejemplos de heterociclilo incluyen ciclohexilimino, imidazolidinilo, imidazolinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, piridilo, piranilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, y tienilo.

A no ser que se indique lo contrario, heteroarilo y heterociclilo pueden tener una valencia que los conecte

al resto de la molécula a través de un átomo de carbono, tal como 3-furilo o 2-imidazolilo, o a través de una heteroátomo, tal como N-piperidilo o 1-pirazolilo. Preferiblemente un heterociclilo monocíclico tiene entre
5 5 y 7 átomos anulares, o entre 5 y 6 átomos anulares; pueden ser entre 1 y 5 heteroátomos o radicales heteroátomo en el anillo, y preferiblemente entre 1 y 3, o entre 1 y 2 heteroátomos o radicales heteroátomo.

10 Heterociclilo y heteroarilo también incluyen anillos fusionados, por ejemplo, bicíclicos, tales como aquellos fusionados opcionalmente con un anillo aromático de cinco o seis miembros carbocíclico o heterocíclico sustituido opcionalmente. Por ejemplo, "heteroarilo" incluye un
15 anillo heteroaromático de seis miembros sustituido opcionalmente que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno fusionados con un anillo aromático carbocíclico o heterocíclico de cinco o seis miembros sustituido opcionalmente. Dicho anillo aromático de cinco o seis
20 miembros heterocíclico fusionado con dicho anillo aromático de cinco o seis miembros puede contener 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno donde éste es un anillo de seis miembros, o 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre donde éste es un anillo de
25 cinco miembros.

Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una localización concreta en una molécula sea independiente de su definición en otra
30 parte en esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de esta invención pueden ser seleccionados por un experto normal en la técnica para proporcionar compuestos que son clínicamente estables y que se pueden sintetizar
35 fácilmente mediante mecanismos conocidos en la técnica

así como mediante los métodos representados en la presente memoria.

Cuando se combinan radicales químicos, tal como en
5 etoximetilo o feniletilo, el término se describe en la dirección de la periferia al 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 conectado mediante $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ al resto de la molécula (y no un grupo fenilo conectado a
10 la molécula con un grupo CH_3CH_2 como sustituyente en el fenilo). Cuando se utilizan paréntesis, estos indican una substitución periférica.

Según se utiliza en la presente memoria, se pretende
15 que el término "composición" abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificada, así como cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades
20 especificadas.

Los compuestos de la invención se describen adicionalmente en la sección siguiente.

25 **B. Compuestos**

La presente invención caracteriza composiciones que contienen y métodos que utilizan los compuestos de Formula (I) descritos antes. A no ser que se especifique
30 lo contrario, en la Formula (I), cada hidrocarbilo (alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, etc) o heterocarbilo (heterociclilo, heteroarilo, radical heteroátomo tal como sulfonilo, amino, amido, etc.) puede estar sustituido o no
35 sustituido, por ejemplo, "alquilo" incluye alquilo

sustituido y no sustituido y "heterociclilo" y "arilo" y "alcoxi" etcétera, pueden estar también sustituidos o no sustituidos. Por ejemplo, cuando R₄ es "metilo o metoxi", a no ser que se indique lo contrario, estos términos

5 incluyen colectivamente incluyen: metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi, clorodifluorometilo, clorodifluorometoxi, diclorofluorometilo, y diclorofluorometoxi, etcétera.

10

Los ejemplos incluyen los compuestos donde: (a) X es S u O; (b) X es un enlace covalente; (c) X es O; (d) Y es O; (e) Y es S; (f) Z es O; (g) Z es CH o CH₂; (h) m es 1; (i) m es 2; (k) n es 1; (l) R₁ y R₂ se seleccionan

15 independientemente entre H, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, F, Cl, y Br; (m) R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre H, metilo, metoxi, F y Cl; (n) R₃ y R₄ se seleccionan independientemente entre H, halo, ciano, acetilo, alquilo C₁-C₂, y alcoxi C₁-C₂; (o) R₃ se

20 selecciona independientemente entre H, F, Cl, metilo, y metoxi; (p) R₄ se selecciona independientemente entre H, halo, ciano, alquilo C₁-C₂, y alcoxi C₁-C₂; (q) R₃ se selecciona independientemente entre H, halo, ciano, alquilo C₁-C₂, y alcoxi C₁-C₂, y R₄ se selecciona

25 independientemente entre F, Cl, metilo, y metoxi; (r) R₃ se selecciona entre metilo, metoxi, H, Cl, Br, I, OH, -CH(CF₃)₂, CF₃, -OCF₃, -N(CH₃)₂, -O-CH₂COOH, y -COCH₃, y R₄ se selecciona entre H, Cl, y metilo; (s) R₅ y R₆ forman juntos alquilidenilo C₁-C₉ o alquilidenilo C₃-C₉, o R₅, R₆ y el átomo de carbono al que están unidos forman juntos

30 cicloalquilo C₃-C₇; (t) R₅ y R₆ se seleccionan independientemente entre halo, fenilo, alquilo C₁-C₉, alcoxi C₁-C₈, alquenilo C₂-C₉, alquenil(C₂-C₉)oxi, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalcoxi C₃-C₇, cicloalquil(C₃-

35 C₇)alquilo C₁-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)alcoxi C₁-C₇,

cicloalquil(C₃-C₇)oxialquilo C₁-C₆, y cicloalquil(C₃-C₇)alcoxi C₁-C₇; (u) R₃ se selecciona entre H, F, Cl, metilo, y metoxi, y R₄ se selecciona entre F, Cl, acetilo, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi; (v) R₁ se selecciona entre H, CF₃, metilo, Cl, y metoxi, y R₂ se selecciona entre H, Cl, y metilo; (w) X es O e Y es O; (x) Z es O e Y es O; (y) R₁ se selecciona entre H, CF₃, metilo, Cl, y metoxi, R₂ se selecciona entre H, Cl, y metilo, R₃ se selecciona entre H, F, Cl, metilo, y metoxi, y R₄ se selecciona entre F, Cl, metilo, y metoxi; (z) X es O, Y es O, R₃ se selecciona entre H, F, Cl, metilo, y metoxi, y R₄ se selecciona entre F, Cl, metilo, y metoxi; (z2) Z es O, Y es O, R₃ se selecciona entre H, F, Cl, metilo, y metoxi, y R₄ se selecciona entre F, Cl, metilo, y metoxi; (aa) R₁ se selecciona entre H, CF₃, metilo, Cl, y metoxi, R₂ se selecciona entre H, Cl, y metilo, R₃ se selecciona entre H, F, Cl, metilo, y metoxi, R₄ se selecciona entre F, Cl, metilo, y metoxi, y R₅ y R₆ forman juntos alquilidenilo C₁-C₉ o alquilidenilo C₃-C₉, o R₅, R₆ y el átomo de carbono al que están unidos forman juntos cicloalquilo C₃-C₇; (bb) X es O, Y es O, Z es O, R₁ se selecciona entre H, CF₃, metilo, Cl, y metoxi, R₂ se selecciona entre H, Cl, y metilo, R₃ se selecciona entre H, F, Cl, metilo, y metoxi, R₄ se selecciona entre F, Cl, metilo, y metoxi, y R₅ y R₆ se seleccionan independientemente entre halo, fenilo, alquilo C₁-C₉, alcoxi C₁-C₈, alquenilo C₂-C₉, alquenil(C₂-C₉)oxi, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalcoxi C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)alcoxi C₁-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)oxialquilo C₁-C₆, y cicloalquil(C₃-C₇)oxialcoxi C₁-C₇; (cc) X es O, Y es O, Z es O, R₁ se selecciona entre H, CF₃, metilo, Cl, y metoxi, R₂ se selecciona entre H, Cl, y metilo, R₃ se selecciona entre H, F, Cl, metilo, y metoxi, y R₄ se

selecciona entre F, Cl, metilo, y metoxi; (dd) X es O, Y es O, Z es O, R₁ se selecciona entre H, CF₃, metilo, Cl, y metoxi, R₂ se selecciona entre H, Cl, y metilo, R₃ se selecciona entre H, F, Cl, metilo, y metoxi, R₄ se selecciona entre F, Cl, metilo, y metoxi, y R₅ y R₆ forman juntos alquilidenilo C₁-C₉ o alquilidenilo C₃-C₉, o R₅, R₆ y el átomo de carbono al que están unidos forman juntos cicloalquilo C₃-C₇; (ee) X es O, Y es O, Z es O, R₁ se selecciona entre H, CF₃, metilo, Cl, y metoxi, R₂ se selecciona entre H, Cl, y metilo, R₃ se selecciona entre H, F, Cl, metilo, y metoxi, R₄ se selecciona entre F, Cl, metilo, y metoxi, y R₅ y R₆ se seleccionan independientemente entre halo, fenilo, alquilo C₁-C₉, alcoxi C₁-C₈, alquenilo C₂-C₉, alquenil(C₂-C₉)oxi, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalcoxi C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)alcoxi C₁-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)oxialquilo C₁-C₆, y cicloalquil(C₃-C₇)oxialcoxi C₁-C₇; (ff) X es O, Y es O o S, Z es O, R₁ se selecciona entre H, CF₃, metilo, Cl, y metoxi, R₂ se selecciona entre H, Cl, y metilo, R₃ se selecciona entre H, F, Cl, metilo, y metoxi, R₄ se selecciona entre F, Cl, metilo, y metoxi, m es 1, y n es 1; (gg) X es O, Y es O o S, Z es O, R₁ se selecciona entre H, CF₃, metilo, Cl, y metoxi, R₂ se selecciona entre H, Cl, y metilo, R₃ se selecciona entre H, F, Cl, metilo, y metoxi, R₄ se selecciona entre F, Cl, metilo, y metoxi, m es 1, n es 1, y R₅ y R₆ se seleccionan independientemente entre halo, fenilo, alquilo C₁-C₉, alcoxi C₁-C₈, alquenilo C₂-C₉, alquenil(C₂-C₉)oxi, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalcoxi C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)alcoxi C₁-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)oxialquilo C₁-C₆, y cicloalquil(C₃-C₇)oxialcoxi C₁-C₇; o combinaciones de los anteriores.

Los compuestos de la presente invención se pueden

seleccionar adicionalmente entre:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

35 Ácido {4-[2,2-difluoro-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-

propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}acético;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ácido {4-[2-hidroxil-2-(4-trifluorometil-
25 fenoximetil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}acético;

Ácido {4-[2-(4-terc-butil-fenoximetil)-
alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}acético;

Ácido {4-[2-(4-isopropil-fenoximetil)-alilsulfanil]-
30 2-metil-fenoxi}acético;

Ácido {2-cloro-4-[2-(3,4-dicloro-fenoximetil)-
alilsulfanil]-fenoxi}acético;

Ácido {2-cloro-4-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-
alilsulfanil]-fenoxi}acético;

Ácido {4-[2,2-dimetil-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-

propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}acético;

Ácido {2-cloro-4-[2,2-dimetil-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-fenoxi}acético;

5 Ácido {2-cloro-4-[1-(4-trifluorometil-fenoximetil)-ciclopropilmetilsulfanil]-fenoxi}acético;

Ácido {3-cloro-4-[2,2-dimetil-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-fenil}acético;

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

10 Ácido {3-cloro-4-[2,2-dimetil-3-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-propilsulfanil]-fenil}acético; y

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

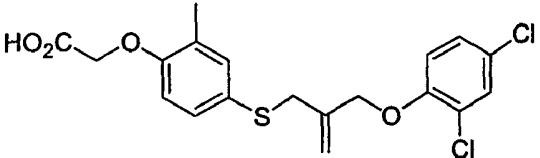
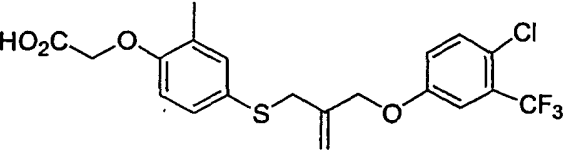
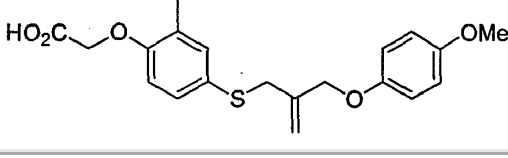
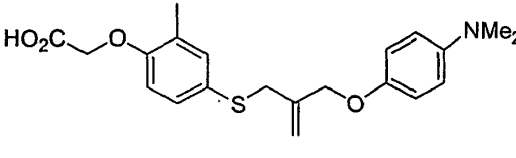
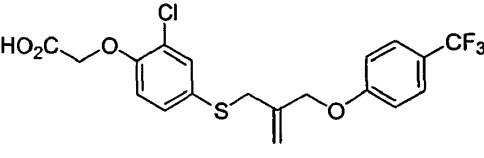
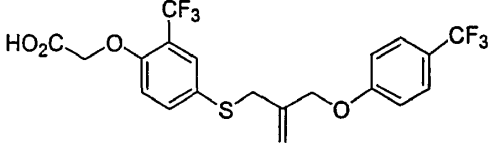
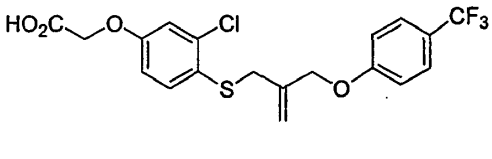
15 Adicionalmente, el siguiente es un compuesto de la presente invención: ácido [2-metil-4-[[2-[[4-(trifluorometil)fenoxi]metil]-2-propenil]tio]fenoxi]-acético.

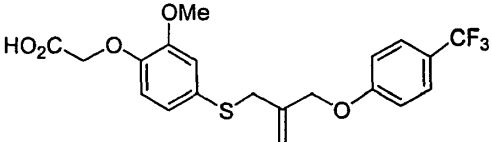
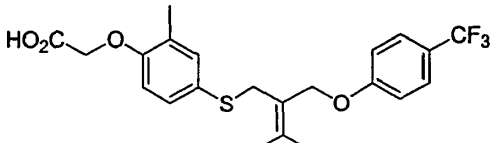
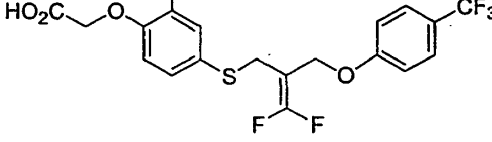
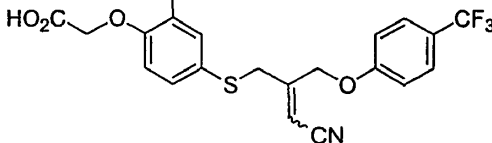
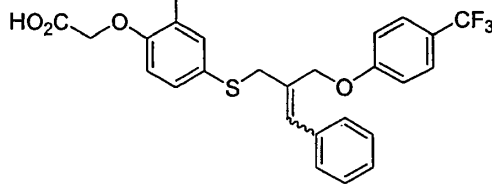
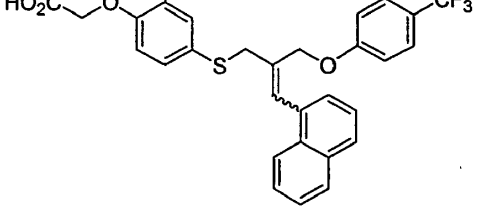
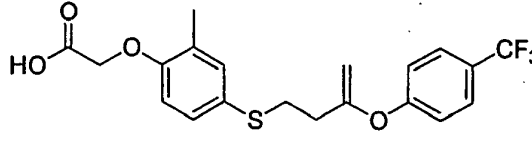
20 La presente invención también proporciona composiciones que contienen y métodos que utilizan compuestos de Formula (I). En particular, la presente invención proporciona composiciones que contienen y métodos que utilizan compuestos de Formula (I) como se ha
25 ilustrado antes.

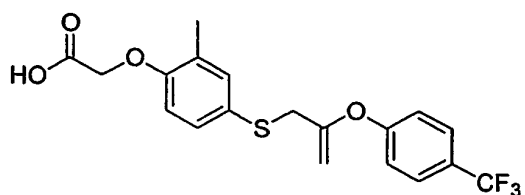
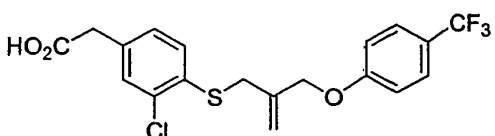
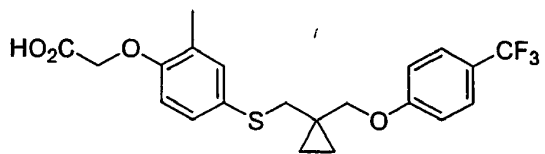
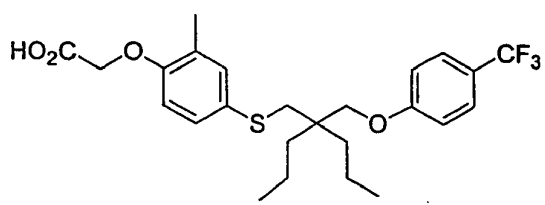
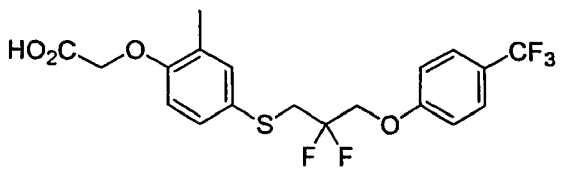
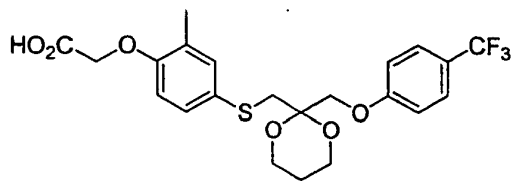
Los ejemplos de los compuestos preferidos incluyen los descritos en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1

Número de Compuesto	Estructura
1	<chem>COCC(=O)Oc1ccc(cc1)SCC(=C)COCc2ccc(cc2)C(F)(F)F</chem>
2	<chem>COCC(=O)Oc1ccc(cc1)SCC(=C)CCOCc2ccc(cc2)C(F)(F)F</chem>
3	<chem>COCC(=O)Oc1ccc(cc1)SCC(=C)COCc2ccc(cc2)</chem>
4	<chem>OC(=O)CCOCc1ccc(cc1)SCC(=C)COCc2ccc(cc2)OC(F)(F)F</chem>
5	<chem>COCC(=O)Oc1ccc(cc1)SCC(=C)COCc2ccc(cc2)Cl</chem>
6	<chem>COCC(=O)Oc1ccc(cc1)SCC(=C)COCc2cc(Cl)c(Cl)cc2</chem>

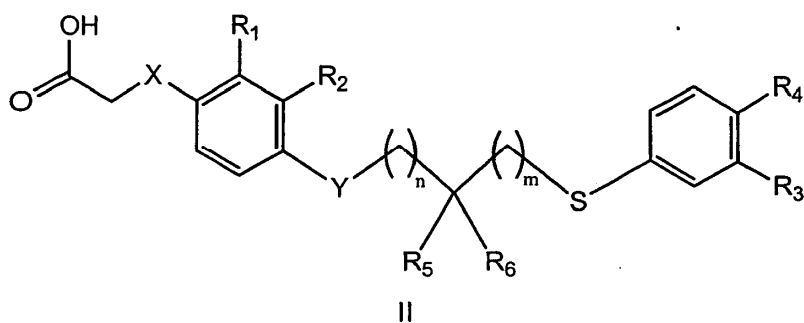
Número de Compuesto	Estructura
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

Número de Compuesto	Estructura
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	

Número de Compuesto	Estructura
21	
22	
23	
24	
25	
26	

Número de Compuesto	Estructura
27	
28	
29	

La presente invención también caracteriza compuestos de Formula (II):



5

donde

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

Y es S u O;

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo, y NR_aR_b donde R_a y R_b son independientemente H o alquilo C₁-C₃;

10

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente entre H, halo, ciano, alquilo C₁-C₅, hidroxilo, acilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, y

NR_cR_d donde R_c y R_d son independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, siempre que R_3 y R_4 no sean ambos H;

R_5 y R_6 se seleccionan independientemente entre halo, fenilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_9$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_9$, alquenil($\text{C}_2\text{-C}_9$)oxi, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, cicloalcoxi $\text{C}_3\text{-C}_7$, cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$, cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_7$, cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)oxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, y cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_7$)oxialcoxi $\text{C}_1\text{-C}_7$, o

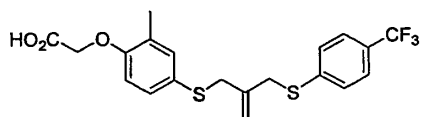
R_5 y R_6 forman juntos alquilidenilo $\text{C}_1\text{-C}_9$ o alquilidenilo $\text{C}_3\text{-C}_9$; o R_5 , R_6 y el átomo de carbono al que están unidos forman juntos cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$ o 5 o 6 miembros heterociclilo;

n es 0, 1 o 2; y

m es 0, 1 o 2;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

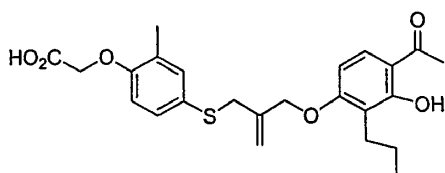


RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,64 (s ancho, 1 H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,33 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 7,12 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1 H), 6,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,98 (s, 1 H), 4,87 (s, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 2,21 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 451 ($\text{M}+\text{Na}^+$); (CE_{50} PPAR delta: 80,45, 38 nM).

Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, estos puede existir por lo tanto en forma de enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente en forma de diastereómeros. Se debe

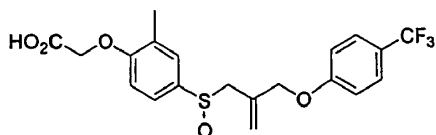
entender que todos estos isómeros y sus mezclas están abarcados en el alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como formas polimorfas y se pretende que como tales estén incluidas en la presente invención. Por añadidura, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y también se pretende que tales solvatos estén incluidos en el alcance de esta invención.

Los siguientes son otros compuestos de interés:



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

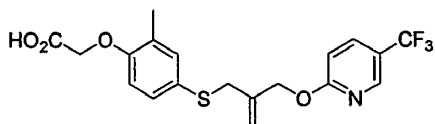
RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,42 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 4,99 (s, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 2,63 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 1,52 (m, 2 H), 0,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 467 ($M+Na^+$); (CE_{50} PPAR delta: 13, 18 nM);



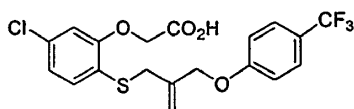
ácido [2-metil-4-[[2-[[4-(trifluorometil)fenoxi]metil]-2-propenil]sulfinil]fenoxi]-acético

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (m, 3 H), 7,35 (s, 1 H), 6,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 5,44 (s, 1H), 5,20 (s, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 4,52 (d, $J =$

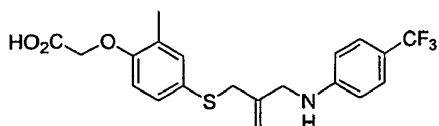
12,7 Hz, 1 H), 4,42 (d, $J = 12,7$ Hz, 1 H), 3,77 (d, $J = 12,9$ Hz, 1 H), 3,64 (d, $J = 12,9$ Hz, 1 H), 2,28 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 427 ($M-H^+$); (CE_{50} PPAR delta: >3000 nM);



5 ácido [2-metil-4-[[2-[[[5-(trifluorometil)-2-piridinil]oxi]metil]-2-propenil]tio]fenoxi]-acético
RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (s, 1 H), 7,67 (dd, $J = 2,6, 9,6$ Hz, 1 H), 7,18 (m, 2 H), 6,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,65 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 4,82 (s, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 4,70 (s, 2 H), 4,66 (s, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 2,25 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 414 ($M+H^+$). Anál. Calculado para $C_{21}H_{22}F_3NO_4S + 0,4 H_2O$: C, 54,26; H, 4,51; N, 3,33. Encontrado: C, 54,12; H, 4,28; N, 3,56; (CE_{50} PPAR delta: >3000 nM);



20 ácido [5-cloro-2-[[2-[[[4-(trifluorometil)fenoxi]metil]-2-propenil]tio]fenoxi]-acético
RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,78 (s ancho, 1 H), 7,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,95-6,91 (m, 3 H), 6,76 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 5,13 (s, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,63 (s, 2 H), 3,67 (s, 2 H); MS (ES) m/z : 455 ($M+Na^+$). Anál. Calculado para $C_{19}H_{16}ClF_3O_4S$: C, 52,72; H, 3,73. Encontrado: C, 52,53; H, 3,52; (CE_{50} PPAR delta: >3000 nM); y



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

RMN H^1 (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,29 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 7,19 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1 H), 6,72 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,60 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 4,94 (s, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 3,49 (s, 2 H), 2,21 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 412 ($M+H^+$); (CE_{50} PPAR delta: >500 nM).

La invención proporciona los compuestos descritos y las formas farmacéuticamente aceptables, íntimamente relacionadas de los compuestos descritos, tales como las sales, los ésteres, las amidas, los hidratos o sus formas solvatadas; las formas enmascaradas o protegidas; y las mezclas racémicas, o las formas enantioméricamente u ópticamente puras.

Las sales, ésteres, y amidas farmacéuticamente aceptables incluyen sales carboxilato (por ejemplo, alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocíclico no aromático) sales de adición de aminoácidos, ésteres, y amidas que son con una razón beneficio/riesgo razonable, farmacológicamente eficaces y adecuadas para el contacto con los tejidos de los pacientes sin toxicidad, irritación, o respuesta alérgica indebidas. Las sales representativas incluyen hidrobromuro, hidrocloreuro, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactiobionato, y laurilsulfonato. Estas pueden incluir cationes de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos tales como sodio, potasio, calcio, y magnesio, así como cationes amonio, amonio cuaternario, y amina no tóxicos tales como tetrametilamonio, metilamina, trimetilamina, y etilamina. Véase por ejemplo, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical

Salts," J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19. Las amidas farmacéuticamente aceptables representativas de la invención incluyen las derivadas de amoníaco, alquilaminas primarias C₁-C₆ y di(alquil C₁-C₆)aminas secundarias. Las aminas secundarias incluyen radicales anulares heterocíclicos o heteroaromáticos de 5 o 6 miembros que contienen al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente entre 1 y 2 heteroátomos adicionales. Las amidas preferidas están derivadas de amoníaco, alquilaminas primarias C₁-C₃, y di(alquil C₁-C₂)aminas. Los ésteres farmacéuticamente aceptables representativos de la invención incluyen ésteres alquílicos C₁-C₇, cicloalquílicos C₅-C₇, fenílicos y fenilalquílicos C₁-C₆. Los ésteres preferidos incluyen los ésteres metílicos.

La invención también incluye 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 intermedios. Los intermedios y procedimientos sintéticos descritos en la presente memoria, y sus modificaciones mínimas, también se encuentran dentro del alcance de la invención.

GRUPOS PROTECTORES DE HIDROXILO

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

Éteres Metílicos Sustituidos

Los ejemplos de los éteres metílicos sustituidos

incluyen metiloximetilo, metiltiommetilo, *t*-butiltiommetilo, (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, tetrahidropirani, 3-bromotetrahidropirani, tetrahidrotiopirani, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropirani, 4-metoxitetrahidrotiopirani, *S,S*-dioxido de 4-metoxitetrahidrotio-pirani, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahidrotiofuranoilo y 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofurano-2-ilo.

Éteres Etílicos Sustituidos

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

Éteres Bencílicos Sustituidos

Los ejemplos de los éteres bencílicos sustituidos incluyen *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, *p*-cianobencilo, *p*-fenilbencilo, 2- y 4-picolilo, *N*-oxido 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'-bromofenaciloxi)fenil-
 difenilmetilo, 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-
 5 (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-
 dioxido de benzisotiazolilo.

10 Éteres Silílicos

Los ejemplos de los éteres silílicos incluyen
 trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo,
 dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo,
 15 dimetilhexilsililo, *t*-butildimetilsililo, *t*-
 butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo,
 trifenilsililo, difenilmetilsililo, y *t*-
 butilmetoxifenilsililo.

20 Ésteres

Además de los éteres, el grupo hidroxilo puede estar
 protegido en forma de un éster. Los ejemplos de los
 ésteres incluyen formiato, benzoilformiato, acetato,
 25 cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato,
 trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato,
 fenoxiacetato, *p*-clorofenoxiacetato, *p*-*P*-fenilacetato, 3-
 fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-
 (etilenditio)pentanoato, pivaloato, adamantoato,
 30 crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, *p*-fenilbenzoato,
 2,4,6-trimetilbenzoato(mesitoato)

Carbonatos

35 Los ejemplos de los carbonatos incluyen 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, *p*-nitrobencilo, *S*-bencilo tiocarbonato, 4-etoxi-1-naftilo, y ditiocarbonato de metilo.

Escisión Asistida

Los ejemplos de la escisión asistida incluyen 2-yodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, *o*-(dibromometil)benzoato, 2-formilbencenosulfonato, carbonato de 2-(metiltiometoxi)etilo, 4-(metiltiometoxi)butirato, y 2-(metiltiometoximetil)benzoato.

Ésteres Diversos

Los ejemplos de los 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, N,N,N',N'-tetrametilfosforodiamidato de alquilo, N-fenilcarbamato, borato, dimetilfosfinotioilo, y 2,4-dinitrofenilsulfenato

Sulfonatos

Los ejemplos de los sulfonatos incluyen sulfato, metanosulfonato (mesilato), bencilsulfonato, y tosilato.

GRUPOS PROTECTORES DE AMINO

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

5 Los ejemplos de los carbamatos incluyen carbamatos de metilo y etilo, carbamatos de etilo sustituidos, carbamatos de escisión asistida, carbamatos de escisión fotolítica, derivados de tipo urea, y carbamatos diversos.

10

Carbamatos

Los ejemplos de los carbamatos de metilo y etilo incluyen metilo y etilo, 9-fluorenilmetilo, 9-(2-
15 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.

Etilo sustituido

20

Los ejemplos de los 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-
25 2,2,2-tricloroetilo, 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo, 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletilo, 2-(2'- y 4'-piridil)etilo, 2-(*N,N*-diciclohexilcarboxamido)etilo, *t*-butilo, 1-adamantilo, vinilo, alilo, 1-isopropilalilo, cinamilo, 4-nitrocina-
30 milo, 4-nitrocina- milo, 8-quinolilo, *N*-hidroxipiperidinilo, alquilditio, bencilo, *p*-metoxibencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-bromobencilo, *p*-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 4-metilsulfinilbencilo, 9-antrilm-
etilo y difenilm-
etilo.

35

Escisión Asistida

Los ejemplos de la escisión asistida incluyen 2-metiltioetilo, 2-metilsulfonietilo, 2-(*p*-toluenosulfonil)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-benzisoxazolilmetilo, y 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo.

Escisión Fotolítica

Los ejemplos de la escisión fotolítica incluyen *m*-nitrofenilo, 3,5-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo, y fenil(*o*-nitrofenil)metilo.

Derivados de Tipo Urea

Los ejemplos de los derivados de tipo urea incluyen el derivado de fenotiazinil-(10)-carbonilo, *N'*-*p*-toluenosulfonilaminocarbonilo, y *N'*-fenilamino-tiocarbonilo.

Carbamatos Diversos

Los ejemplos de los carbamatos diversos incluyen *t*-amilo, tiocarbamato de *S*-bencilo, *p*-cianobencilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, *p*-deciloxibencilo, diisopropilmetilo, 2,2-dimetoxicarbonilvinilo, *o*-(*N,N*-dimetilcarboxamido)-bencilo, 1,1-dimetil-3-(*N,N*-dimetilcarboxamido)propilo, 1,1-dimetilpropinilo, di(2-piridil)metilo, 2-furanoilmetilo, 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-piridil)etilo, fenilo, *p*-(fenilazo)bencilo, 2,4,6-tri-*t*-butilfenilo, 4-(trimetilamonio)bencilo, y 2,4,6-trimetilbencilo.

5

Los ejemplos de las amidas incluyen:

Amidas

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

15

Escisión Asistida

20 N-*o*-nitrofenilacetilo, N-*o*-nitrofenoxiacetilo, N-acetoacetilo, (N'-ditiobenciloxicarbonilamino)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*-
25 (benzoiloximetil)benzoilo, y 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona.

Derivados Imida Cíclicos

30 N-ftalimida, N-ditiasuccinoilo, N-2,3-difenilmaleoilo, N-2,5-dimetilpirrolilo, aducto de N-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano, 5-sustituido 1,3-dimetil-1,3,5-triazacicclohexan-2-ona, 5-sustituido 1,3-dibencil-1,3,5-triazacicclohexan-2-ona, y 1-sustituido
35 3,5-dinitro-4-piridonilo.

GRUPOS PROTECTORES DE NH ESPECIALES

Los ejemplos de los grupos protectores de NH especiales incluyen

5

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-picolilamina.

15

Derivados Imina

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

20

PROTECCIÓN PARA EL GRUPO CARBOXILO**Ésteres**

25

Los ejemplos de los ésteres incluyen formiato, benzoilformiato, acetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, fenoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, benzoato.

30

Ésteres Metílicos Sustituidos

Los ejemplos de los ésteres metílicos sustituidos incluyen 9-fluorenilmetilo, metoximetilo, metiltiometilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranoilo, metoxietoxi-

35

metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, fenacilo, *p*-bromofenacilo, α -metilfenacilo, *p*-metoxifenacilo, carboxamidometilo, y N-ftalimidometilo.

5 **Ésteres Etílicos Sustituídos en la Posición 2**

Los ejemplos de los ésteres etílicos sustituídos en la posición 2 incluyen 2,2,2-tricloroetilo, 2-haloetilo, ω -cloroalquilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-metiltioetilo, 10 1,3-ditianil-2-metilo, 2-(*p*-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(*p*-toluenosulfonil)etilo, 2-(2'-piridil)etilo, 2-(difenilfosfino)etilo, 1-metil-1-feniletilo, *t*-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alilo, 3-buten-1-ilo, 4-(trimetilsilil)-2-buten-1-ilo, cinamilo, α -metilcinamilo, 15 fenilo, *p*-(metilmercapto)fenilo y bencilo.

Ésteres Bencílicos Sustituídos

Los ejemplos de los ésteres bencílicos sustituídos incluyen 20 trifenilmetilo, 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, 25 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, piperonilo, 4-picolilo y *p*-P-bencilo.

Ésteres Silílicos

30 Los ejemplos de los ésteres silílicos incluyen trimetilsililo, trietilsililo, *t*-butildimetilsililo, *i*-propildimetilsililo, fenildimetilsililo y di-*t*-butilmetilsililo.

Ésteres Activados

Los ejemplos de los ésteres activados incluyen tioles.

5

Derivados Diversos

Los ejemplos de los derivados diversos oxazoles, 2-alquil-1,3-oxazolidinas, 4-alquil-5-oxo-1,3-oxazolidinas, 5-alquil-4-oxo-1,3-dioxolanos, ortoésteres, grupo fenilo y complejo de pentaaminocobalto(III).

10

Ésteres Estannílicos

Los ejemplos de los ésteres estannílicos incluyen trietilestannilo y tri-*n*-butilestannilo.

15

C. Síntesis

La invención proporciona métodos para elaborar los compuestos descritos de acuerdo con métodos de síntesis orgánica convencionales así como métodos de síntesis de matrices y combinatorios. Los Esquemas A a G describen las rutas sintéticas sugeridas. Utilizando estos Esquemas, las pautas de más abajo, y los ejemplos de los compuestos 1-28, un experto en la técnica puede desarrollar métodos análogos o similares para un compuesto dado que pertenecen a la invención. Estos métodos son representativos de los Esquemas sintéticos preferidos, pero no se deben considerar limitantes del alcance de la invención.

20

25

30

Un experto en la técnica advertirá que la síntesis de los compuestos de la presente invención se puede efectuar adquiriendo un intermedio o compuestos

35

intermedios protegidos descritos en cualquiera de los Esquemas descritos en la presente memoria. Un experto en la técnica advertirá adicionalmente que durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos en la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1991, Estos grupos protectores se pueden eliminar en cualquier fase posterior utilizando métodos conocidos en la técnica.

Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o los enantiómeros individuales se pueden preparar mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución. Los compuestos se pueden resolver, por ejemplo, en sus enantiómeros componentes mediante técnicas convencionales, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante formación de sales. El compuesto se puede resolver también mediante formación de ésteres o amidas diastereoméricos, seguido de separación cromatográfica y eliminación del agente auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos se pueden resolver utilizando una columna de HPLC quiral.

Los ejemplos de las rutas sintéticas descritas incluyen los Ejemplos 1 a 7. Se pueden elaborar compuestos análogos a los compuestos diana de estos ejemplos de acuerdo con rutas similares. Los compuestos

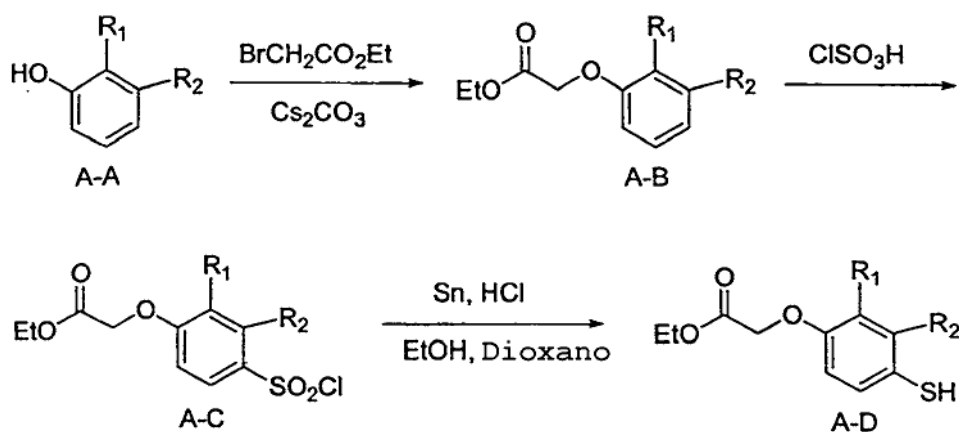
descritos son útiles en la investigación básica y como agentes farmacéuticos descritos en la sección siguiente.

Pautas Generales

5

Una síntesis preferida de Formula (I) se demuestra en los Esquemas A a G.

Esquema A. Síntesis de A-D



10

De acuerdo con el Esquema A, el fenol A-A, varios de los cuales son asequibles comercialmente (tal como 3-metilfenol, 2-etilfenol, 2-propilfenol, 2,3-dimetilfenol, 2-clorofenol, 2,3-diclorofenol, 2-bromofenol, y 2-aminofenol), es alquilado para formar el éster etílico de ácido fenoxiacético A-B con un éster de ácido haloacético adecuado tal como éster etílico de ácido bromoacético, en presencia de una base apropiada tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , o NaH , en un disolvente adecuado tal como CH_3CN o THF. La sulfonación del éster etílico de ácido fenoxiacético A-B con un agente sulfonante apropiado, tal como ácido clorosulfónico, ocurre selectivamente en posición para proporcionar éster etílico de ácido 4-clorosulfonilfenoxiacético A-C. La transformación del cloruro de sulfonilo A-C en el benzenotiol A-D se

15

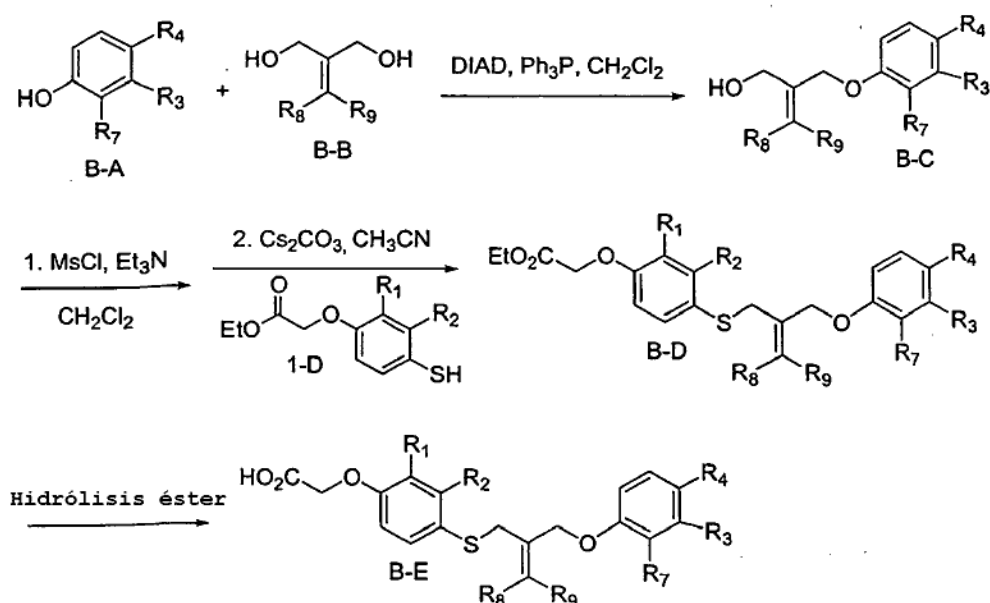
20

25

completa utilizando un metal como agente reductor, tal como estaño o cinc, en un medio ácido tal como etanol o dioxano.

5 En los Esquemas B, D, y E, R_8 y R_9 se pueden seleccionar entre, por ejemplo, H, alquilo C_1-C_8 , C_2-C_8 alquenilo, fenilo, halo, y ciano.

Esquema B



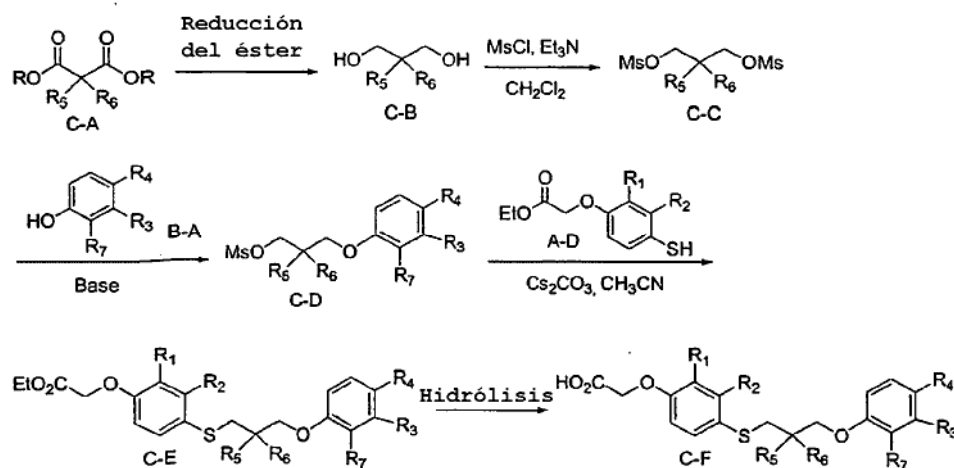
10 En el Esquema B, la reacción de Mitsunobu del 1,3-diol B-B con el fenol B-A proporciona el alcohol B-C empleando una triarilfosfina tal como trifenilfosfina, y un reactivo azodicarbonilado tal como azodicarboxilato de diisopropilo, en un disolvente adecuado tal como THF. El éster etílico de ácido fenoxiacético B-D se obtiene en dos etapas: (1) conversión del alcohol B-C en el mesilato en condiciones normales empleando cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en un disolvente apropiado tal como CH_2Cl_2 , y (2) alquilación del bencenotiol B-D, preparado de acuerdo con el Esquema A anterior, con el mesilato intermedio utilizando una base adecuada tal como

15

20

Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , o NaH , en un disolvente apropiado tal como CH_3CN o THF, en nitrógeno. En condiciones de saponificación convencionales el éster etílico de ácido fenoxiacético B-D se convierte en el ácido B-E en nitrógeno. Las condiciones de hidrólisis preferidas incluyen utilizar NaOH como base en un sistema disolvente alcohólico tal como agua-metanol, o utilizando LiOH como base en un sistema de agua-THF más suave.

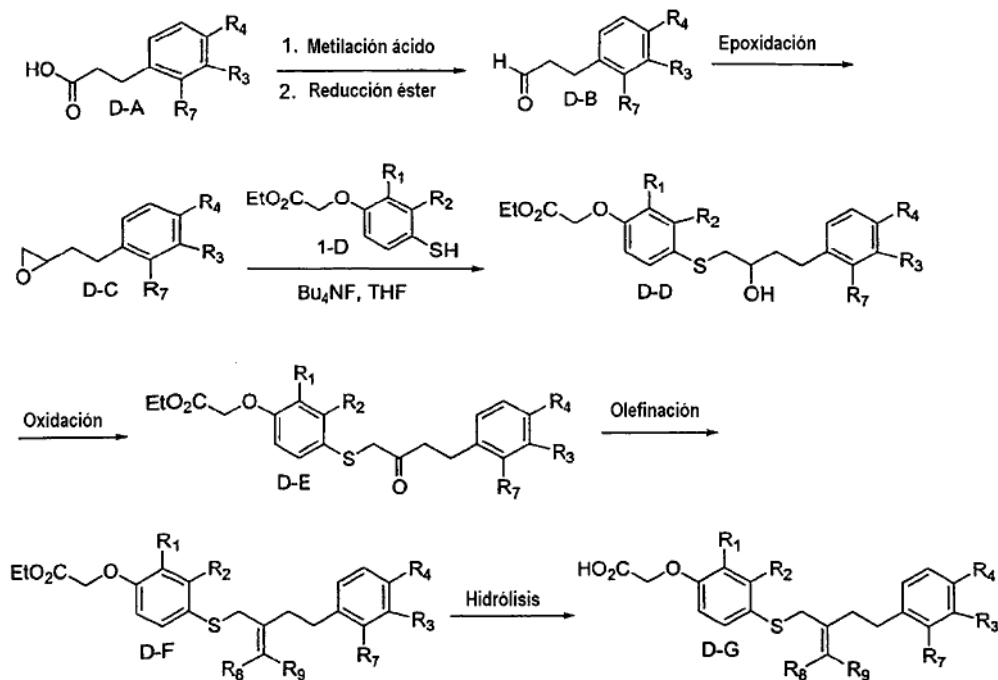
Esquema C



En el Esquema C, el malonato C-A sustituido con R₅ y R₆ se reduce al propano-1,3-diol C-B utilizando un agente reductor adecuado tal como hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutilaluminio. Después de convertir el propano-1,3-diol C-B en el dimesilato C-C utilizando cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en un disolvente apropiado tal como CH_2Cl_2 , C-C reacciona con el fenol B-A en presencia de una base adecuada tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , o NaH en un disolvente apropiado tal como CH_3CN o THF para producir el mesilato C-D. El éster etílico de ácido fenoxiacético C-E se obtiene mediante alquilación del bencenotiol A-D, preparado de acuerdo con el Esquema A anterior, con el mesilato C-D utilizando una base adecuada tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 o NaH en un

disolvente apropiado tal como CH_3CN o THF en nitrógeno. En condiciones de saponificación convencionales el éster etílico de ácido fenoxiacético C-E se convierte en el ácido C-F en nitrógeno. Las condiciones de hidrólisis preferidas incluyen la utilización de NaOH como base en un sistema disolvente alcohólico acuoso tal como agua-metanol, o la utilización de LiOH como base en un sistema de agua-THF más suave.

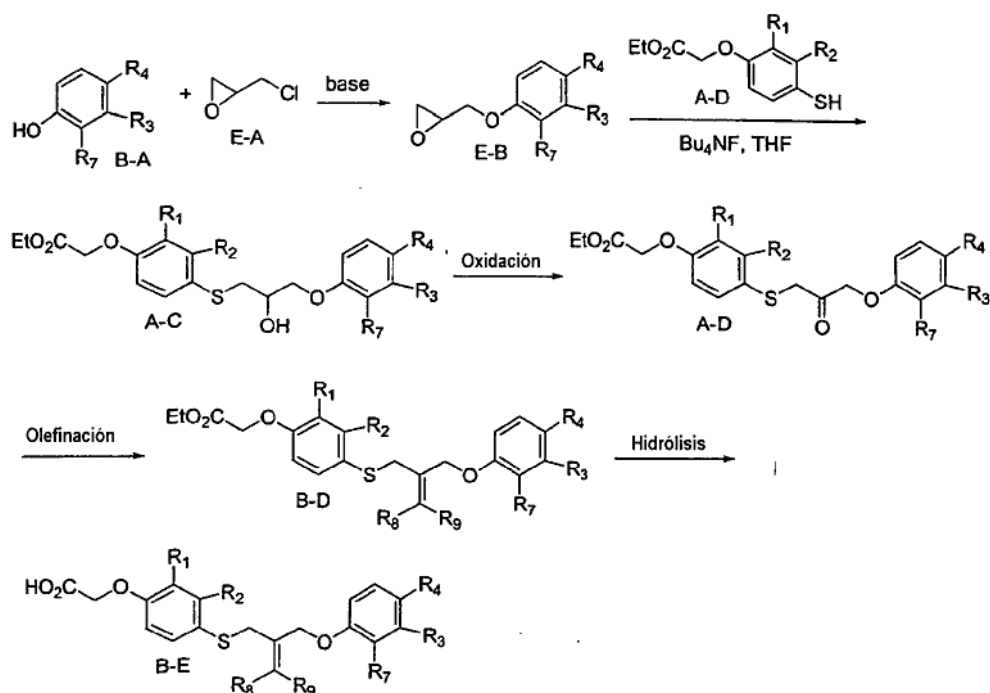
Esquema D



De acuerdo con el Esquema D, el aldehído D-B se podría preparar en dos etapas mediante metilación del ácido D-A utilizando (trimetilsilil)diazometano como agente de metilación seguido de reducción del éster metílico intermedio con un agente reductor adecuado tal como hidruro de diisobutilaluminio. El aldehído D-B se transforma en el epóxido D-C mediante reacción con metiluro de dimetilsulfonio, que se genera in-situ a partir de tratamiento de yoduro de trimetilsulfonio con

una base fuerte tal como anión DMSO. La apertura del anillo epoxídico de D-C con el bencenotiol A-D en presencia de una cantidad catalítica de fluoruro de tetrabutilamonio proporciona el D-D, que se oxida a la cetona D-E en condiciones de oxidación suaves utilizando anhídrido acético y dimetilsulfóxido. Se pueden llevar a cabo varios tipos de olefinación de la cetona D-E para proporcionar el alqueno D-F. Por ejemplo, la reacción de Wittig y la olefinación de D-E con reactivo Tebbe proporcionarán D-F. Finalmente, la saponificación del éster etílico D-F en condiciones normales producen el ácido D-G.

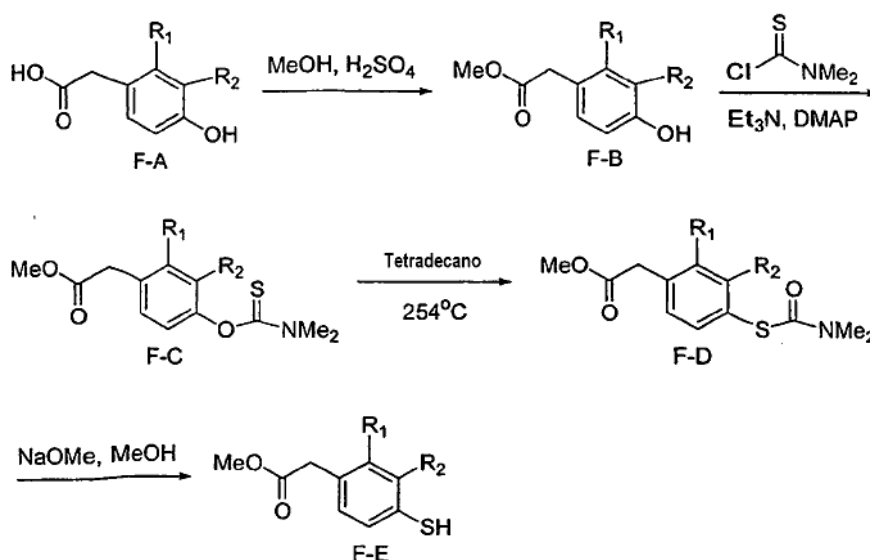
Esquema E



El Esquema E muestra otra ruta para preparar el ácido E-E como se demuestra en el Esquema B. En el Esquema E, el epóxido E-B se obtiene mediante tratamiento del fenol B-A con una base apropiada tal como carbonato de cesio seguido de alquilación con el 2-clorometiloxirano E-A. La apertura del anillo epoxídico de E-B con

el bencenotiol A-D, preparado en el Esquema A anterior, en presencia de una cantidad catalítica de fluoruro de tetrabutilamonio proporciona el alcohol E-C, que se oxida a la cetona E-D en condiciones de oxidación suaves utilizando anhídrido acético y dimetilsulfóxido. Se pueden llevar a cabo varios tipos de olefinación de la cetona E-D para proporcionar el alqueno B-D. Por ejemplo, la reacción de Wittig y la olefinación de E-D con reactivo Tebbe proporcionarán B-D. Finalmente, la saponificación del éster etílico B-D en condiciones normales proporciona el ácido B-E.

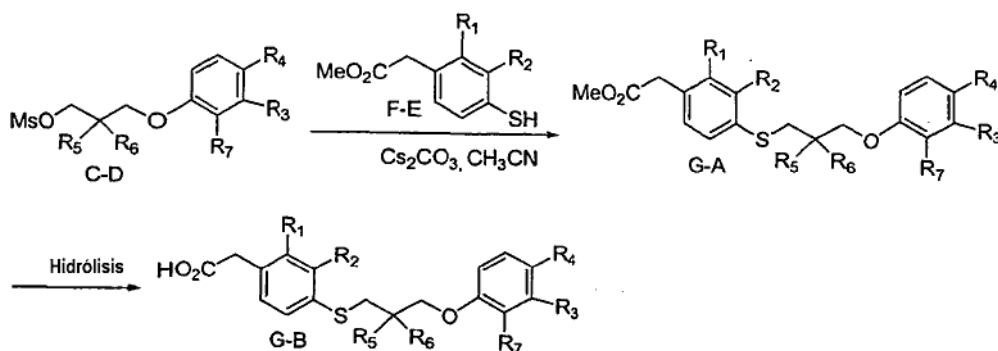
Esquema F. Síntesis de F-E



De acuerdo con el Esquema F, el ácido (4-hidroxifenil)acético F-A, una variedad de los cuales son asequibles comercialmente (tal como ácido 3-bromo-4-hidroxifenilacético, ácido 3-cloro-4-hidroxifenilacético, ácido 3-fluoro-4-hidroxifenilacético, ácido 4-hidroxi-3-metoxifenilacético, y ácido 4-hidroxi-3-nitrofenilacético), es metilado para formar el éster metílico de ácido (4-hidroxifenil)acético F-B en metanol en presencia de una cantidad catalítica de un ácido

adecuado tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico. El fenol F-B se convierte en el éster metílico de ácido (4-dimetiltiocarbamoiloxifenil)acético F-C mediante reacción con cloruro de dimetiltiocarbamoilo en presencia de algunas bases apropiadas tales como trietilamina y 4-(dimetilamino)piridina. A elevada temperatura, en el intervalo preferido de 250 a 300°C, F-C es reordenado al éster metílico de ácido (4-dimetilcarbamoilsulfanilfenil)acético F-D en un disolvente de alto punto de ebullición tal como tetradecano. Mediante tratamiento con una base adecuada tal como metóxido de sodio F-D se transforma en el éter metílico de ácido (4-mercaptofenil)acético F-E.

Esquema G

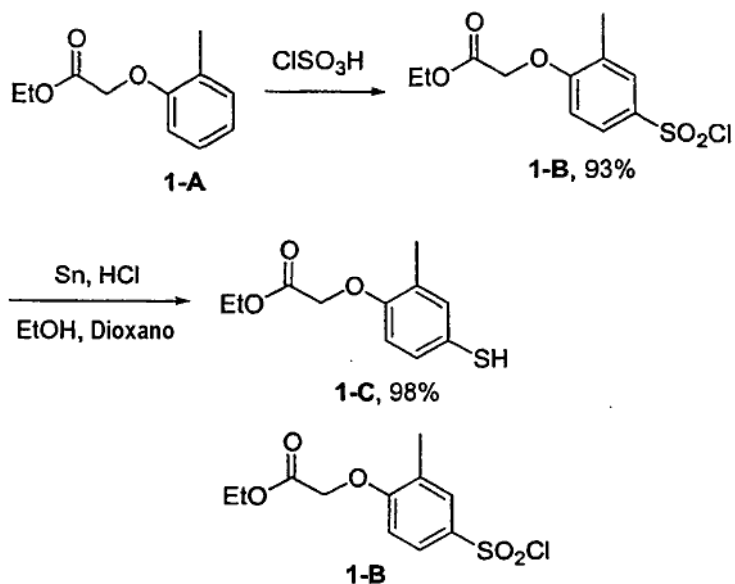


En el Esquema G, el éster metílico de ácido acético G-A se obtiene mediante alquilación de bencenotiol F-E, preparado de acuerdo con el Esquema F anterior, con el mesilato C-D utilizando una base adecuada tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , o NaH en un disolvente apropiado tal como CH_3CN o THF en nitrógeno. En condiciones de saponificación normales el éster metílico G-A se hidroliza al ácido G-B.

Ejemplos

Ejemplo I

Esquema 1

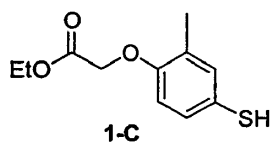


Éster etílico de ácido (4-clorosulfonil-2-metil-fenoxi)-acético

5

A un matraz que contenía ácido clorosulfónico (15,0 mL, 226 mmoles) a 4°C se le añadió (2-metilfenoxi)acetato de etilo **1-A** (10,0 g, 51,6 mmoles) lentamente. La mezcla se agitó a 4°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 2 h, y después se vertió agua helada. El sólido de color blanco precipitado se filtró, se lavó con agua, y se secó a vacío durante la noche para proporcionar 14,0 g (93%) de **1-B** en forma de un sólido de color blanco; RMN ^1H (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 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

15

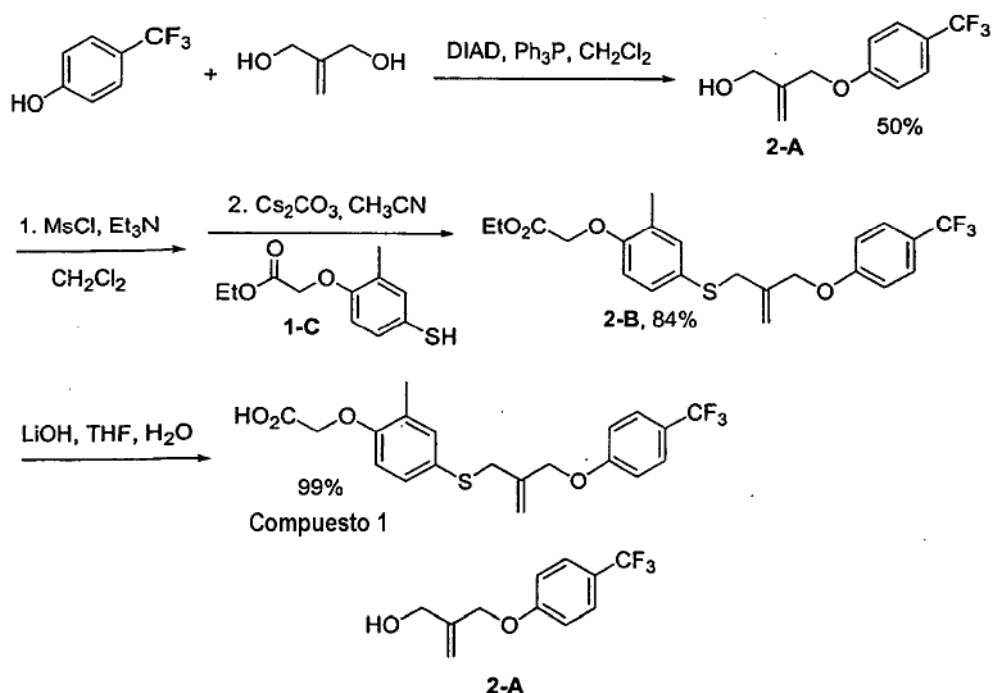


Éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)-acético

20

A una solución de **1-B** (4,70 g, 16,1 mmoles) en EtOH (20 mL) se le añadió una solución de HCl 4,0 M en dioxano (20 mL) seguido de polvo de estaño de malla 100 (9,80 g, 82,6 mmoles) en porciones. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h, se vertió en CH₂Cl₂/hielo (100 mL), y se filtró. El producto filtrado se separó, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron, y se concentraron para dar 3,56 g (98%) de **1-C** en forma de un aceite de color amarillo; RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 7,14-7,03 (m, 2 H), 6,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 4,25 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H).

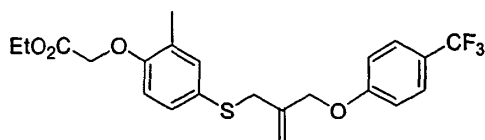
Esquema 2



2-(4-Trifluorometil-fenoximetil)-prop-2-en-ol

Una mezcla de 4-trifluorometilfenol (49,0 g, 302 mmoles), 2-metileno-1,3-propanodiol (40,0 g, 454 mmoles), y azodicarboxilato de diisopropilo (67,4 g, 333 mmoles) en CH₂Cl₂ (400 mL) a 0°C se cargó con una solución de

trifenilfosfina (87,2 g, 333 mmoles) en CH₂Cl₂ (400 mL) gota a gota. Después de agitar la mezcla a 0°C y después de dejar templando a temperatura ambiente durante la noche, el CH₂Cl₂ se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió Et₂O y hexano, y la mezcla se enfrió a 0°C. El sólido precipitado se filtró, y el producto filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/4) para dar 35,2 g (50%) de **2-A**; RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 6,99 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 5,33 (d, *J* = 0,9 Hz, 1 H), 5,29 (d, *J* = 0,9 Hz, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 4,27 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H).

**2-B**

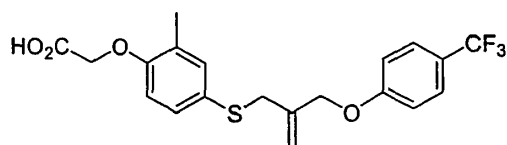
éster etílico de ácido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético

Procedimiento general 1 para la formación del tioéter:

A una solución de **2-A** (18,1 g, 78,2 mmoles) en CH₂Cl₂ (400 mL) a 0°C se le añadieron Et₃N (23,0 mL, 165 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (13,4 g, 117 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y temperatura ambiente durante la noche y se diluyó con NaHCO₃ saturado (100 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar 24,2 g del producto bruto.

Una mezcla del producto bruto anterior, éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metilfenoxi)acético **1-C** (21,2g, 93,8 mmoles), y Cs₂CO₃ (76,2 g, 234 mmoles) en CH₃CN (290 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Las

capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/10) para proporcionar 28,8 g (84%) de **2-B**; RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 7,16 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1 H), 6,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 5,13 (d, $J = 0,9$ Hz, 1 H), 4,98 (s, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 463 ($M+Na^+$).



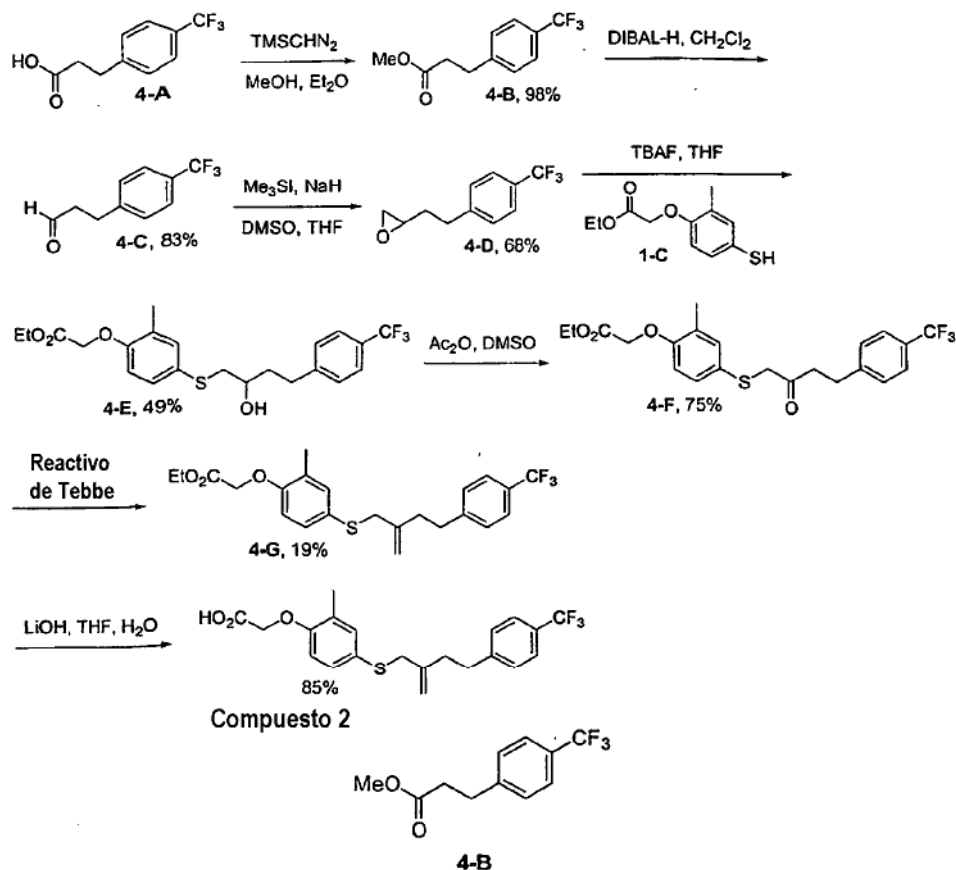
Compuesto 1
Ácido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético

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

A una solución de **2-B** (28,8 g, 65,5 mmoles) en THF (576 mL) a 0°C en N_2 se le añadió LiOH 1,0 M (131 mL, 131 mmoles). Después de agitar a 0°C durante 45 min y a temperatura ambiente durante 2,5 h, la mezcla se enfrió a 0°C, se aciduló con HCl 1 M, y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos se secaron, se concentraron, y se purificaron mediante cromatografía en columna para dar 26,7 g (99%) del Compuesto **1**; RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 7,17 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1 H), 6,95 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 5,14 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 4,99 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 4,65 (s, 4 H), 3,57 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 435 (M^+Na^+). Análisis calculado para $C_{20}H_{19}O_4F_3S \cdot 0,1H_2O$: C, 57,99; H, 4,67; S, 7,74; F, 13,76, encontrado: C, 58,06; H, 4,64; S, 7,46; F, 13,91.

Ejemplo II

Esquema 4

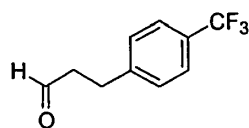


Éster metílico de ácido 3-(4-Trifluorometil-fenil)-propiónico

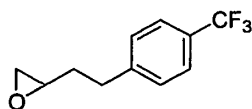
5

A una solución de **4-A** (1,00 g, 4,59 mmoles) en Et_2O (20 mL) y MeOH (10 mL) se le añadió (trimetilsilil)diazometano 1,0 M (9,16 mL, 9,16 mmoles) en hexano. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en Et_2O , se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera, se secó, y se concentró para dar 1,04 g (98%) de **4-B**; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,01 (t, $J = 7,7$ Hz, 2 H), 2,65 (t, $J = 7,7$ Hz, 2 H); MS (ES) m/z : 255 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

15

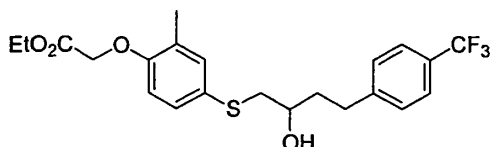
**4-C****3-(4-Trifluorometil-fenil)-propionaldehído**

A una solución de **4-B** (1,10 g, 4,74 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 mL) a -78°C se añadió hidruro de diisobutilaluminio 1,0 M (4,74 mL, 4,74 mmoles). La mezcla se agitó a -78°C durante 10 min y se sofocó con HCl al 10% en MeOH (5 mL). Después de templar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna para proporcionar 796 mg (83%) de **4-C**; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,82 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 7,54 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 3,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 2,82 (t, $J = 7,3$ Hz, 2 H).

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

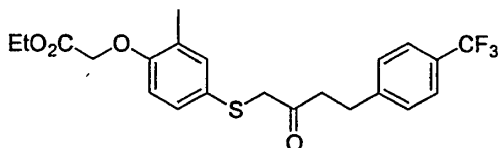
Una mezcla de NaH (52 mg, 1,3 mmol; 60% en aceite mineral) en DMSO (15 mL) se calentó a 70°C durante 30 min y se dejó enfriando a temperatura ambiente. Después de diluir con THF (10 mL), a la mezcla a 0°C se le añadió lentamente una solución de yoduro de trimetilsulfonio (306 mg, 1,50 mmoles) en DMSO (10 mL). Después de agitar durante 10 min a 0°C , se introdujo una solución de **4-C** (202 mg, 1,00 mmoles) en THF (10 mL). Se continuó agitando durante 1 h a 0°C y la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con Et_2O . Los extractos se secaron, se concentraron, y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/7) para proporcionar 147 mg (68%) de **4-**

D; RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 2,97-2,90 (m, 1 H), 2,88-2,78 (m, 2 H), 2,75 (m, 1 H), 2,47 (dd, $J = 4,9, 2,7$ Hz, 1 H), 1,98-1,73 (m, 2 H).

**4-E**

Éster etílico de ácido {4-[2-Hidroxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi)-acético

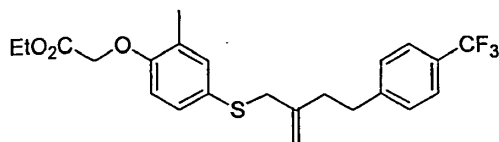
Una mezcla de **4-D** (251 mg, 1,16 mmoles), éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metilfenoxi)acético **1-C** (394 mg, 1,74 mmoles), y fluoruro de tetrabutylamonio (0,12 mL, 0,12 mmol; 1,0 M en THF) en THF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/5) para dar 250 mg (49%) de **4-E**; RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,23 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,18 (dd, $J = 8,4, 2,3$ Hz, 1 H), 6,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,63-3,55 (m, 1 H), 3,01 (dd, $J = 13,6, 3,4$ Hz, 1 H), 2,91-2,81 (m, 1 H), 2,79-2,66 (m, 2 H), 2,56 (s ancho, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 1,84-1,76 (m, 2 H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 465 ($M+Na^+$).

**4-F**

Éster etílico de ácido {2-Metil-4-[2-oxo-4-(4-trifluorometil-fenil)-butilsulfanil]-fenoxi)-acético

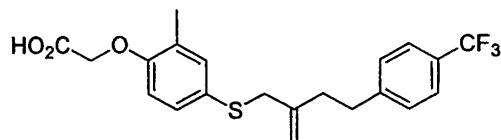
Una mezcla de **4-E** (370 mg, 0,837 mmoles) en Ac_2O (2,5 mL) y DMSO (4 mL) se agitó a temperatura ambiente

durante 24 h, se diluyó con agua, y se extrajo con Et₂O. Los extractos se secaron, se concentraron, y se purificaron mediante cromatografía en columna para dar 278 mg (75%) de **4-F**; RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,15 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 7,04 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1 H), 6,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 4,26 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 2,92 (s, 4 H), 2,23 (s, 3 H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 463 (M+Na⁺).

**4-G**

Éster etílico de ácido (2-Metil-4-{2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-alilsulfanil}-fenoxi)-acético

A una solución de **4-F** (53 mg, 0,12 mmoles) en THF (1 mL) a -78°C se le añadió lentamente reactivo de Tebbe 0,5 M (0,24 mL, 0,12 mmoles) en tolueno. La mezcla se templó gradualmente a 0°C, se agitó a la misma temperatura durante 4,5 h, se diluyó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/10) para dar 10 mg (19%) de **4-G**; RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,18 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 7,12 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 6,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 4,26 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,45 (s, 2 H), 2,82 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 2,50 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 461 (M+Na⁺).



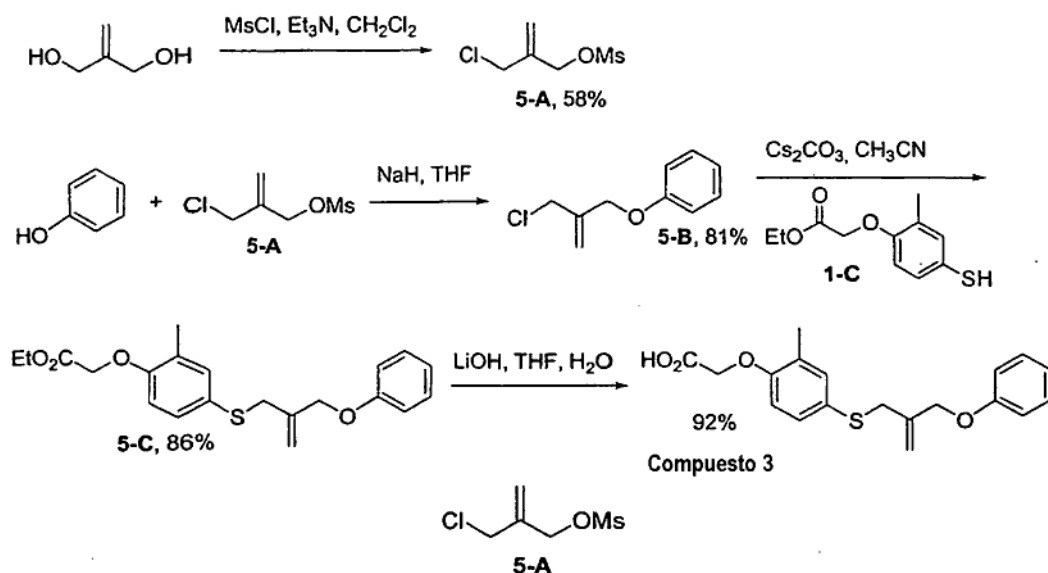
Compuesto 2

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

Siguiendo el procedimiento general 2 se produjo el **Compuesto 2** (85%); RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,25 (d, $J = 7,7$ Hz, 2 H), 7,11 (s, 1 H), 7,06 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 6,56 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,77 (s, 1 H), 3,41 (s, 2 H), 2,79 (t, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 2,47 (t, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 2,15 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 433 ($M+Na^+$).

15 Ejemplo III

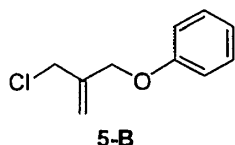
Esquema 5



Éster 2-clorometil-alílico de ácido metanosulfónico

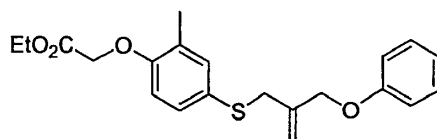
20 A una solución de 2-metilenopropano-1,3-diol (257 mg, 2,92 mmoles) en CH_2Cl_2 (4 mL) y CH_3CN (4 mL) a $0^\circ C$ se le añadieron Et_3N (1,76 mL, 12,6 mmoles) y cloruro de

metanosulfonilo (1,01 g, 8,79 mmoles). Después de agitar la mezcla a 0°C durante 2 h y después de dejar templando a temperatura ambiente durante la noche, se añadió NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron, y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/3) para dar 313 mg (58%) de **5-A**; RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 5,47 (s, 1 H), 5,42 (s, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 4,16 (s, 2 H), 3,06 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 207 (M+Na⁺).



(2-Clorometil-aliloxi)-benceno

A una suspensión de NaH (40 mg, 1,0 mmol; 60% en aceite mineral) en THF (2 mL) se le añadió una solución de fenol (94 mg, 1,0 mmoles) en THF (1 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, la mezcla se transfirió a una solución del éster 2-clorometilalílico de ácido metanosulfónico **5-A** (185 mg, 1,00 mmoles) en THF (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se calentó a 40°C durante la noche, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos se secaron, se concentraron, y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/9) para proporcionar 148 mg (81%) de **5-B**; RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30-7,27 (m, 2 H), 6,97-6,91 (m, 3 H), 5,35 (s, 1 H), 5,34 (s, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 4,16 (s, 2 H).

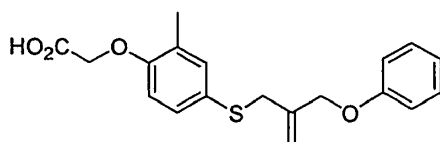
**5-C**

Éster etílico de ácido [2-Metil-4-(2-fenoximetil-alilsulfanil)-fenoxi]-acético

5

Procedimiento general 3 para la formación del tioéter:

Una mezcla de **5-B** (96 mg, 0,53 mmoles), éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metilfenoxi)acético **1-C** (145 mg, 0,642 mmoles), y Cs_2CO_3 (417 mg, 1,28 mmoles) en CH_3CN (3 mL) se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con Et_2O . Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/10) para proporcionar 168 mg (85%) de **5-C**; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,28-7,23 (m, 2 H), 7,20 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1 H), 6,95-6,89 (m, 3 H), 6,59 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,13 (s, 1 H), 4,95 (s, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 4,24 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 395 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

**Compuesto 3**

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

25

Siguiendo el procedimiento general 2 se produjo el **Compuesto 3** (86%); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,29-7,24 (m, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,97-6,89 (m, 3 H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 4,98 (s, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 3,58 (s, 2

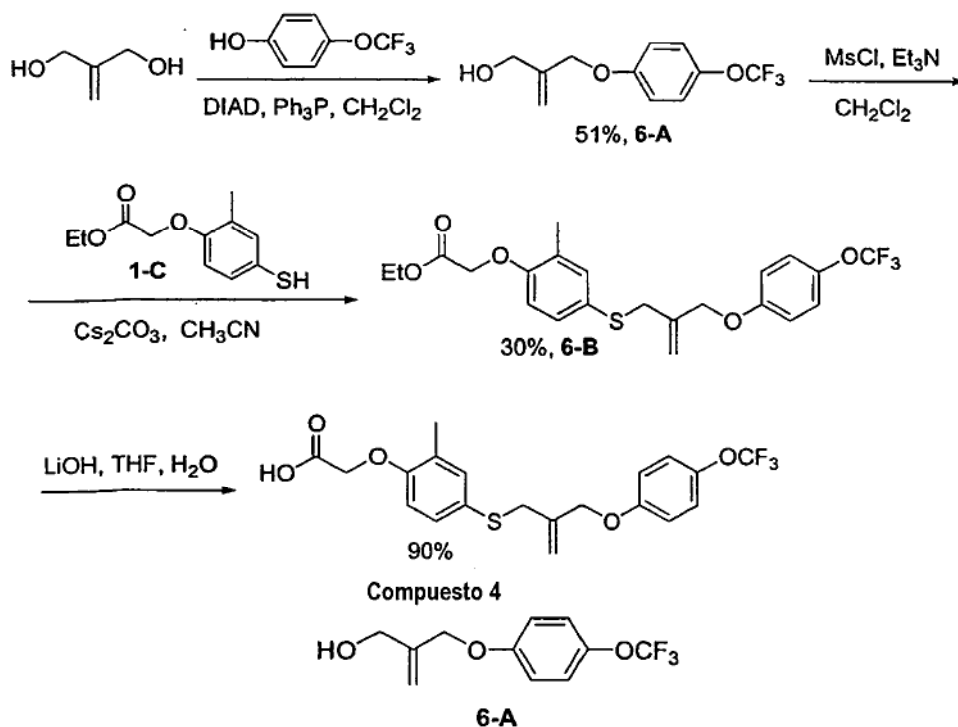
30

H), 2,23 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 367 (M+Na⁺).

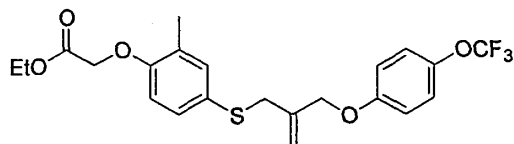
Ejemplo IV

5

Esquema 6

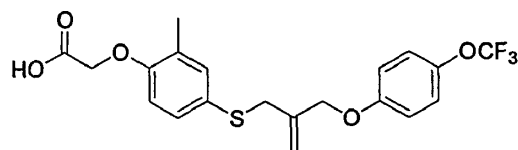


A una mezcla de 4-trifluorometoxifenol (2,37 g, 13,1
 10 mmoles), 2-metileno-propano-1,3-diol (1,73 g, 19,6
 mmoles), y azodicarboxilato de diisopropilo (3,96 g, 19,6
 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 mL) se añadió una solución de Ph₃P
 (5,13 g, 19,6 mmoles) en 50 mL de CH₂Cl₂ en 30 minutos.
 Después de agitar durante 5 horas, la mezcla se diluyó
 15 con Et₂O (100 mL), se lavó con NaOH 1 N, se secó, se
 concentró, y se sometió a cromatografía en columna para
 dar 1,7 g (51%) de 6-A; RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 7,13
 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 6,91 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 2 H),
 5,31 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 5,28 (d, J = 0,9 Hz, 1 H),
 20 4,59 (s, 2 H), 4,26 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 1,63 (t, J =
 6,1 Hz, 1 H).

**6-B**

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

5 Siguiendo el procedimiento general 1 se produjo el **6-B**; RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,21-7,11 (m, 4 H), 6,88 (dd, $J = 9,2, 2,3$ Hz, 2 H), 6,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,13 (d, $J = 1,1$ Hz, 1 H), 4,96 (d, $J = 0,7$ Hz, 1 H), 4,60 (s, 4 H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 10 2,24 (s, 3 H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 479 ($M+Na^+$).

**Compuesto 4**

15 **Ácido [2-metil-4-(2-p-toliloximetil-alilsulfanil)-fenoxi]-acético**

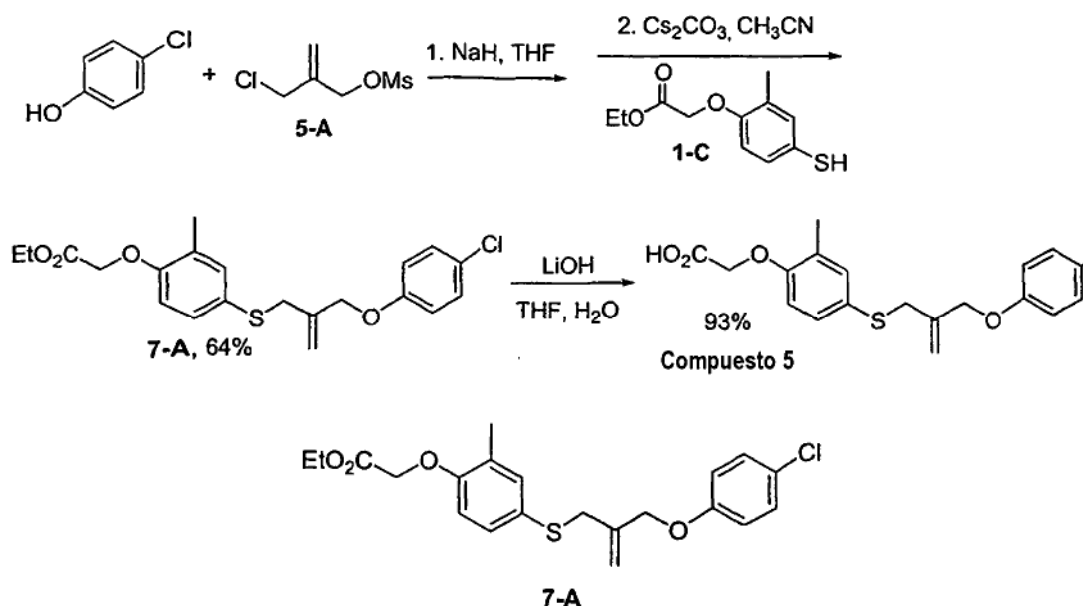
Siguiendo el procedimiento general 2 se produjo el **Compuesto 4**; RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,19-7,10 (m, 4 H), 6,88 (d, $J = 9,2$ Hz, 2 H), 6,62 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 20 5,13 (s, 1 H), 4,98 (s, 1 H), 4,59 (s, 4 H), 3,56 (s, 2 H), 2,21 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 428 ($M+H^+$); Anál. Calcd. para $C_{20}H_{19}F_3O_5S \cdot 0,2H_2O$: C, 55,60; H, 4,53. Encontrado: C, 55,61; H, 4,36,

25

Ejemplo V

30

Esquema 7

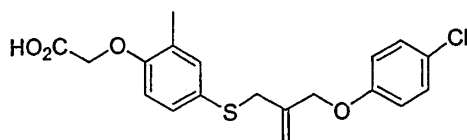


Éster etílico de ácido {4-[2-(4-Cloro-fenoxi-metil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

Procedimiento general 4 para la formación del éter y del tioéter:

A una suspensión de NaH (28 mg, 0,70 mmol; 60% en aceite mineral) en THF (1 mL) se le añadió una solución de 4-clorofenol (89 mg, 0,69 mmoles) en THF (1 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió una solución de éster 2-clorometilalílico de ácido metanosulfónico **5-A** (128 mg, 0,693 mmoles) en THF (1 mL), y la mezcla se calentó a 50°C durante la noche. A la mezcla se le añadieron sucesivamente éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metilfenoxi)acético **1-C** (204 mg, 0,901 mmoles), Cs₂CO₃ (450 mg, 1,38 mmoles), y CH₃CN (5 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se secó, se concentró, y se

sometió a cromatografía en columna (EtOAc/hexano) para proporcionar 180 mg (64%) de 7-A; RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 7,21-7,19 (m, 1 H), 7,15 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1 H), 6,82 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 6,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 5,11 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 4,95 (s, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 429 ($M+Na^+$).

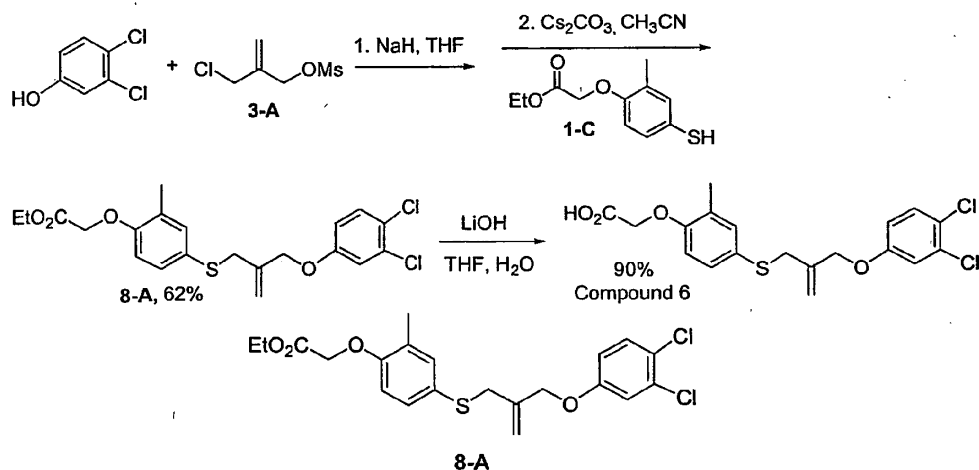


Compuesto 5

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

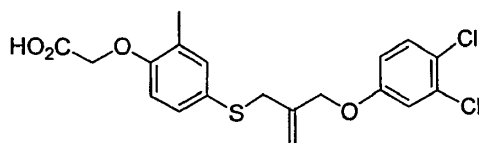
Siguiendo el procedimiento general 2 se produjo el **Compuesto 5** (93%); RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22-7,20 (m, 1 H), 7,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,82 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 6,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 5,12 (s, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 401 ($M+Na^+$).

Ejemplo VI



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

Siguiendo el procedimiento general 4 se produjo **8-A** (62%); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,28 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 7,20 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 7,15 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1 H), 6,99 (d, $J = 2,9$ Hz, 1 H), 6,74 (dd, $J = 8,9, 2,9$ Hz, 1 H), 6,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 5,09 (s, 1 H), 4,95 (s, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,53 (s, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 463 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



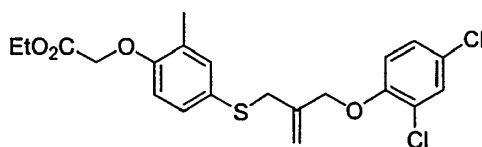
Compuesto 6

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

Siguiendo el procedimiento general 2 se produjo el **Compuesto 6** (90%); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,28 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,16 (dd, $J = 8,4, 1,9$ Hz, 1 H), 6,98 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 6,73 (dd, $J = 8,9, 2,9$ Hz, 1 H), 6,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 5,10 (s, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 3,54 (s, 2 H), 2,22

(s, 3 H); MS (ES) m/z: 435 (M+Na⁺).

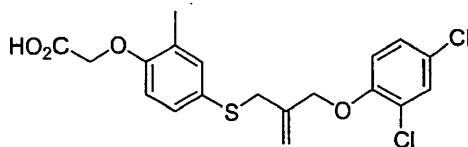
Ejemplo VII



9-A

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

Siguiendo el procedimiento general 4 se produjo el compuesto del título **9-A** (56%); RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 7,13 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1 H), 6,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 4,98 (s, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,59 (s, 2 H), 4,25 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 463 (M+Na⁺). Anál. Calculado para C₂₁H₂₂Cl₂O₄S: C, 57,15; H, 5,02. Encontrado: C, 57,52; H, 4,92,

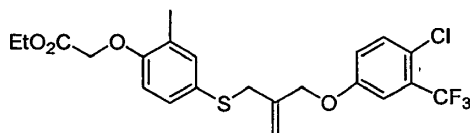


Compuesto 7

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

Siguiendo el procedimiento general 2 se produjo el **Compuesto 7** (91%); RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,18-7,12 (m, 2 H), 6,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 5,16 (s, 1 H), 5,01 (s, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 4,64 (s, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 435 (M+Na⁺).

Ejemplo VIII

**10-A**

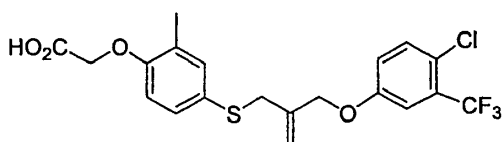
Éster etílico de ácido {4-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

5

Siguiendo el procedimiento general 4 se produjo el compuesto del título **10-A** (83%); RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,21 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,15 (dd, $J = 8,4$, 2,1 Hz, 1 H), 6,97 (dd, $J = 8,8$, 2,9 Hz, 1 H), 6,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 5,11 (s, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 497 ($M+Na^+$). Anál. Calculado para $C_{22}H_{22}ClF_3O_4S$: C, 55,64; H, 4,67. Encontrado: C, 55,76; H, 4,52.

10

15

**Compuesto 8**

Ácido {4-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxifenil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

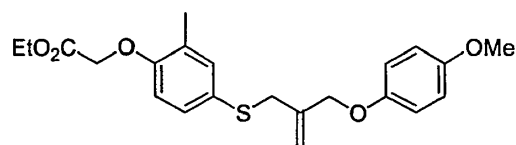
20

Siguiendo el procedimiento general 2 se produjo el **Compuesto 8** (86%); RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,16 (dd, $J = 8,5$, 2,1 Hz, 1 H), 6,96 (dd, $J = 8,8$, 3,0 Hz, 1 H), 6,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 5,12 (d, $J = 0,9$ Hz, 1 H), 4,99 (s, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 469 ($M+Na^+$).

25

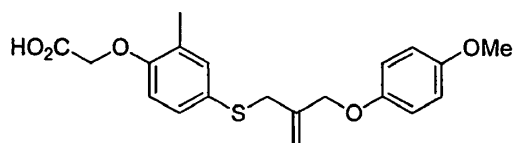
30

Ejemplo IX

**11-A**

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

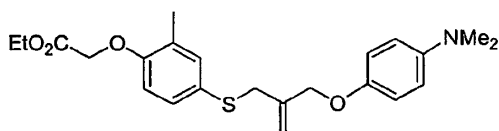
5 Siguiendo el procedimiento general 4 se produjo el
compuesto del título **11-A** (60%); RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$)
 δ 7,19 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 7,14 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1
H), 6,85 - 6,77 (m, 4 H), 6,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 5,11
(s, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,54 (s, 2 H), 4,23 (q, $J = 7,1$
10 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,55 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H),
1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 425 ($M+Na^+$).

**Compuesto 9**

15 **Ácido {4-[2-(4-metoxi-fenoximetil)-
alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético**

Siguiendo el procedimiento general 2 se produjo el
Compuesto 9 (90%); MS (ES) m/z: 397 ($M+Na^+$).

20 Ejemplo X

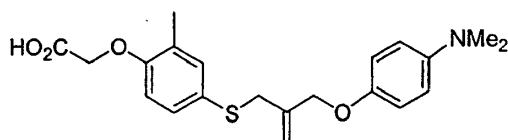
**12-A**

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

25 Siguiendo el procedimiento general 4 se produjo el
compuesto del título **12-A** (80%); RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$)
 δ 7,20 (s, 1 H), 7,16 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1 H), 6,73
(d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 6,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,85 (d,

$J = 9,1$ Hz, 2 H), 5,13 (d, $J = 1,1$ Hz, 1 H), 4,94 (s, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 2,87 (s, 6 H), 2,24 (s, 3 H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 416 ($M+Na^+$).

5



Compuesto 10

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

10

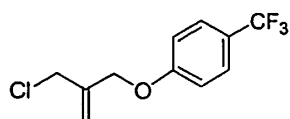
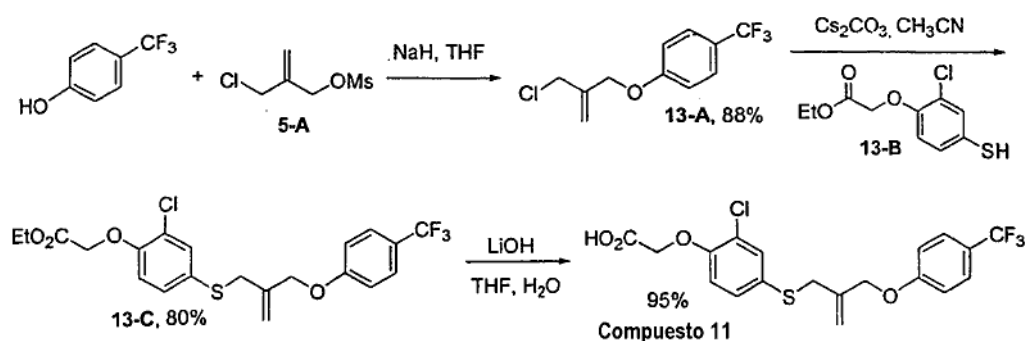
Siguiendo el procedimiento general 2 se produjo el **Compuesto 10** (85%); RMN H^1 (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ 7,17 (s, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,5$, 2,1 Hz, 1 H), 6,92 (d, $J = 9,1$ Hz, 2 H), 6,82 (d, $J = 9,2$ Hz, 2 H), 6,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 5,04 (d, $J = 1,3$ Hz, 1 H), 4,90 (s, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,54 (s, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 2,88 (s, 6 H), 2,18 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 388 ($M+H^+$).

15

Ejemplo XI

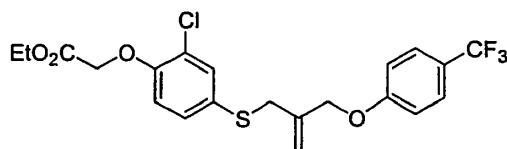
20

Esquema 13



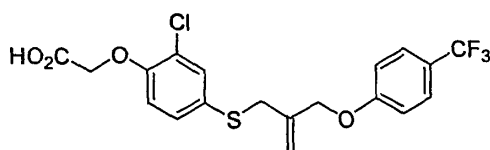
1-(2-Clorometil-aliloxi)-4-
trifluorometil-benceno

A una suspensión de NaH (60 mg, 1,5 mmol; 60% en aceite mineral) en THF (2 mL) se le añadió una solución de 4-trifluorometilfenol (162 mg, 1,00 mmoles) en THF (1 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, la mezcla se transfirió a una solución de éster 2-clorometilalílico de ácido metanosulfónico **5-A** (185 mg, 1,00 mmoles) en THF (3 mL) a 0°C. La mezcla se calentó a 60-70°C durante 3 h y a 40-50°C durante la noche, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos se secaron, se concentraron, y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/10) para proporcionar 221 mg (88%) de **13-A**; RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,00 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 5,42 (s, 1 H), 5,37 (s, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 4,19 (s, 2 H).

**13-C**

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

Remplazando éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)acético **1-C** por éster etílico de ácido (2-cloro-4-mercapto-fenoxi)acético **13-B** y siguiendo el procedimiento general 3 se produjo el **13-C** (80%); RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,43 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 7,20 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1 H), 6,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 6,73 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 5,17 (s, 1 H), 5,01 (s, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 4,65 (s, 2 H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 483 ($M+Na^+$).



Compuesto 11

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

5

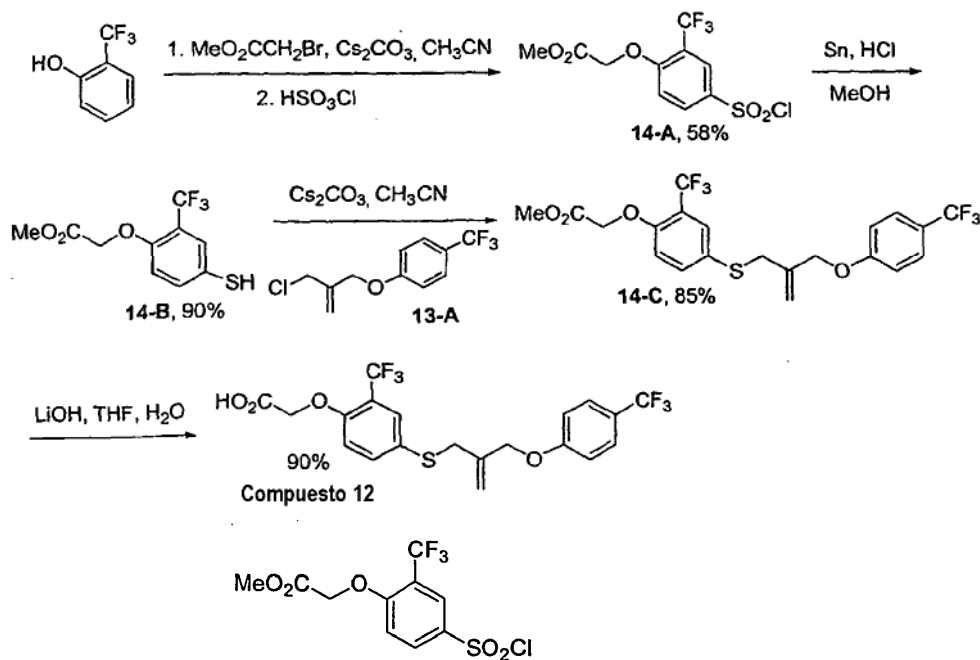
Seguendo el procedimiento general 2 se produjo el **Compuesto 11** (95%); RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,44 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,22 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 5,19 (s, 1 H), 5,04 (s, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,65 (s, 2 H), 3,61 (s, 2 H); MS (ES) m/z : 455 ($M+Na^+$). Anál. Calculado para $C_{19}H_{16}ClF_3O_4S$: C, 52,72; H, 3,72. Encontrado: C, 52,79; H, 3,59.

10

15

Ejemplo XII

Esquema 14

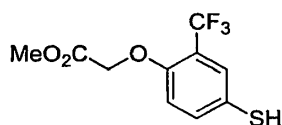


20

Éster metílico de ácido (4-clorosulfonil-
2-trifluorometil-fenoxi)-acético

Una mezcla de 2-trifluorometilfenol (4,66 g, 28,8 mmoles), éster metílico de ácido bromoacético (4,01 g, 26,2 mmoles), y Cs_2CO_3 (18,8 g, 57,6 mmoles) en CH_3CN (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se
 5 filtró, y se lavó con CH_3CN . El producto filtrado se concentró, el residuo se disolvió en Et_2O y se lavó con NaOH 1 N (x 3) y H_2O (x 2). La fase orgánica se secó y se concentró para dar 5,87 g (87%) del producto alquilado, éster metílico de ácido (2-trifluorometilfenoxi)acético.

A un matraz que contenía ácido clorosulfónico (5,93 g, 50,9 mmoles) a 0°C se le añadió lentamente el compuesto preparado anteriormente (2,65 g, 11,3 mmoles). Después de agitar la solución resultante a 0°C durante 30
 15 min y a temperatura ambiente durante 2 h, se vertió sobre hielo agitando. El sólido precipitado se filtró, se disolvió en CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera, se secó, y se concentró para proporcionar 2,50 g (66%) de **14-A**; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 8,17 (dd, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1 H), 7,04 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,90 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 355 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

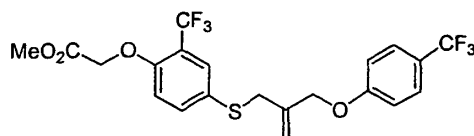
**14-B**

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

A una solución de **14-A** (2,30 g, 6,91 mmoles) en MeOH (12 mL) se le añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (12 mL, 48 mmoles) seguido de polvo de estaño (4,10 g, 34,5 mmoles) en porciones. La mezcla resultante se
 30 sometió a reflujo durante 3 h, se vertió sobre hielo/ CH_2Cl_2 . La capa acuosa se separó y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secaron y se

concentraron para dar **14-B**; RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 7,41 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1 H), 6,78 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,47 (s, 1 H); MS (ES) m/z : 289 ($M+Na^+$).

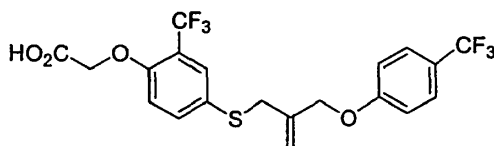
5

**14-C**

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

10 Remplazando éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)acético **1-C** por éster metílico de ácido (4-mercapto-2-trifluorometil-fenoxi)-ácido **14-B** y siguiendo el procedimiento general 3 se produjo **14-C** (85%); RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,47 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1 H), 6,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 6,77 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 5,19 (s, 1 H), 5,01 (s, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 4,65 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,61 (s, 2 H); MS (ES) m/z : 503 ($M+Na^+$).

15

**Compuesto 12**

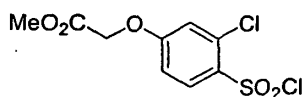
Ácido {2-trifluorometil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético

20

25 Siguiendo el procedimiento general 2 se produjo el **Compuesto 12** (90%); RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,48 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1 H), 6,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 6,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 5,19 (s, 1 H), 5,02 (s, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,65 (s, 2 H), 3,61 (s, 2 H); MS (ES) m/z : 489 ($M+Na^+$). Anál. Calculado para $C_{20}H_{16}F_6O_4S$: C, 52,72; H, 3,73. Encontrado: C, 52,53; H, 3,52.

30

Ejemplo XIII

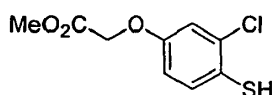
**15-A**

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

5

Siguiendo el mismo procedimiento que en la preparación de **14-A** se proporcionó **15-A** (75%); RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 7,13 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,92 (dd, $J = 9,1, 2,6$ Hz, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 321 ($M+Na^+$).

10

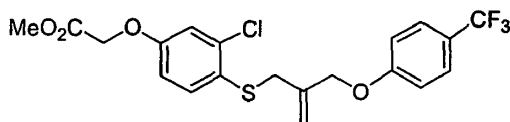
**15-B**

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

15

Siguiendo el mismo procedimiento que en la preparación de **14-B** se proporcionó el compuesto del título **15-B** (94%); RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 6,97 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 6,74 (dd, $J = 8,7, 2,7$ Hz, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,71 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H); MS (ES) m/z : 231 ($M-H^+$).

20

**15-C**

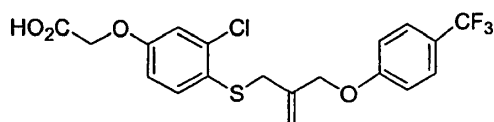
Éster metílico de ácido {3-cloro-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético

25

Remplazando éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)acético **1-C** por éster metílico de ácido (3-cloro-4-mercapto-fenoxi)-ácido **15-B** y siguiendo el procedimiento general 3 se produjo el compuesto del

30

título **15-C** (88%); RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,98-6,95 (m, 3 H), 6,73 (dd, J = 8,7, 2,8 Hz, 1 H), 5,14 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 5,00 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 4,59 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,62 (s, 2 H); MS (ES) m/z : 469 ($M+Na^+$). Anál. Calculado para $C_{20}H_{18}ClF_3O_4S$: C, 53,76; H, 4,06. Encontrado: C, 54,05; H, 3,78.

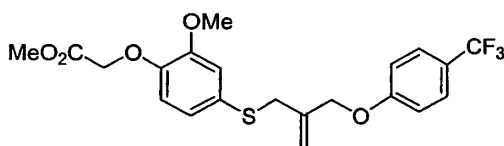


Compuesto 13

Ácido {3-cloro-4-[2-(4-trifluorometilfenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético

Siguiendo el procedimiento general 2 se produjo el **Compuesto 13** (95%); RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,99-6,94 (m, 3 H), 6,74 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1 H), 5,15 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 5,00 (s, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 3,62 (s, 2 H); MS (ES) m/z : 455 ($M+Na^+$).

Ejemplo XIV

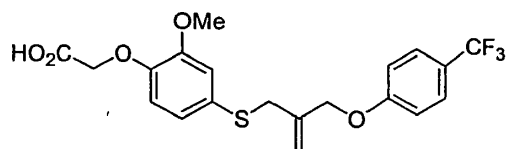


16-A

Éster metílico de ácido {2-metoxi-4-[2-(4-trifluorometilfenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético

Siguiendo el procedimiento general 3 se produjo el compuesto del título **16-A** (87%); RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,03 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,91 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,13 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 4,96 (s, 1 H), 4,65 (s, 4 H), 3,85 (s, 3 H), 3,78 (s, 3

H), 3,55 (s, 2 H); MS (ES) m/z: 465 (M+Na⁺).



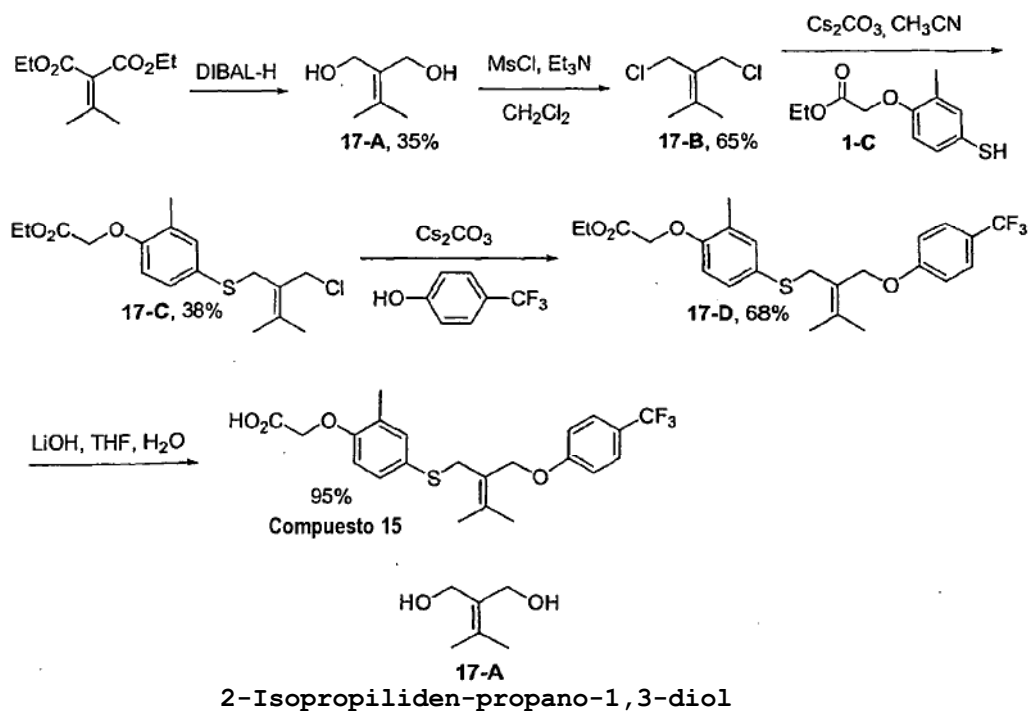
Compuesto 14

5 **Ácido {2-metoxi-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-
alilsulfanil]-fenoxi}-acético**

Siguiendo el procedimiento general 2 se produjo el **Compuesto 14** (94%); RMN H¹ (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,04 (d, J = 8,6, 2 H), 7,03-6,99 (m, 2 H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 5,11 (s, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,60 (s, 2 H); MS (ES) m/z: 451 (M+Na⁺).

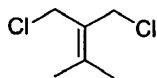
15 Ejemplo XV

Esquema 17



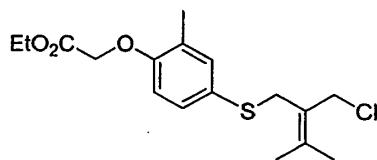
20 A una solución de hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en CH₂Cl₂, 6,75 mL, 6,75 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 mL) a

-78°C se le añadió una solución de éster dietílico de ácido 2-isopropilidenmalónico (300 mg, 1,50 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 mL). La mezcla de reacción se dejó templando a 0°C, se agitó a esta temperatura durante 1 h, y se sofocó con MeOH (8 mL). El sólido precipitado se filtró a través de Celite y se lavó con CH₂Cl₂/MeOH. El producto filtrado se concentró para dar 61 mg (35%) de **17-A**; RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 4,27 (s, 4 H), 3,25 (s ancho, 2 H), 1,78 (s, 6 H).

**17-B**

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

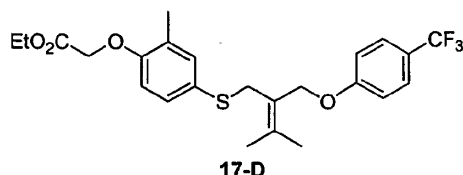
A una solución de **17-A** (200 mg, 1,72 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 mL) a 0°C se le añadieron Et₃N (0,960 mL, 6,90 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (592 mg, 5,17 mmoles). La mezcla se dejó templando a temperatura ambiente, se agitó a la misma temperatura durante 3 h, y se diluyó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron, y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/7) para proporcionar 171 mg (65%) de **17-B**; RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 4,26 (s, 4 H), 1,87 (s, 6 H).

**17-C**

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

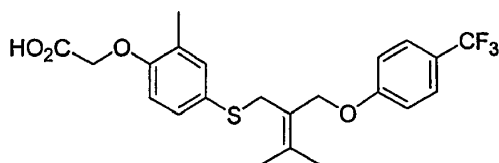
Siguiendo el procedimiento general 3 se produjo el **17-C** (38%); RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (s, 1 H), 7,17 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1 H),

4,62 (s, 2 H), 4,28 (s, 2 H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,78 (s, 3 H), 1,53 (s, 3 H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 365 ($M+Na^+$).



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

Remplazando Éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)-acético **1-C** por 4-trifluorometil-fenol y siguiendo el procedimiento general 3 se produjo **17-D** (68%); RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 7,17 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1 H), 6,97 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,65 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,78 (s, 3 H), 1,59 (s, 3 H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 491 ($M+Na^+$). Anál. Calculado para $C_{24}H_{27}F_3O_4S$: C, 61,52; H, 5,81. Encontrado: C, 61,69; H, 5,99.

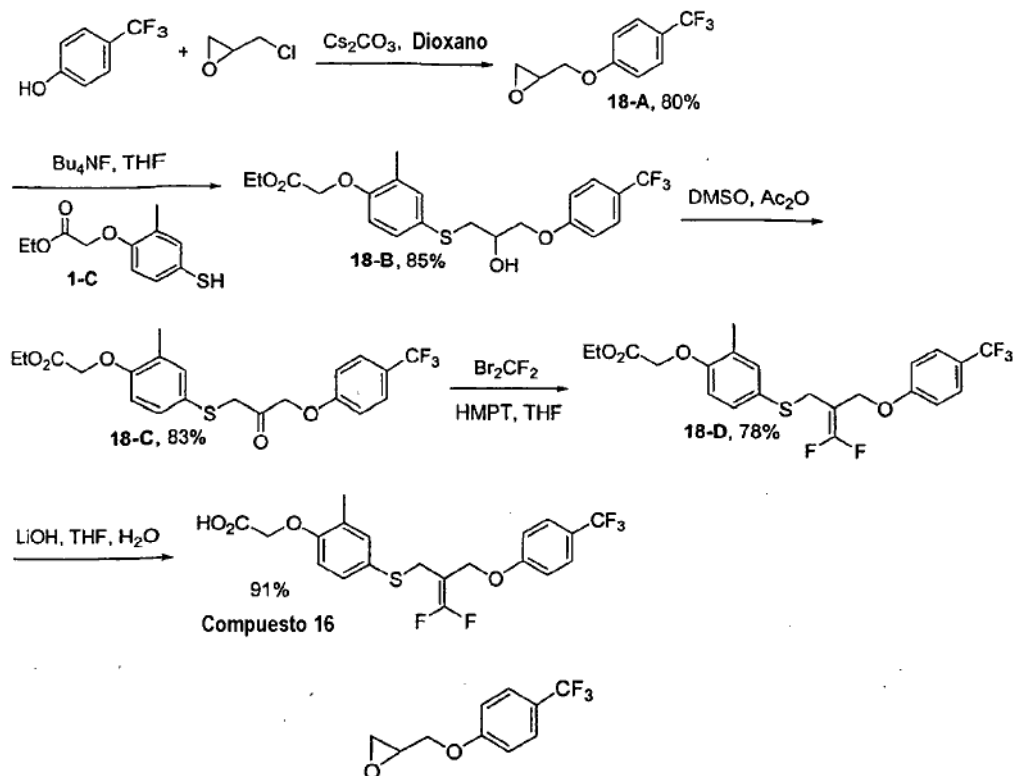


Ácido {2-metil-4-[3-metil-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-but-2-enilsulfanil]-fenoxi}-acético

Siguiendo el procedimiento general 2 se produjo el **Compuesto 15** (95%); RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,18 (s, 1 H), 7,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 6,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,57 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 3,65 (s, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 1,78 (s, 3 H), 1,60 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 463

(M+Na⁺) .**Ejemplo XVI**

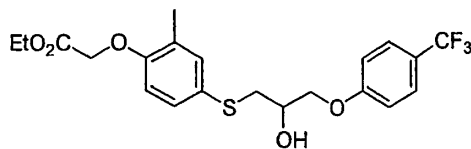
5

Esquema 18**18-A****2-(4-Trifluorometil-fenoximetil)-oxirano**

Una mezcla de 4-trifluorometilfenol (7,80 g, 48,1 mmols), 2-clorometiloxirano (11,2 g, 121 mmols), y Cs₂CO₃ (15,7 g, 48,2 mmols) en dioxano (8 mL) se sometió a reflujo durante 3-4 h y después se dejó 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 sometieron a cromatografía en columna (CH₂Cl₂/hexano: 1/1) para proporcionar 8,40 g (80%) de **18-A**; RMN H¹ (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

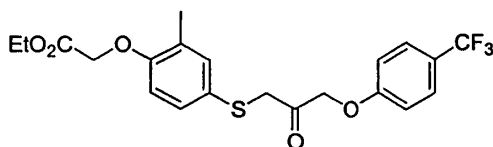
- 78 -

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).

**18-B**

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

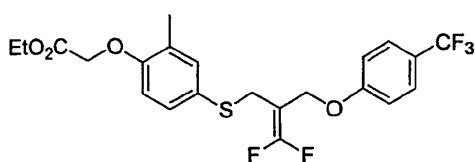
A una mezcla de **18-A** (2,57 g, 11,8 mmoles) y éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metilfenoxi)acético **1-C** (4,00 g, 17,7 mmoles) en THF (20 mL) se le añadió fluoruro de tetrabutylamonio 1,0 M en THF (0,44 mL, 0,44 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, se calentó a 60°C durante 1 h, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna (CH₂Cl₂) para dar 4,45 g (85%) de **18-B**; RMN H¹ (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 (M+Na⁺).

**18-C**

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

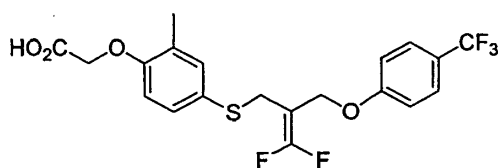
Una mezcla de reacción de **18-B** (1,08 g, 2,43 mmoles), Ac₂O (2,56 mL, 27,2 mmoles), y DMSO (3,84 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, y se diluyó con NaHCO₃ saturado y Et₂O. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (x 3), se secó, y se sometió a

cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/4) para dar 892 mg (83%) de **18-C**; RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,24 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 465 ($M+Na^+$).

**18-D**

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

A un matraz que contenía THF (3 mL) a 0°C se le inyectó Br_2CF_2 (0,091 mL, 1,0 mmoles) seguido de HMPT (0,364 mL, 2,00 mmoles). La mezcla se dejó templando a temperatura ambiente, y se añadió una solución de **18-C** (221 mg, 0,500 mmoles) en THF (2 mL). Después de agitar durante la noche, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos se secaron, se concentraron, y se cromatografiaron (EtOAc/hexano: 1/9) para dar 186 mg (78%) de **18-D**; RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,59 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 4,59 (s, 2 H), 4,24 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 499 ($M+Na^+$).

**Compuesto 16**

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

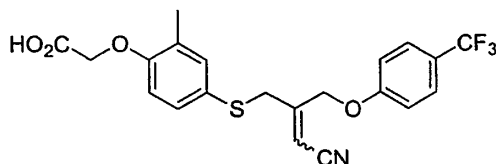
5

10

15

20

7,1 Hz, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 488 ($M+Na^+$).



5

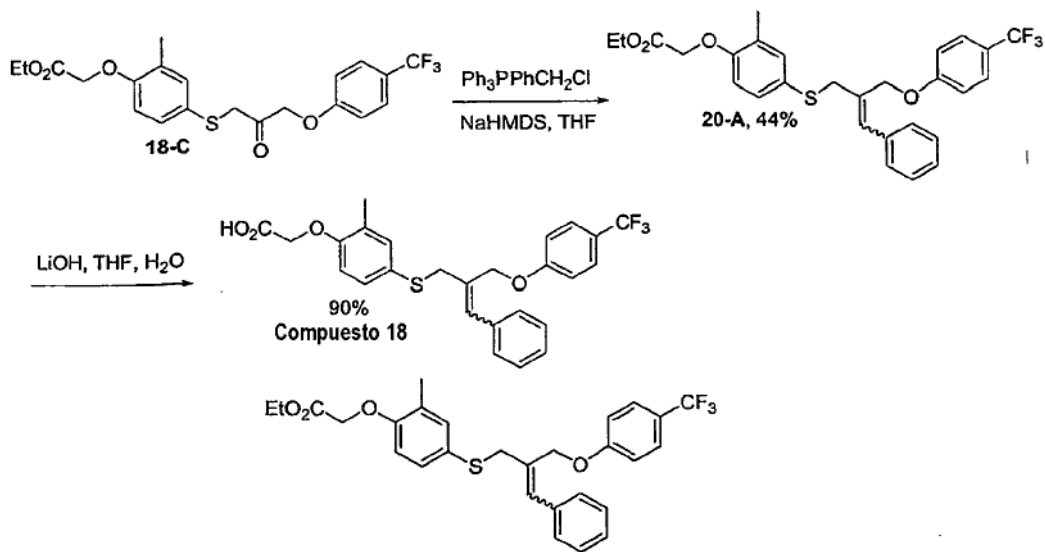
Compuesto 17

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

10 Siguiendo el procedimiento general 2 se produjo el
Compuesto 17 (85%); MS (ES) m/z : 488 ($M+Na^+$).

Ejemplo XVIII

Esquema 20



15

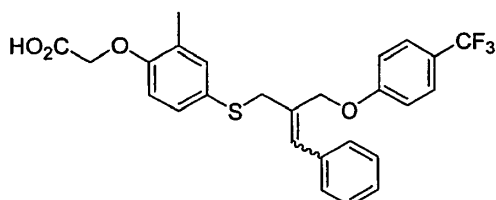
Éster etílico de ácido {2-metil-4-[3-fenil-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético

Una solución de cloruro de benciltrifenilfosfonio (98 mg, 0,25 mmoles) en THF (2 mL) se trató con NaHMDS (1,0 M en THF (0,230 mL, 0,230 mmoles) a 0°C durante 30 min, y después se añadió una solución de **18-C** (100 mg, 0,226 mmoles) en THF (1 mL). La mezcla de reacción se dejó templando a temperatura ambiente, se agitó durante 2

20

h, se diluyó con NaHCO_3 saturado, y se extrajo con Et_2O . Los extractos se secaron, se concentraron, y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc /hexano: 1/9) para dar 52 mg (44%) de **20-A** en forma de una mezcla de isómeros E y Z. Componente mayoritario (58% de la mezcla): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,34-7,17 (m, 5 H), 7,11-7,06 (m, 2 H), 6,89 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 6,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,59 (s, 2 H), 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,69 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 539 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Componente minoritario (42% de la mezcla): RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,34-7,17 (m, 5 H), 7,11-7,06 (m, 2 H), 6,99 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 6,72 (s, 1 H), 6,52 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,80 (s, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H).



Compuesto 18

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

Siguiendo el procedimiento general 2 se produjo el **Compuesto 18** (90%). Componente mayoritario (58% de la mezcla de isómeros E y Z); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,46-6,40 (m, 13 H), 4,74 (s, 2 H), 4,28 (s, 2 H), 3,64 (s, 2 H), 2,07 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 511 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Componente minoritario (42% de la mezcla de isómeros E y Z); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,49-6,47 (m, 13 H),

Ejemplo XIX

5

CCOC(=O)COc1ccc(C)cc1SCC(=O)COc2ccc(C(F)(F)F)cc2 (18-C)
 $\xrightarrow[\text{NaHMDS, THF}]{\text{Ph}_3\text{PPhCH}_2\text{Cl}}$
CCOC(=O)COc1ccc(C)cc1SCC(=C)COc2ccc(C(F)(F)F)cc2 (20-A, 44%)

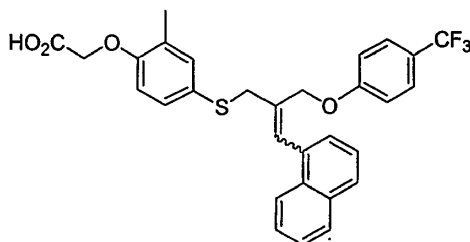
CCOC(=O)COc1ccc(C)cc1SCC(=C)COc2ccc(C(F)(F)F)cc2 (20-A)
 $\xrightarrow{\text{LiOH, THF, H}_2\text{O}}$
OC(=O)COc1ccc(C)cc1SCC(=C)COc2ccc(C(F)(F)F)cc2 (Compuesto 18, 90%)

20-A

10

Una solución de cloruro de (1-naftilmetil)trifenilfosfonio (111 mg, 0,253 mmoles) en THF (3 mL) se trató con NaHMDS 1,0 M en THF (0,230 mL, 0,230 mmoles) a 0°C durante 20 min, y después se añadió una solución de **18-C** (100 mg, 0,226 mmoles) en THF (1 mL). La mezcla de reacción se dejó templando a temperatura ambiente, se agitó durante 3 h, se concentró, y se sometió a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/10) para dar 49 mg (38%) de **21-A** en forma de una mezcla 1:1 de someros E y Z; RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,76 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,59-7,56 (m, 3 H), 7,49-7,15 (m, 13 H), 7,09-7,06 (m, 3 H), 6,95-6,92 (m, 2 H), 6,83-6,80 (m, 3 H), 6,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,29 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 4,95 (d, $J = 1,0$ Hz, 2 H),

4,71 (s, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 4,47 (s, 2 H), 4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 4,23 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,00 (s, 3 H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 589 ($M+Na^+$).



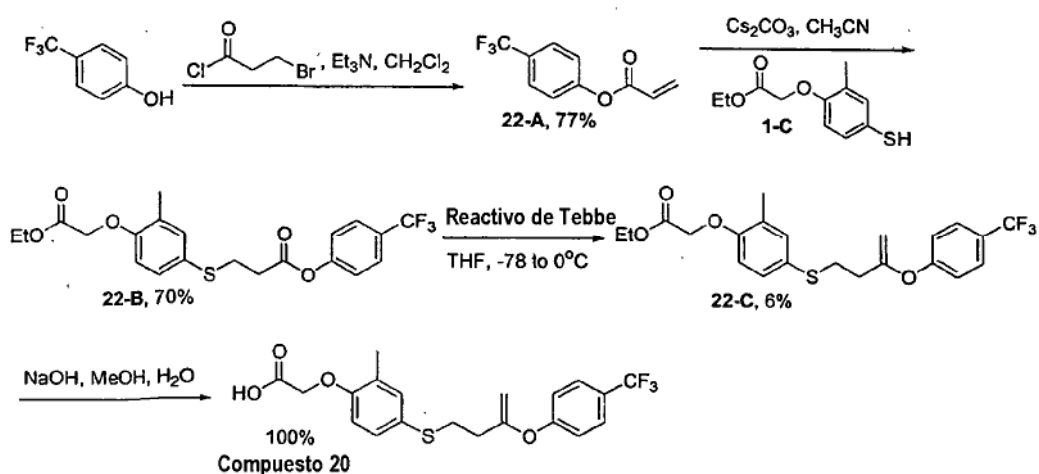
Compuesto 19

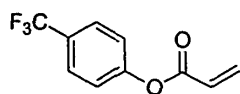
Ácido {2-metil-4-[3-naftalen-1-il-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético

Siguiendo el procedimiento general 2 se produjo el **Compuesto 19** (91 %) en forma de una mezcla 1:1 de isómeros E y Z; RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64-6,66 (m, 30 H), 4,76 (s, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 3,92 (s, 4 H), 3,68 (s, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 1,97 (s, 3 H), 1,72 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 537 ($M-H^+$).

Ejemplo XX

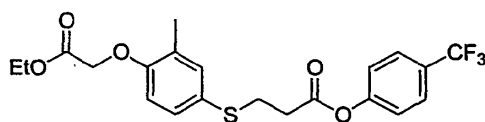
Esquema 22



**22-A**

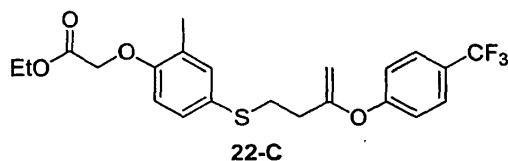
**Éster 4-trifluorometil-fenílico
de ácido acrílico**

5 A una solución de trifluorometilfenol (2,00 g, 12,3 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 mL) a 0°C se le añadieron cloruro de 3-bromopropionilo (2,55 g, 14,9 mmoles) y trietilamina (3,4 mL, 24 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, el disolvente se evaporó a
10 presión reducida. Al residuo se le añadió Et₂O, y el sólido se filtró y se enjuagó con Et₂O. El producto filtrado se lavó con agua, se secó, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna para dar 2,04 g (77%) de **22-A** en forma de un aceite de color amarillo;
15 RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,27 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 6,64 (dd, *J* = 17,3, 1,2 Hz, 1 H), 6,33 (dd, *J* = 17,3, 10,4 Hz, 1 H), 6,06 (dd, *J* = 10,4, 1,2 Hz, 1 H);

**22-B**

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

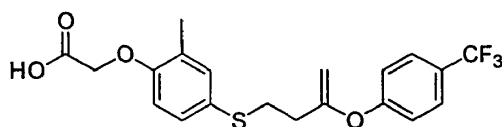
25 Siguiendo el procedimiento general 3 se produjo el **22-B** (70%, aceite claro); RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 7,26 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1 H), 7,21 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 6,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,27 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 2,84 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 2,28 (s, 3 H),
30 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 465 (M+Na⁺) .



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

A una solución de **22-B** (540 mg, 1,22 mmoles) en THF (10 mL) a -20°C se le añadió reactivo de Tebbe 0,5 M (3,0 mL, 1,5 mmoles) en tolueno. La mezcla se agitó a -20°C durante 1 h, después se dejó templando a 0°C , se sofocó con NH_4Cl saturado, y se repartió entre Et_2O y agua. La

capa orgánica se secó, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna y TLC preparativa (SiO_2) dos veces para dar 44 mg (8%) de **22-C** en forma de un aceite claro; $^1\text{H.NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,25 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,63 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,36 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 3,08 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,55 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 463 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



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

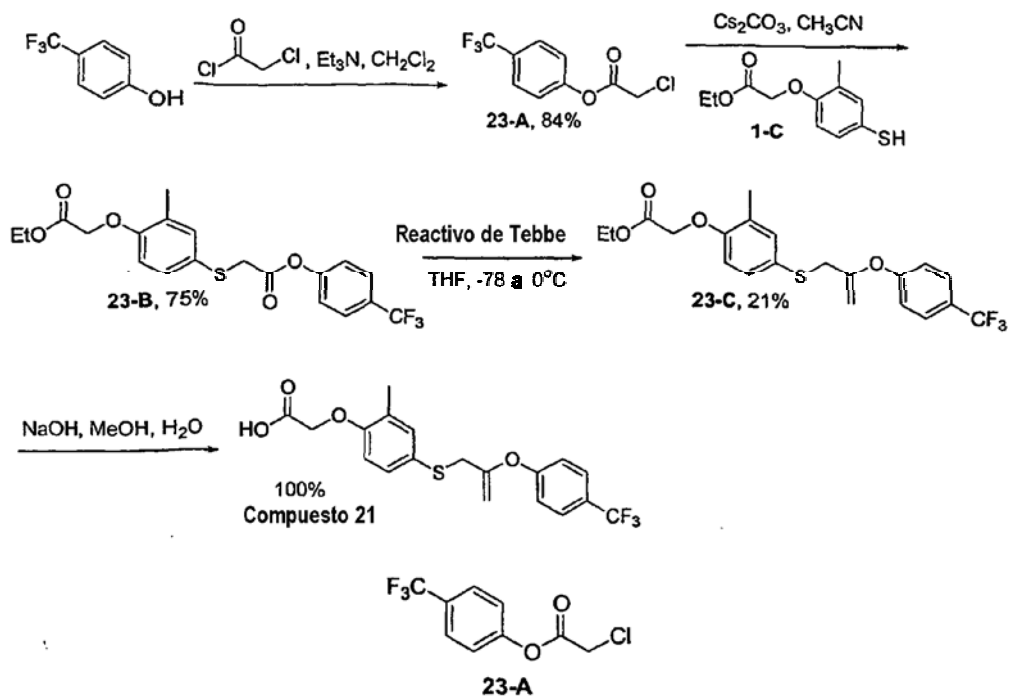
Siguiendo el procedimiento general 2 se produjo el **Compuesto 20** (100%, aceite claro); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 6,66 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 4,36 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 3,08 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,54 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H); MS (ES)

m/z: 435 (M+Na⁺).

Ejemplo XXI

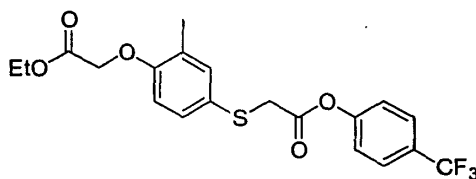
5

Esquema 23



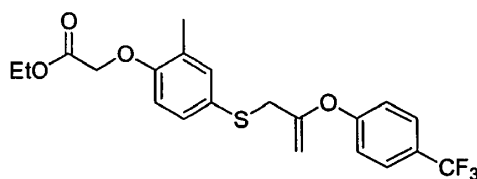
Éster 4-trifluorometil-fenílico de ácido cloro-acético

A una solución de trifluorometilfenol (300 mg, 1,85 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 mL) a 0°C se le añadieron clorocloruro de acetilo (255 mg, 2,26 mmoles) y trietilamina (290 mg, 2,87 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos se secaron, se concentraron, y se purificaron mediante cromatografía en columna para dar 370 mg (84%) de **23-A** en forma de un aceite de color amarillo; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 4,32 (s, 2 H).

**23-B**

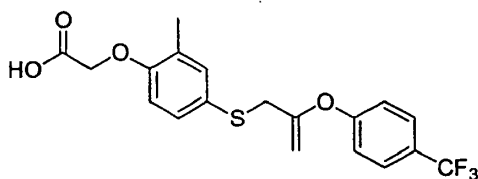
Éster etílico de ácido [2-metil-4-(4-trifluorometil-fenoxycarbonilmetilsulfanil)-fenoxi]-acético

5 Siguiendo el procedimiento general 3 se produjo el **23-B** (75%, aceite claro); RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,37 (s, 1 H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,73 (s, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 451 ($M+Na^+$).

**23-C**

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

15 A una solución de **23-B** (180 mg, 0,421 mmoles) en THF (1 mL) a $-78^\circ C$ se le añadió reactivo de Tebbe 0,5 M (1,0 mL, 0,5 mmoles) en tolueno. La mezcla se agitó de $-78^\circ C$ a $0^\circ C$ durante 1 h, se sofocó con 6 gotas de una solución acuosa de NaOH 2 M, y se filtró a través de Celite. El producto filtrado se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna para dar 37 mg (21 %) de **23-C** en forma de un aceite claro; RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 7,25 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,09 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 4,40 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 4,19 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 3,59 (s, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 449 ($M+Na^+$).



Compuesto 21

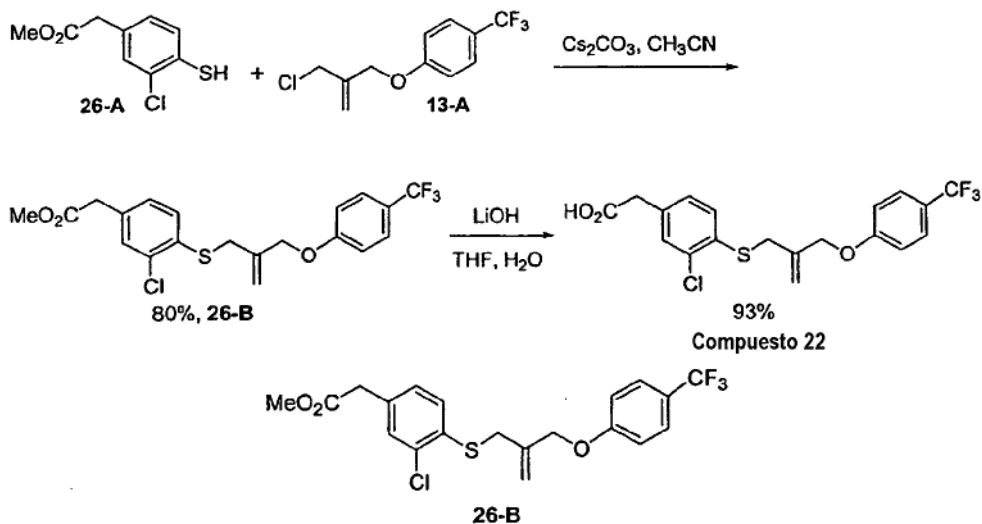
**Ácido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoxi)-
alilsulfanil]-fenoxi}-acético**

5 Siguiendo el procedimiento general 2 se produjo el **Compuesto 21** (100%, aceite claro); RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,27 (m, 2 H), 7,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 6,67 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 4,40 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 4,19 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 3,59 (s, 2 H), 2,26 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 421 ($M+Na^+$); FAB-HRMS (M^+). Calcd 398,0800, encontrado 398,0800.

Ejemplo XXII

15

Esquema 26

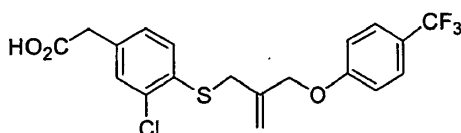


Éster metílico de ácido {3-cloro-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenil}-acético

20

Remplazando éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)-acético 1-C por éster metílico de ácido (3-

cloro-4-mercaptofenil)acético **26-A** (véase el documento WO 9932465) y siguiendo el procedimiento general 3 se produjo el compuesto del título **26-B** (80%); RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,31 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 7,29 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,09 (dd, $J = 8,1$, 1,9 Hz, 1 H), 6,96 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 5,23 (s, 1 H), 5,18 (d, $J = 0,7$ Hz, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 3,70 (s, 5 H), 3,56 (s, 2 H); MS (ES) m/z : 453 ($M+Na^+$). Anál. Calculado para $C_{20}H_{18}ClF_3O_3S$: C, 55,75; H, 4,21. Encontrado: C, 55,58; H, 3,86.



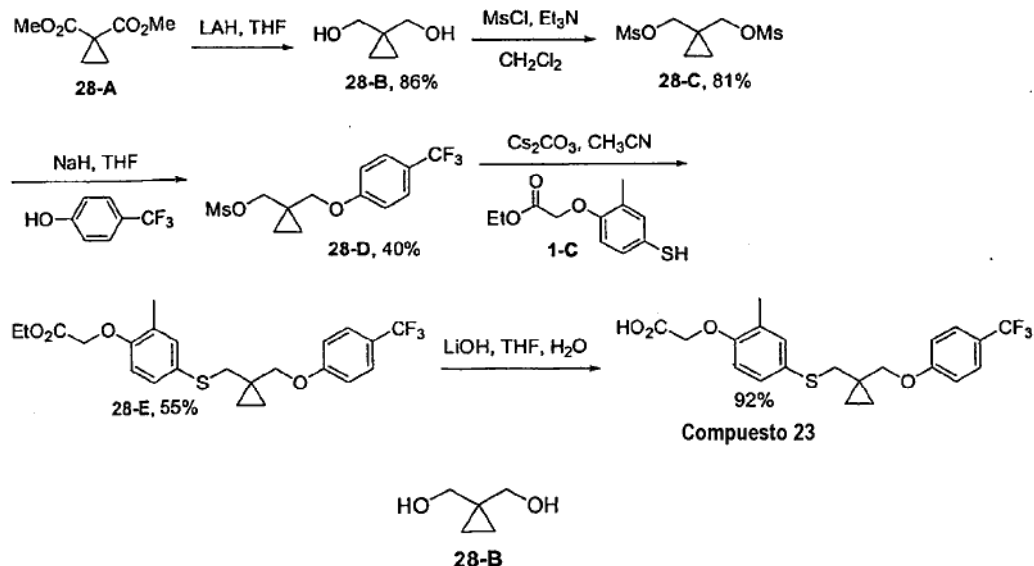
Compuesto 22

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

Siguiendo el procedimiento general 2 se produjo el **Compuesto 22** (93%); RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,31 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 7,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,08 (dd, $J = 8,1$, 1,7 Hz, 1 H), 6,96 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 5,24 (s, 1 H), 5,19 (s, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 3,71 (s, 2 H), 3,57 (s, 2 H); MS (ES) m/z : 439 ($M+Na^+$). Anál. Calculado para $C_{19}H_{16}ClF_3O_3S$: C, 54,75; H, 3,87. Encontrado: C, 54,45; H, 3,54.

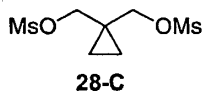
Ejemplo XXIII

Esquema 28



(1-Hidroximetil-ciclopropil)-metanol

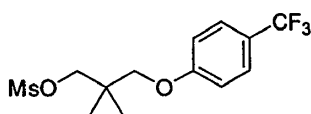
A una solución de 1,1-ciclopropanodicarboxilato de dimetilo **28-A** (791 mg, 5,01 mmoles) en Et₂O (20 mL) a 0°C se añadió hidruro de litio y aluminio (569 mg, 15,0 mmoles) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se sofocó con Na₂SO₄ saturado a 0°C. El sólido precipitado se filtró y se lavó con THF. El producto filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc) para dar 440 mg (86%) de **28-B**; RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 4,02 (s, 2 H), 3,56 (s, 4 H), 0,48 (s, 4 H); MS (ES) m/z: 125 (M+Na⁺).



Éster 1-metanosulfoniloximetil-ciclipropilmetílico de ácido metanosulfónico

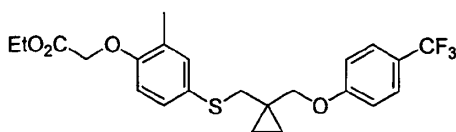
A una solución de **28-B** (440 mg, 4,31 mmoles) en CH₂Cl₂ (6 mL) a 0°C se le añadieron Et₃N (2,59 mL, 17,2 mmoles) y una solución de cloruro de metanosulfonilo (1,48 g, 12,9 mmoles) en CH₂Cl₂ (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con

HCl 1,0 N. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron, y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/1) para proporcionar 901 mg (81%) de **28-C**; RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 4,17 (s, 4 H), 3,06 (s, 6 H), 0,83 (s, 4 H); MS (ES) m/z: 281 (M+Na⁺).

**28-D**

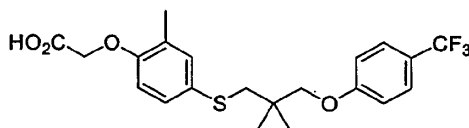
10 **Éster 1-(4-trifluorometil-fenoximetil)-ciclipropilmetílico de ácido metanosulfónico**

A una suspensión de NaH (44 mg, 1,1 mmol; 60% en aceite mineral) en THF (1 mL) se añadió una solución de 4-trifluorometilfenol (178 mg, 1,10 mmoles) en THF (1 mL). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, la mezcla se transfirió a un matraz que contenía una solución de **28-C** (310 mg, 1,20 mmoles) en DMF (2 mL). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 6 h y se dejó enfriando a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con Et₂O. Los extractos se secaron, se concentraron, y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/4) para dar 141 mg (40%) de **28-D**; RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 6,96 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 4,26 (s, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 0,802 (s, 2 H), 0,798 (s, 2 H); MS (ES) m/z: 347 (M+Na⁺).

**28-E**

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

Siguiendo el procedimiento general 3 se produjo **28-E** (55%); RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,20 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 7,15 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1 H), 6,88 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,53 (s, 2 H), 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 3,05 (s, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H), 0,65-0,55 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 477 ($M+Na^+$). Anál. Calculado para $C_{23}H_{25}F_3O_4S$: C, 60,78; H, 5,54. Encontrado: C, 60,98; H, 5,43

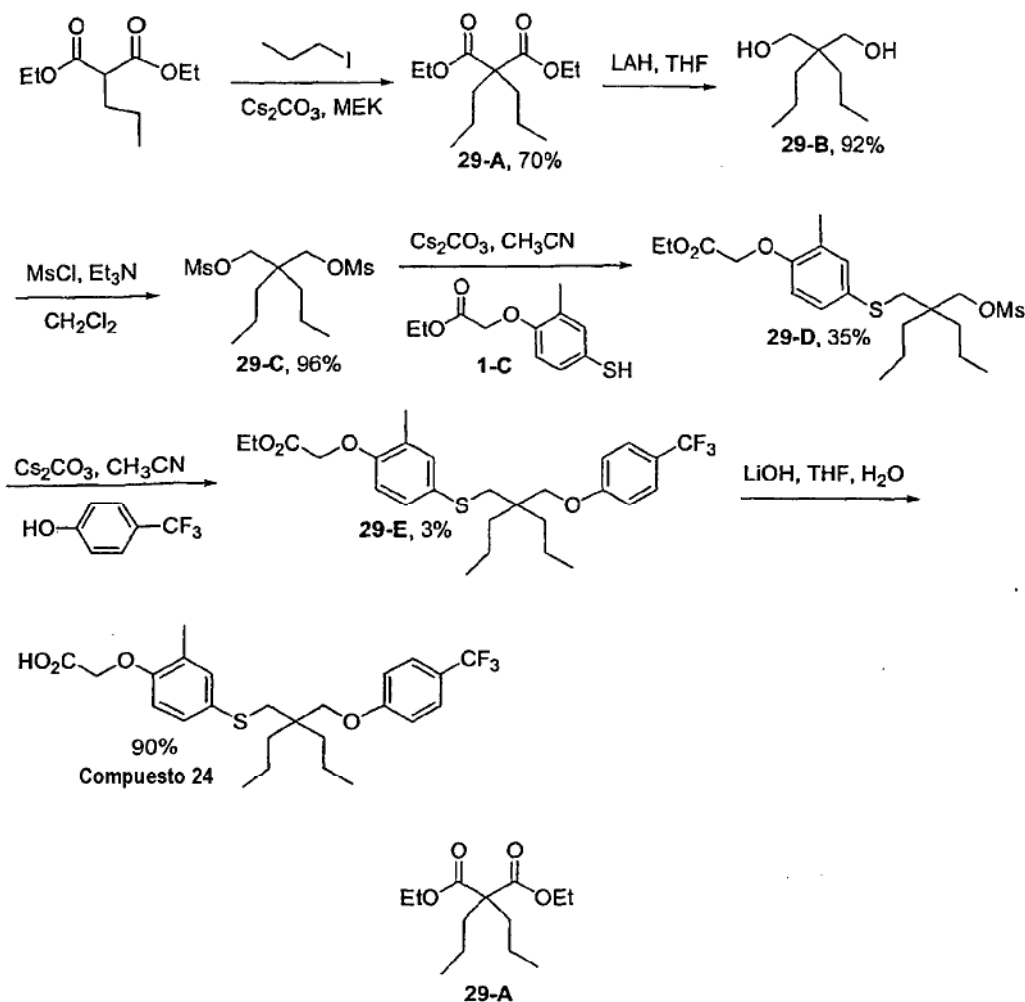


Compuesto 23
Ácido {2-metil-4-[1-(4-trifluorometil-fenoximetil)-ciclopropilmetilsulfanil]-fenoxi}-acético

Siguiendo el procedimiento general 2 se produjo el **Compuesto 23** (92%); RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,67 (s ancho, 1 H), 7,49 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 7,16 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1 H), 6,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 3,06 (s, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 0,66-0,56 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 449 ($M+Na^+$).

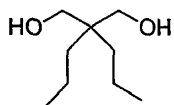
Ejemplo XXIV

Esquema 29

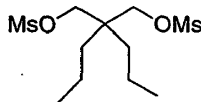


Éster dietílico de ácido 2,2-dipropil-malónico

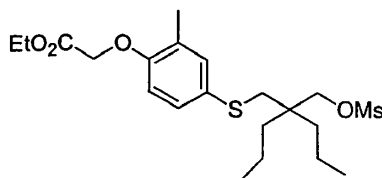
Una mezcla de propilmalonato de dietilo (2,02 mg, 1,00 mmoles), 1-yodopropano (255 mg, 1,50 mmoles), y Cs_2CO_3 (424 mg, 1,30 mmoles) en 2-butanona (5 mL) se calentó a 70°C durante 15 h y se filtró. El producto filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna (EtOAc/hexano:1/19) para dar 170 mg (70%) de **29-A**; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4,17 (q, $J = 7,1$ Hz, 4 H), 1,88-1,82 (m, 4 H), 1,25-1,12 (m, 4 H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 6 H), 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 6 H); MS (ES) m/z : 267 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

**29-B****2,2-Dipropil-propano-1,3-diol**

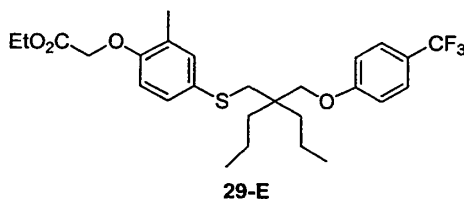
A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (52 mg, 1,4 mmoles) en THF (1 mL) a 0°C se añadió una solución de **29-A** (167 mg, 0,684 mmoles) en THF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se sofocó con agua (0,1 mL) a 0°C, y se diluyó con NaOH 5,0 M (0,1 mL) y agua (1 mL). El sólido precipitado se filtró y se lavó con MeOH/CH₂Cl₂. El producto filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/1) para dar 101 mg (92%) de **29-B**; RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 3,57 (s, 4 H), 2,47 (s, 2 H), 1,26-1,23 (m, 8 H), 0,95-0,90 (m, 6 H); MS (ES) m/z: 183 (M+Na⁺).

**29-C****Éster 2-metanosulfoniloximetil-2-propil-pentílico de ácido metanosulfónico**

A una solución de **29-B** (96 mg, 0,60 mmoles) en CH₂Cl₂ (1,5 mL) a 0°C se le añadieron Et₃N (0,334 mL, 2,40 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (207 mg, 1,81 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h 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, se concentraron, y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/1) para proporcionar 182 mg (96%) de **29-C**; RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 4,04 (s, 4 H), 3,04 (s, 6 H), 1,31-1,28 (m, 8 H), 0,96-0,91 (m, 6 H); MS (ES) m/z: 339 (M+Na⁺).

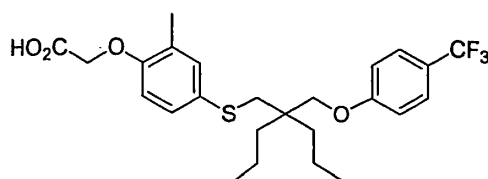


5 Siguiendo el procedimiento general 3 se produjo **29-D**
(35%); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (d, $J = 1,6$ Hz, 1
H), 7,19 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 1 H), 6,62 (d, $J = 8,4$ Hz,
1 H), 4,61 (s, 2 H), 4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 4,06 (s,
2 H), 2,89 (s, 2 H), 2,88 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 1,36-
10 1,24 (m, 8 H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H), 1,20 (t, $J =$
7,0 Hz, 6 H); MS (ES) m/z : 469 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



Una mezcla de **29-D** (78 mg, 0,17 mmoles), Cs_2CO_3 (111 mg, 0,341 mmoles), y trifluorometilfenol (85 mg, 0,52 mmoles) en CH_3CN (2 mL) se sometió a reflujo durante la noche. Se añadieron más Cs_2CO_3 (111 mg, 0,341 mmoles) y trifluorometilfenol (85 mg, 0,52 mmoles), y la mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. La TLC mostró una cantidad muy pequeña del producto deseado y una gran cantidad de sustancias de partida. Se añadieron más Cs_2CO_3 (111 mg, 0,341 mmoles) y trifluorometilfenol (85 mg, 0,52 mmoles), y la mezcla se sometió a reflujo durante otras 24 h. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con Et_2O (x 3). Los extractos se secaron, se concentraron, y se sometieron a cromatografía en columna

(EtOAc/hexano: 1/9) para proporcionar 3 mg (3%) de 29-E;
 RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,15
 (s, 1 H), 7,11 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1 H), 6,81 (d, $J =$
 8,6 Hz, 2 H), 6,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,49 (s, 2 H),
 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 3,00 (s, 2 H),
 2,14 (s, 2 H), 1,43-1,39 (m, 4 H), 1,30-1,20 (m, 7 H),
 0,89 (t, $J = 7,1$ Hz, 6 H); MS (ES) m/z : 535 ($M+Na^+$).



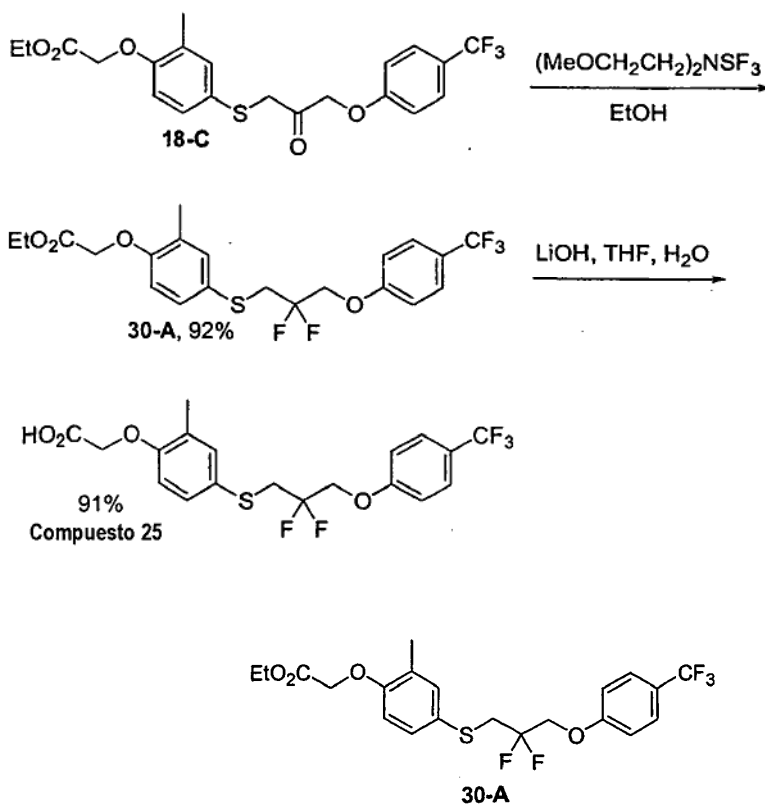
Compuesto 24

Ácido {2-metil-4-[2-propil-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-
 pentilsulfanil]-fenoxi]-acético

Siguiendo el procedimiento general 2 se produjo el
Compuesto 24 (90%); RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (d, J
 = 8,5 Hz, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 7,06 (m, 1 H), 6,80 (d, J
 = 8,5 Hz, 2 H), 6,44 (m, 1 H), 4,34 (s, 2 H), 3,75 (s, 2
 H), 2,97 (s, 2 H), 2,05 (s, 3 H), 1,41-1,38 (m, 3 H),
 1,33-1,19 (m, 5 H), 0,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 6 H); MS (ES)
 m/z : 507 ($M+Na^+$).

Ejemplo XXV

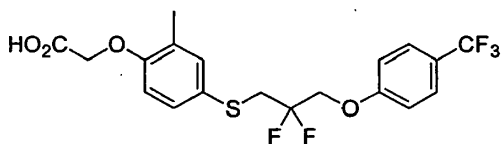
Esquema 30



5 **Éster etílico de ácido {4-[2,2-difluoro-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-fenoxi}-acético**

Una mezcla de reacción de **18-C** (50 mg, 0,11 mmoles), trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (49 mg, 0,22 mmoles), y etanol (0,0012 mL, 0,022 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h, después se diluyó con NaHCO_3 saturado hasta que cesó el desprendimiento de CO_2 . La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 , y los extractos se secaron, se concentraron, y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc /hexano: 1/7) para proporcionar 47 mg (92%) de **30-A**; RMN H^1 (300 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 7,21 (dd, $J = 8,4$, 2,0 Hz, 1 H), 6,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 6,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 4,29-4,22 (m, 4 H), 3,42 (t, $J = 14,1$ Hz, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 487 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Anál. Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_5\text{O}_4\text{S}$: C, 54,31; H, 4,56. Encontrado: C, 54,52;

H, 4,55.



Compuesto 25

5

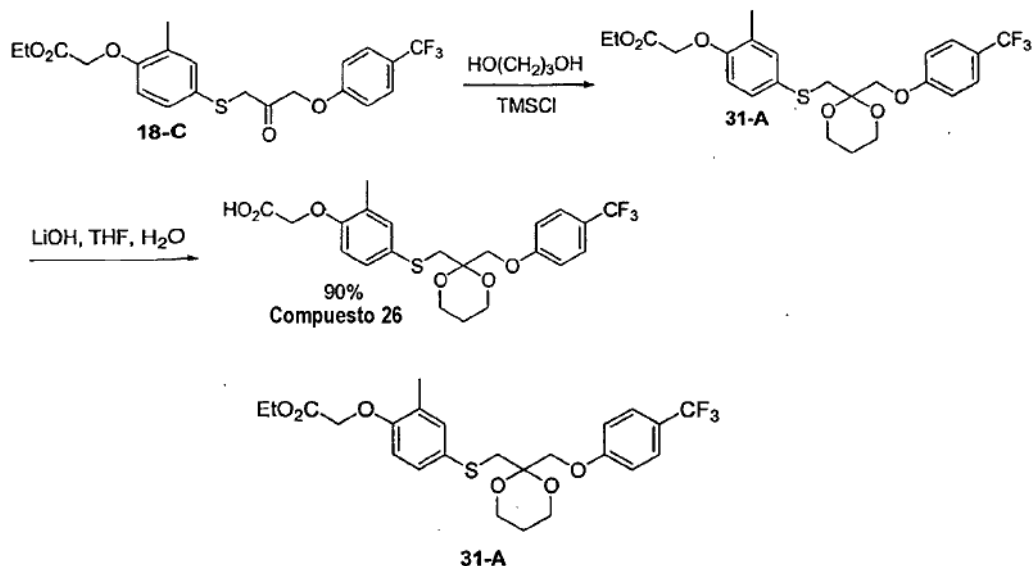
Ácido {4-[2,2-difluoro-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-fenoxi}-acético

10 Siguiendo el procedimiento general 2 se produjo el **Compuesto 25** (91%); RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,47 (s ancho, 1 H), 7,51 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,21 (m, 2 H), 6,81 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,49 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,25 (t, $J = 11,1$ Hz, 2 H), 3,42 (t, $J = 14,1$ Hz, 2 H), 2,15 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 459 ($M+Na^+$).

15

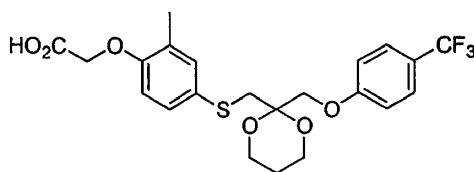
Ejemplo XXVI

Esquema 31



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

Una mezcla de **18-C** (270 mg, 0,611 mmoles) y cloruro trimetilsililo (265 mg, 2,44 mmoles) en 1,3-propanodiol (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con NaHCO₃ al 5%, y se extrajo con Et₂O. Los extractos se lavaron con NaHCO₃ al 5% y salmuera, se secaron, y se concentraron para dar **31-A** bruto; RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,19 (m, 2 H), 6,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 6,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 4,16 (s, 2 H), 3,94 (m, 4 H), 3,48 (s, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 1,90 (m, 1 H), 1,66 (m, 1 H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 523 (M+Na⁺).



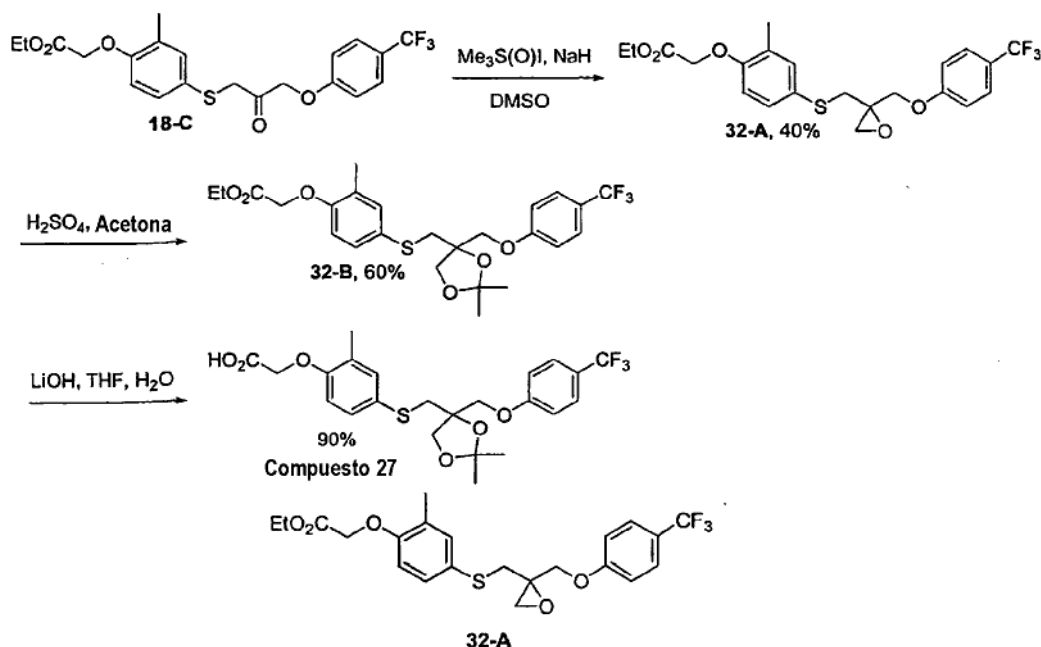
Compuesto 26

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

Siguiendo el procedimiento general 2 se produjo el **Compuesto 26** (90%); RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 7,15 (m, 2 H), 6,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 6,43 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 4,36 (s, 2 H), 4,15 (s, 2 H), 3,91 (m, 4 H), 3,45 (s, 2 H), 2,06 (s, 3 H), 1,86 (m, 1 H), 1,64 (m, 1 H); MS (ES) *m/z*: 495 (M+Na⁺).

Ejemplo XXVII

Esquema 32



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

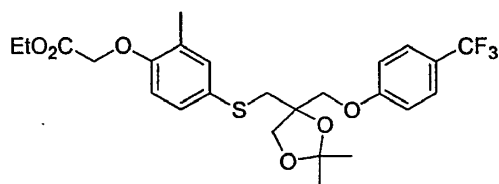
5

Una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (69 mg, 0,31 mmoles) y NaH (10 mg, 0,25 mmol; 60% en aceite mineral) en DMSO (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y después se añadió una solución de **18-C** (100 mg, 0,226 mmoles) en DMSO (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a -60°C durante 2 h, se sofocó con agua, y se extrajo con Et_2O . Los extractos se secaron, se concentraron, y se purificaron mediante cromatografía en columna (EtOAc /hexano: 1/4) para proporcionar 41 mg (40%) de **32-A**; $\text{RMN } ^1\text{H}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,25 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 7,21 (dd, $J = 8,4$, 2,1 Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,37 (d, $J = 10,6$ Hz, 1 H), 4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 4,00 (d, $J = 10,6$ Hz, 1 H), 3,42 (d, $J = 14,3$ Hz, 1 H), 2,95 (d, $J = 14,2$ Hz, 1 H), 2,81 (dd, $J = 5,4$, 0,9 Hz, 1 H), 2,67 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 2,20 (s, 3 H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 479 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

10

15

20

**32-B**

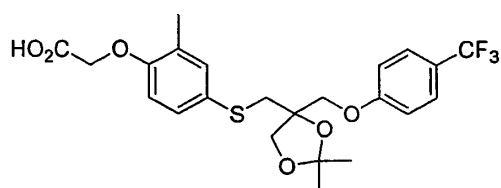
Éster etílico de ácido {4-[2,2-dimetil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)]-[1,3]dioxolan-4-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

5

Una solución de **32-A** (80 mg, 0,17 mmoles) en acetona (5 mL) se trató con H₂SO₄ 5 N (0,1 mL) a temperatura ambiente durante 24 h, y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó, se concentró, y se sometió a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1:7) para dar 55 mg (60%) de **32-B**; RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,19 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 7,15 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 6,80 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 6,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 4,08-3,95 (m, 4 H), 3,35 (d, *J* = 13,8 Hz, 1 H), 3,19 (d, *J* = 13,8 Hz, 1 H), 2,14 (s, 3 H), 1,44 (s; 3 H), 1,43 (s, 3 H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 537 (M+Na⁺).

10

15



20

Compuesto 27

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

25

Siguiendo el procedimiento general 2 se produjo el **Compuesto 27** (90%); RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 9,42 (s ancho, 1 H), 7,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,19 (s, 1 H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 6,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 4,14 - 3,93 (m, 4 H), 3,36 (d, *J* = 13,8 Hz, 1 H), 3,20 (d, *J* = 13,8 Hz, 1

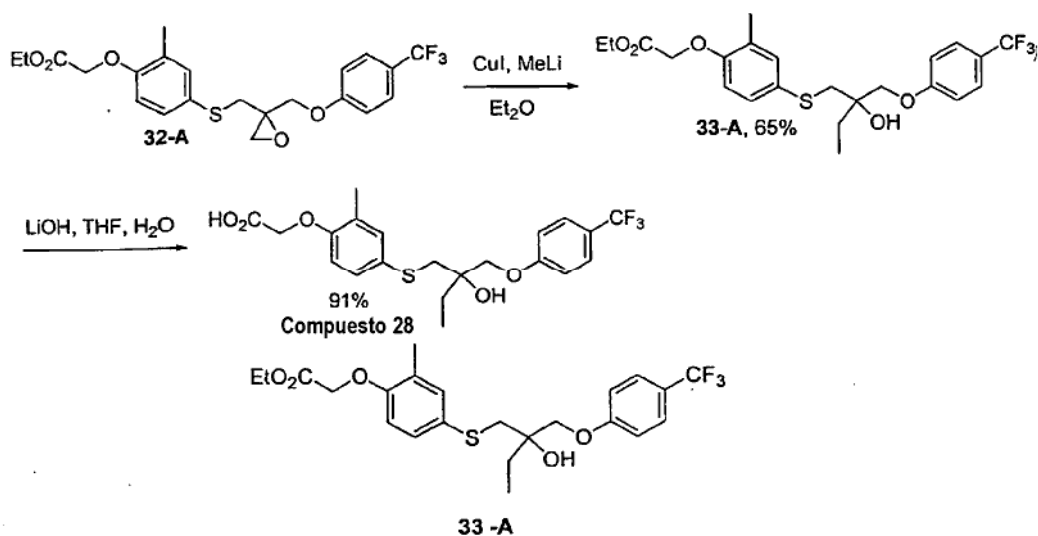
30

H), 2,12 (s, 3 H), 1,45 (s, 3 H), 1,43 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 509 (M+Na⁺).

Ejemplo XXVIII

5

Esquema 23



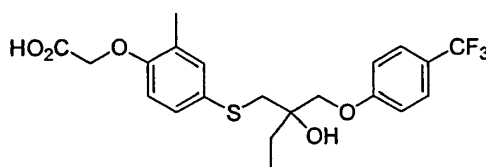
Éster etílico de ácido {4-[2-hidroxi-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

10

A una suspensión de CuI (61 mg, 0,32 mmoles) en Et₂O (0,8 mL) a 0°C se añadió 1,4 M MeLi (0,457 mL, 0,640 mmoles) en THF. Después de agitar la mezcla durante 1 h, una solución de 32-A (145 mg, 0,32 mmoles) en Et₂O (1 mL) se añadió. La mezcla se dejó templando a temperatura ambiente durante 2 h y se repartió entre Et₂O y agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/7) para proporcionar 98 mg (65%) de **33-A**; RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 7,16 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,44 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 4,24 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,86 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 3,79 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 3,27 (d, J = 13,8 Hz, 1 H), 3,10 (d, J =

20

13,8 Hz, 1 H), 2,59 (s, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 1,74 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 495 ($M+Na^+$).



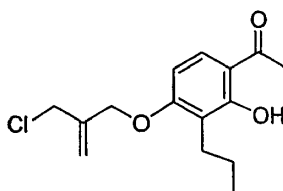
5

Compuesto 28

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

10 Siguiendo el procedimiento general 2 se produjo el **Compuesto 28** (91%); RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 7,17 (d, J = 8,4, 1H), 6,77 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,45 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 3,86 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 3,78 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 3,27 (d, J = 13,8 Hz, 1 H), 3,12 (d, J = 13,8 Hz, 1 H), 2,12 (s, 3 H), 1,75 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 467 ($M+Na^+$).

15

Ejemplo XXIX

20

35-A

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

25

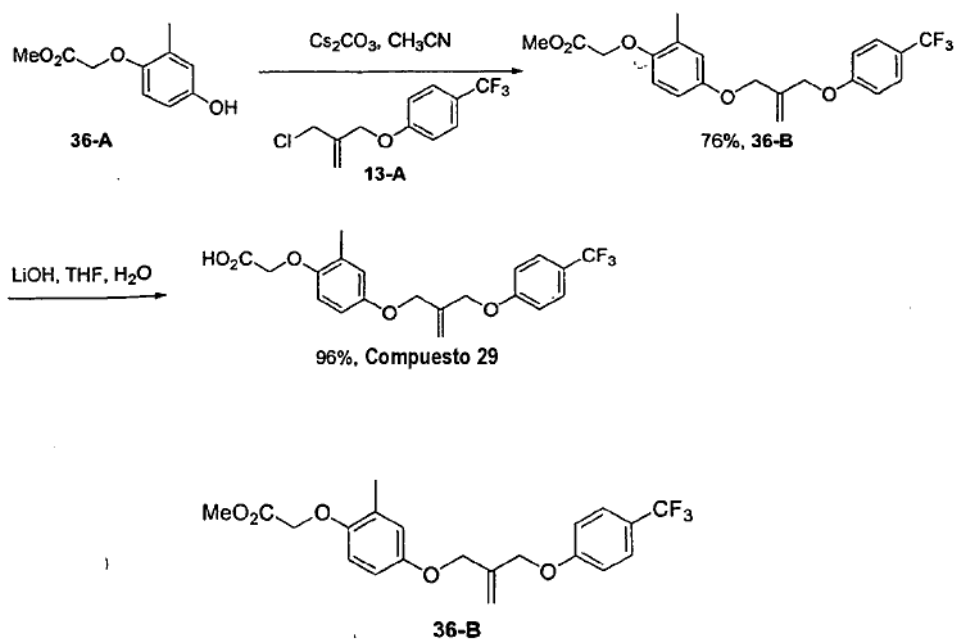
30

Una mezcla de 1-(2,4-dihidroxi-3-propil-fenil)-etanona (158 mg, 0,814 mmoles), éster 2-clorometil-alílico de ácido metanosulfónico **5-A** (750 mg, 4,06 mmoles), y Cs_2CO_3 (662 mg, 2,03 mmoles) en 2-butanona (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, se aciduló con HCl 1 N, y se extrajo con Et_2O . Los extractos se secaron, se concentraron, y se sometieron a

cromatografía en columna (EtOAc/hexano:1/7) para proporcionar 190 mg (83%) del compuesto del título **35-A**; RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 6,46 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 5,41 (s, 1 H), 5,37 (s, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 4,20 (s, 2 H), 2,66 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 1,55 (m, 2 H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 305 ($M+Na^+$).

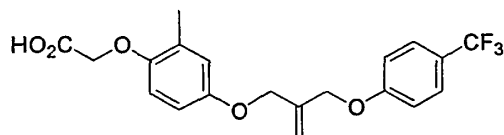
Ejemplo XXX

Esquema 36



Remplazando éster etílico de ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)-acético **1-C** por éster metílico de ácido (4-hidroxi-2-metil-fenoxi)-acético **36-A**, que se puede elaborar fácilmente de acuerdo con, por ejemplo, Sznajdman et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 1517-1521, y siguiendo el procedimiento general 3 se produjo el compuesto del título **36-B** (76%); RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 6,76 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 6,66 (m, 2 H), 5,41 (s, 1 H), 5,39 (s, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 4,59

(s, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 433 (M+Na⁺).



5

Compuesto 29

Siguiendo el procedimiento general 2 se produjo el **Compuesto 29** (96%); RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 6,99 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 6,69 (m, 2 H), 5,42 (s, 1 H), 5,40 (s, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 4,63 (s, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 2,26 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 419 (M+Na⁺).

10

D. Formulación y Administración

15

Los presentes compuestos son agonistas de PPAR delta y por lo tanto son útiles en el tratamiento o la inhibición del progreso de las afecciones mediadas por PPAR delta, tales como diabetes, enfermedades cardiovasculares, Síndrome X Metabólico, hipercolesterolemia, hipocolesterolemia HDL, hipercolesterolemia LDL, dislipidemia, aterosclerosis, obesidad, y sus complicaciones. Por ejemplo, las complicaciones de la diabetes incluyen afecciones tales como neuropatía, nefropatía, y retinopatía.

20

25

La invención caracteriza un método para tratar a un sujeto con una enfermedad mediada por PPAR delta, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención. La invención también proporciona un método para el tratamiento o la inhibición del progreso de la diabetes o

30

la tolerancia alterada a la glucosa en un sujeto, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

5

Los compuestos de la presente invención se pueden formular en varias formas farmacéuticas para su administración. Para preparar estas composiciones farmacéuticas, se mezcla íntimamente una cantidad eficaz de un compuesto concreto, en una forma de sal de adición de base o ácido, como ingrediente activo con un portador farmacéuticamente aceptable.

10

Un portador puede adoptar una gran variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración. Estas composiciones están deseablemente en una forma de dosificación unitaria adecuada, preferiblemente, para su administración oral o su inyección parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en una forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Estos incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de las preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de los polvos, las píldoras, las cápsulas y los comprimidos. En vista de su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma dosificación unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean generalmente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador comprenderá usualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a su

20

25

30

35

solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes suspensores y similares apropiados. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinados opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, cuyos aditivos no ocasionan un efecto perjudicial significativo a la piel. Tales aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diferentes maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una aplicación tópica en la piel, como una pomada. Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I, debido a su aumento de solubilidad en agua sobre la forma de base correspondiente, son más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas en formas de dosificación unitaria para su facilidad de administración y su uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria según se utiliza en la presente memoria hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado asociado con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son los

comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o
revestidos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo,
oblas, soluciones o suspensiones inyectables,
cucharaditas, cucharadas y similares, y sus múltiples
5 formas segregadas.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente
aceptables incluyen las sales de adición de ácido no
tóxicas terapéuticamente activas de los compuestos
10 descritos. Las últimas se pueden obtener convenientemente
tratando la forma de base con un ácido apropiado. Los
ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos
inorgánicos tales como ácidos hidrohlogenados, por
ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico; azufreico;
15 nítrico; ácidos fosfóricos y similares; o ácidos
orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico,
hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico,
succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico,
metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-
20 toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-
aminosalicílico, palmoico y ácidos similares. El término
sal de adición también comprende los solvatos que son
capaces de formar los compuestos descritos, así como sus
sales. Tales solvatos son por ejemplo hidratos,
25 alcoholatos y similares. Por el contrario la forma salina
se puede convertir mediante tratamiento con álcali en una
forma de base libre.

Las formas estereoisoméricas definen todas las
30 formas isoméricas posibles que pueden poseer los
compuestos de Formula (I). A no ser que se mencione o
indique lo contrario, la denominación química de los
compuestos indica la mezcla todas las formas isoméricas
estereoquímicamente posibles, conteniendo dichas mezclas
35 todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura

molecular básica. Más concretamente, los centros estereogénicos pueden tener la configuración (R) o (S); los sustituyentes de los radicales saturados cíclicos bivalentes pueden tener configuración cis o trans. La invención abarca las formas estereoquímicamente isoméricas incluyendo diastereoisómeros, así como sus mezclas en cualquier proporción de los compuestos descritos. Los compuestos descritos pueden existir también en sus formas tautoméricas. Se pretende que tales formas aunque no se indique explícitamente en las fórmulas anteriores y siguientes estén incluidas en el alcance de la presente invención.

Los expertos en el tratamiento de trastornos o afecciones mediadas por PPAR delta podrían determinar fácilmente la cantidad diaria eficaz a partir de los resultados de ensayo presentados más adelante y otra información. En general se contempla que una dosis terapéuticamente eficaz podría ser de 0,001 mg/kg a 5 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente entre 0,01 mg/kg y 0,5 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis terapéuticamente eficaz como dos, tres, cuatro o más sub-dosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas sub-dosis se pueden formular como formas de dosificación unitarias conteniendo, por ejemplo, de 0,05 mg a 250 mg o 750 mg, y en particular de 0,5 a 50 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria. Los 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 se pueden preparar también en formulaciones de liberación controlada o subcutáneas o en parches transdérmicos. El compuesto descrito se puede formular también en forma de pulverización o de otras formulaciones tópicas o inhalables.

La dosis exacta y la frecuencia de administración depende del compuesto concreto de Formula (I) utilizado, la afección concreta que esté siendo tratada, la gravedad de la afección que esté siendo tratada, la edad, el peso y el estado físico general del paciente concreto así como de otra medicación que pueda estar tomando el paciente, como es bien conocidos por los expertos en la técnica. Además, resulta evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede disminuir o aumentar dependiendo de la respuesta del paciente tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Los intervalos de la cantidad diaria eficaz mencionada en la presente memoria son por lo tanto sólo indicativos.

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

E. Uso

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

De acuerdo con la invención, los compuestos y composiciones descritos son útiles para la mejoría de los síntomas asociados con, el tratamiento de, y la prevención de, las siguientes condiciones y enfermedades: hiperlipidemia en fase I, hiperlipidemia pre-clínica,

hiperlipidemia en fase II, hipertensión, EAC (enfermedad arterial coronaria), enfermedad cardíaca coronaria, y hipertrigliceridemia. 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 ocasionan complicaciones ateroscleróticas, reduciendo de ese modo las complicaciones cardiovasculares. Los compuestos preferidos también son útiles por elevar los niveles en suero de lipoproteínas de alta densidad (HDL), reducir los niveles en suero de triglicéridos, LDL, y/o ácidos grasos libres. También es deseable reducir la glucosa en plasma en ayunas (FPG)/HbA1c.

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

1. Dosificaciones

Los expertos en la técnica serán capaces de determinar, de acuerdo con métodos conocidos, la dosificación apropiada para un paciente, tomando en consideración factores tales como la edad, el peso, la salud general, el tipo de síntomas que requieren tratamiento, y la presencia de otras medicaciones. En general, una cantidad eficaz estará entre 0,1 y 1000 mg/kg por día, preferiblemente entre 1 y 300 mg/kg de peso corporal, y las dosificaciones diarias estarán entre 10 y 5000 mg para un sujeto adulto de peso normal. Las cápsulas, los comprimidos u otras formulaciones (tales como líquidos y comprimidos con revestimiento pelicular) pueden tener entre 5 y 200 mg, tal como 10, 15, 25, 35,

50 mg, 60 mg, y 100 mg y se pueden administrar de acuerdo con los métodos descritos.

2. Formulaciones

5

Las formas de dosificación unitaria incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, soluciones y suspensiones orales acuosas y no acuosas, y soluciones parenterales envasadas en contenedores adaptados para la subdivisión en dosis individuales. Las formas de dosificación unitaria se pueden adaptar también para diferentes métodos de administración, incluyendo formulaciones de liberación controlada, tales como implantes subcutáneos. Los métodos de administración incluyen oral, rectal, parenteral (intravenoso, intramuscular, subcutáneo), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, local (gotas, polvos, pomadas, geles o crema), y mediante inhalación (una pulverización bucal o nasal).

20

Las formulaciones parenterales incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones, emulsiones acuosas o no acuosas farmacéuticamente aceptables, y polvos estériles para su preparación. Los ejemplos de los portadores incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol), aceites vegetales, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez se puede mantener mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, un tensioactivo, o manteniendo el tamaño de partícula apropiado. Los portadores para las formas de dosificación sólidas incluyen (a) cargas o expansores, (b) aglutinantes, (c) humectantes, (d) agentes disgregantes, (e) retardadores de la disolución, (f) aceleradores de la absorción, (g) adsorbentes, (h) lubricantes, (i) agentes tamponadores, y (j) propelentes.

35

Las composiciones pueden contener también adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes, y dispersantes; agentes antimicrobianos tales como parabenos, clorobutanol, fenol, y ácido
5 sorbico; agentes isotónicos tales como un azúcar o cloruro de sodio; agentes prolongadores de la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina; y agentes potenciadores de la absorción.

10 **3. Terapia Combinada**

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar combinados con otros agentes farmacéuticamente activos. Estos agentes incluyen agentes reductores de
15 lípidos, y agentes reductores de la presión arterial tales como fármacos de estatina y fibratos.

Los métodos son conocidos en la técnica para determinar las dosis efectivas para los fines
20 terapéuticos y profilácticos para las composiciones farmacéuticas descritas o las combinaciones de fármacos descritas, se formulen o no en la misma composición. Para los fines terapéuticos, el término "cantidad eficaz en conjunto" según se utiliza en la presente memoria,
25 significa la cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o combinado, que logra la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico clínico, que incluye el
30 alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que esté siendo tratado. Para los fines profilácticos (es decir, inhibición del comienzo o progreso de un trastorno), el término "cantidad eficaz en conjunto" hace referencia a la cantidad de cada compuesto activo o
35 agente farmacéutico, solo o combinado, que trata o inhibe

en un sujeto el comienzo o progreso de un trastorno que esté siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico clínico. Así, la presente invención proporciona combinaciones de dos o más fármacos donde, por ejemplo, (a) cada fármaco se administra en una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz independientemente; (b) al menos un fármaco en la combinación se administra en una cantidad que es subterapéutica o subprofiláctica si se administra sola, pero es terapéutica o profiláctica cuando se administra combinada con el segundo fármaco o fármacos adicionales de acuerdo con la invención; o (c) ambos (o más) fármacos se administran en una cantidad que es sub-terapéutica o sub-profiláctica si se administran solos, es terapéutica o profiláctica cuando se administran juntos.

Los agentes anti-diabéticos incluyen sensibilizadores a la insulina de tiazolidinodiona y no tiazolidinodiona, que disminuyen la resistencia a la insulina periférica aumentando los efectos de la insulina en órganos y tejidos diana.

Algunos de los siguientes agentes son conocidos por unirse y activar el receptor gamma nuclear activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR γ) que aumenta la transcripción de genes sensibles a la insulina específicos. Los ejemplos de los agonistas de PPAR-gamma son tiazolidinodionas tales como:

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

210232, o maleato de rosiglitazona);

2. (2) pioglitazona (2,4-tiazolidinodiona, 5-((4-(2-(5-etil-2-piridinil)etoxi)fenil)metil)-, monohidrocloruro, (+)- o 5-((4-(2(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidinodiona, conocida como ACTOS, ZACTOS, o GLUSTIN; también conocida como AD 4833, U 72107, U 72107A, U 72107E, hidrocloruro de pioglitazona (USAN));
3. (3) troglitazona (5-((4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidinodiona, conocida como NOSCAL, REZULIN, ROMOZIN, o PRELAY; también conocida como Cl 991, CS 045, GR 92132, GR 92132X);
4. (4) isaglitazona ((+)-5-[[6-[(2-fluorofenil)metoxi]-2-naftalenil]metil]-2,4-tiazolidinodiona o 5-((6-((2-fluorofenil) metoxi)-2-naftalenil)metilo-2,4-tiazolidinodiona o 5-(6-(2-fluorobenciloxi)naftalen-2-ilmetil)tiazolidino-2,4-diona, también conocida como MCC-555 o neoglitazona); y
5. (5) 5-BTZD.

Adicionalmente, las no tiazolidinodionas que actúan como agentes sensibilizadores a la insulina incluyen, pero no están limitadas a:

1. (1) JT-501 (JTT 501, PNU-1827, PNU-716-MET-0096, o PNU 182716: isoxazolidino-3,5-diona,4-((4-(2-fenil-5-metil)-1,3-oxazolil)etilfenil-4)metil-);
2. (2) KRP-297 (5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-(trifluorometil)bencil)benzamida o 5-((2,4-dioxo-5-tiazolidinil)metil)-2-metoxi-N-(4-(trifluorometil)fenil)metil)benzamida); y
3. (3) Farglitazar (L-tirosina,N-(2-benzoilfenil)-o-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etil)- o N-(2-benzoilfenil)-O-(2-(5-metil-2-fenil-4-

oxazolil)etil)-L-tirosina, o GW2570 o GI-262570).

También se han mostrado otros agentes que tienen actividad moduladora de PPAR tal como actividad agonística de PPAR gamma, SPPAR gamma, y/o PPAR delta/gamma. Los ejemplos se enumeran más abajo:

1. (1) AD 5075;
2. (2) R 119702 hidrocloreuro de ((+ -)-5-(4-(5-Metoxi-
1H-benzimidazol-2-ilmetoxi)bencil)thiazolin-2,4-
diona, o Cl 1037 o CS 011);
3. (3) CLX-0940 (agonista del receptor alfa activado
por proliferadores de peroxisomas/agonista del
receptor gamma activado por proliferadores de
peroxisomas);
4. (4) LR-90 ácido (2,5,5-tris(4-clorofenil)-1,3-
dioxano-2-carboxílico, agonista de PPAR delta/γ);
5. (5) Tularik (agonista de PPARγ);
6. (6) CLX-0921 (agonista de PPARγ);
7. (7) CGP-52608 (agonista de PPAR);
8. (8) GW-409890 (agonista de PPAR);
9. (9) GW-7845 (agonista de PPAR);
10. (10) L-764406 (agonista de PPAR);
11. (11) LG-101280 (agonista de PPAR);
12. (12) LM-4156 (agonista de PPAR);
13. (13) Risarestat (CT-112);
14. (14) YM 440 (agonista de PPAR);
15. (15) AR-H049020 (agonista de PAR);
16. (16) GW 0072 ácido (4-(4-((2S,5S)-5-(2-(bis
(fenilmetil)amino)-2-oxoetil)-2-heptil-4-oxo-3-
thiazolidinil)butil)benzoico);
17. (17) GW 409544 (GW-544 o GW-409544);
18. (18) NN 2344 (DRF 2593);
19. (19) NN 622 (DRF 2725);
20. (20) AR-H039242 (AZ-242);

21. (21) GW 9820 (fibrato);
22. (22) GW 1929 (N-(2-benzoilfenil)-O-(2-(metil-2-piridinilamino)etil)-L-tirosina, conocida como GW 2331, agonista de PPAR alfa/γ);
- 5 23. (23) SB 219994 ácido ((S)-4-(2-(2-benzoxazolilmetilamino)etoxi)-alfa-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencenopropanoico o ácido 3-(4-(2-(N-(2-benzoxazolil)-N-metilamino)etoxi)fenil)-2(S)-(2,2,2-trifluoroetoxi)propiónico o ácido bencenopropanoico, 4-(2-(2-benzoxazolilmetilamino)etoxi)-alfa-(2,2,2-trifluoroetoxi)-, (alfa S)-, agonista de PPAR alfa/γ);
- 10 24. (24) L-796449 (agonista de PPAR alfa/γ);
25. (25) Fenofibrato (Ácido propanoico, 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metil-, éster 1-metiletílico, conocido como TRICOR, LIPCOR, LIPANTIL, LIPIDIL MICRO agonista de PPAR alfa);
- 15 26. (26) GW-9578 (agonista de PPAR alfa);
27. (27) GW-2433 (agonista de PPAR alfa/γ);
- 20 28. (28) GW-0207 (agonista de PPARγ);
29. (29) LG-100641 (agonista de PPARγ);
30. (30) LY-300512 (agonista de PPARγ);
31. (31) NID525-209 (NID-525);
32. (32) VDO-52 (VDO-52);
- 25 33. (33) LG 100754 (agonista del receptor activado por proliferadores de peroxisomas);
34. (34) LY-510929 (agonista del receptor activado por proliferadores de peroxisomas);
- 30 35. (35) bexaroteno ácido (4-(1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)etenil)benzoico, conocido como TARGRETIN, TARGRETYN, TARGREXIN; también conocido como LGD 1069, LG 100069, LG 1069, LDG 1069, LG 69, RO 264455); y
36. (36) GW-1536 (agonista de PPAR alfa/γ).

(B) Otros agentes sensibilizadores a la insulina incluyen, pero no están limitados a:

- 5 (1) INS-1 (D-quiroinositol o D-1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahidrox ciclohexano);
- (2) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B);
- (3) inhibidores la glicógeno sintasa quinasa-3 (GSK3);
- 10 (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, también conocido como CII D 2079) o AZ 40140;
- (5) inhibidores de la glicógeno fosforilasa;
- 15 (6) inhibidores de la 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 del canal del 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);
- 25 (14) SDZ PGU 693 ((+)-trans-2-(S-((4-clorofenoxi)metil)-7-alfa-(3,4-diclorofenil)tetrahidropirrol-(2,1-b)oxazol-5(6H)-ona);
- (15) S 15261 éster 2-((2-metoxi-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)etílico de ácido ((-)-4-(2-((9H-fluoren-9-ilacetil)amino)etil)-benzoico);
- 30 (16) AZM 134 (Alizyme);
- (17) ARIAD;
- 35 (18) R 102380;

- (19) PNU 140975 ácido (1-(hidrazino-
iminometil)hidrazino)acético;
- (20) PNU 106817 ácido (2-(hidrazinoiminometil)-
hidrazino)acético;
- 5 (21) NC 2100 (5-((7-(fenilmetoxi)-3-quinolinil)
metil)-2,4-tiazolidinodiona;
- (22) MXC 3255;
- (23) MBX 102;
- (24) ALT 4037;
- 10 (25) AM 454;
- (26) JTP 20993 (diéster dimetílico de ácido 2-(4-(2-
(5-metilo-2-fenilo-4-oxazolil)etoxi)bencil)-
malónico);
- (27) Dexlipotam ácido (5(R)-(1,2-ditiolan-3-
15 il)pentanoico, también conocido como ácido (R)-alfa
lipoico o ácido (R)-tióctico);
- (28) BM 170744 (ácido 2,2-dicloro-12-(p-clorofenil)
dodecanoico);
- (29) BM 152054 (5-(4-(2-(5-metilo-2-(2-tienil)
20 oxazol-4-il)etoxi)benzotien-7-ilmetil)tiazolidino-
2,4-diona);
- (30) BM 131258 (5-(4-(2-(5-metilo-2-feniloxazol-4-
il)etoxi)benzotien-7-ilmetil)tiazolidino-2,4-diona);
- (31) CRE 16336 (EML 16336);
- 25 (32) HQL 975 (ácido 3-(4-(2-(5-metilo-2-feniloxazol-
4-il)etoxi)fenil)-2(S)-(propilamino)propiónico);
- (33) DRF 2189 (5-((4-(2-(1-Indolil)etoxi)-
fenil)metil)tiazolidino-2,4-diona);
- (34) DRF 554158;
- 30 (35) DRF-NPCC;
- (36) CLX 0100, CLX 0101, CLX 0900, o CLX 0901;
- (37) Inhibidores de la quinasa IkappaB (IKK B)
- (38) Estimuladores de MAPK p38 inhibidores de la
proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK)
- 35 (39) trifosfato fosfatidil-inosítido

- (40) inhibidores receptor de reciclaje de insulina
- (41) modulators del transportador 4 de glucosa
- (42) antagonistas de TNF- α
- (43) Antagonistas de antígeno-1 de diferenciación de
5 células plasmáticas (PC-1)
- (44) inhibidores de la proteína que enlaza lípidos
en el adipocito (ALB/aP2)
- (45) fosfoglicanos
- (46) Galparan;
- 10 (47) Receptron;
- (48) factor de maduración de las células de los
islotes;
- (49) factor (IPF o factor-1 potenciador de
insulina);
- 15 (50) somatomedina C acoplada a proteínas de unión
(también conocida como IGF-BP3, IGF-BP3,
SomatoKina);
- (51) Diab II (conocida como V-411) o Glucanina,
producida por Biotech Holdings Ltd. o Volque
20 Pharmaceutical;
- (52) inhibidores de la glucosa-6 fosfatasa;
- (53) proteínas de transporte de glucosa y ácidos
grasos;
- (54) antagonistas de receptores de glucocorticoides;
- 25 y
- (55) moduladores de glutamina:fructosa-6-fosfato
amidotransferase (GFAT).

30 **(C) Biguanidas, que disminuyen la producción de glucosa
en el hígado y aumentan la absorción de glucosa. Los
ejemplos incluyen metforminas tales como:**

- (1) 1,1-dimetilbiguanida (por ejemplo, Metformina-
DepoMed, Metformina-Biovail Corporación, o
35 METFORMINA GR (polímero de retención de metformina

gástrica)); y

(2) hidrocloreuro de metformina (monohidrocloreuro de diamida N,N-dimetilimidodicarbonimidica, también conocido como LA 6023, BMS 207150, GLUCOPHAGE, o GLUCOPHAGE XR.

(D) Inhibidores de alfa-glucosidasa, que inhiben la alfa-glucosidasa. La alfa-glucosidasa convierte la fructosa en glucosa, retrasando de ese modo la digestión de carbohidratos. Los carbohidratos no digeridos se rompen con posterioridad en el intestino, reduciendo el pico de glucosa post-prandial. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a:

(1) acarbosa (D-glucosa, 0-4,6-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)-, también conocida como AG-5421, Bay-g-542, BAY-g-542, GLUCOBAY, PRECOSE, GLUCOR, PRANDASE, GLUMIDA, o ASCAROSE);

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

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

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

BAY o 1248 o MKC 542);

(5) MOR 14 (3,4,5-piperidinetriol, 2-(hidroximetil)-1-metilo-, (2R-(2alfa,3beta,4alfa,5beta))-, también conocido como N-metildesoxinojirimicina o N-metilmoranolina); y

(6) Voglibosa (3,4-didesoxi-4-((2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil)amino)-2-C-(hidroximetil)-D-epi-inositol o D-epi-Inositol, 3,4-dideoxi-4-((2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil)amino)-2-C-

(hidroximetil)-, también conocida como A 71100, AO 128, BASEN, GLUSTAT, VOGLISTAT.

(E) Las insulinas incluyen insulinas de acción regular o rápida, acción intermedia, y acción lenta, insulina no inyectable o inhalada, insulina selectiva de tejido, glucofosfoquinina (D-quiroyinositol), análogos de insulina tales como moléculas de insulina con diferencias mínimas en la secuencia de aminoácidos naturales y miméticos de insulina de molécula pequeña (miméticos de insulina), y moduladores de endosomas. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a:

(1) Biota;

(2) LP 100;

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

(4) insulina Aspart (insulina humana (ácido 28B-L-aspartico) o B28-Aspinsulina, también conocida como insulina X14, INA-X14, NOVORAPID, NOVOMIX, o NOVOLOG);

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

(6) insulina lispro ("insulina 28B-L-lisina-29B-L-prolina humana, o Lys(B28), análogo de insulina

Pro(B29) humana, también conocida como insulina lys-pro, LY 275585, HUMALOG, HUMALOG MIX 75/25, o HUMALOG MIX 50/50);

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

(8) Suspensión de Insulina Zinc, ampliada (Ultralente), también conocida como HUMULIN U o ULTRALENTE;

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

15 (10) HUMULIN 50/50 (insulina isofano 50% e inyección de insulina 50%);

(11) HUMULIN 70/30 (inyección de insulina isofano 70% e insulina NPH 30%), también conocida como NOVOLIN 70/30, NOVOLIN 70/30 PenFill, NOVOLIN 70/30 Precargada;

20 (12) suspensión de insulina isofano tal como NPH ILETIN II, NOVOLIN N, NOVOLIN N PenFill, NOVOLIN N Precargada, HUMULIN N;

25 (13) inyección de insulina regular tal como ILETIN II Regular, NOVOLIN R, VELOSULIN BR, NOVOLIN R PenFill, NOVOLIN R Precargada, HUMULIN R, o Regular U-500 (Concentrada);

(14) ARIAD;

(15) LY 197535;

(16) L-783281; y

30 (17) TE-17411,

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

35 (1) péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1) y sus miméticos;

- (2) péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y sus miméticos;
- (3) exendina y sus miméticos;
- (4) inhibidores de dipeptil proteasa (DPP o DPPIV) tales como
- 5 (4a) DPP-728 o LAF 237 (2-pirrolidinocarbonitrilo,1-((2-((5-ciano-2-piridinil)amino)etil)amino)-acetilo), conocido como NVP-DPP-728, DPP-728A, LAF-237);
- 10 (4b) P 3298 o P32/98 (fumarato de di-(3N-((2S,3S)-2-amino-3-metil-pentanoil)-1,3-tiazolidina));
- (4c) TSL 225 (ácido triptofilo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoline-3-carboxílico);
- (4d) Valina pirrolidida (valpir);
- 15 (4e) 1-aminoalquilisoquinolinona-4-carboxilatos y sus análogos;
- (4f) SDZ 272-070 (1-(L-Valil) pirrolidina);
- (4g) TMC-2A, TMC-2B, o TMC-2C;
- (4h) Dipeptido nitrilos (2-cianopirrolodidas);
- 20 (4i) inhibidores de CD26; y
- (4j) SDZ 274-444;
- (5) antagonistas de glucagón 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).
- 25

Los presentes compuestos pueden aumentar también la sensibilidad a la insulina con un aumento pequeño o nulo del peso corporal que se encuentra con el uso de los

30 agonistas de PPAR gamma existentes. Los agentes antidiabéticos orales pueden incluir insulina, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, AGI, agonistas de PPAR alfa, y agonistas de PPAR gamma, y agonistas duales de PPAR alfa/gamma.

Los presentes compuestos también pueden aumentar el metabolismo de grasas y/o lípidos, proporcionando un método para perder peso, perder peso de grasa, reducir el índice de masa corporal, reducir lípidos (por ejemplo
5 reducir triglicéridos), o tratar la obesidad o la afección por sobrepeso. Los ejemplos de los agentes reductores de lípidos incluyen secuestrantes de ácidos biliares, derivados de ácido fólico, ácido nicotínico, e inhibidores de la HMGCoA reductasa. Los ejemplos
10 específicos incluyen estatinas tales como LIPITOR®, ZOCOR®, PRAVACHOL®, LESCOL®, y MEVACOR®, y pitavastatina (nisvastatina) (Nissan, Kowa Kogyo, Sankyo, Novartis) y sus formas de liberación prolongada, tales como ADX-159 (lovastatina de liberación prolongada), así como
15 Colestid, Locholest, Questran, Atromid, Lopid, y Tricor.

Los ejemplos de los agentes reductores de la presión arterial incluyen agentes anti-hipertensores, tales como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE)
20 (Accupril, Altace, Captopril, Lotensin, Mavik, Monopril, Prinivil, Univasc, Vasotec, y Zestril), bloqueadores adrenérgicos (tales como Cardura, Dibencilina, Hilorel, Hytrin, Minipress, y Minizide) bloqueadores alfa/beta adrenérgicos (tales como Coreg, Normodine, y Trandate),
25 bloqueadores del canal del calcio (tales como Adalat, Calan, Cardene, Cardizem, Covera-HS, Dilacor, DinaCirc, Isoptin, Nimotop, Norvace, Plendil, Procardia, Procardia XL, Sula, Tiazac, Vascor, y Verelan), diuréticos, antagonistas de receptores de angiotensina II (tales como
30 Atacand, Avapro, Cozaar, y Diovan), bloqueadores beta adrenérgicos (tales como Betapace, Blocadren, Brevibloc, Cartrol, Inderal, Kerlone, Lavatol, Lopressor, Sectral, Tenormin, Toprol-XL, y Zebeta), vasodiladores (tales como Deponit, Dilatrate, SR, Imdur, Ismo, Isordil, Isordil
35 Titrados, Monoket, Nitro-Bid, Nitro-Dur, Nitrolingual

Spray, Nitrostat, y Sorbitrate), y sus combinaciones (tales como Lexxel, Lotrel, Tarka, Teczem, Lotensin HCT, Prinzide, Uniretic, Vaseretic, Zestoretic).

5 **F. Ejemplos Biológicos**

Método de análisis de transfección para receptores PPAR

Las células HEK293 se desarrollaron en Medio DMEM/F-
10 12 con un suplemento de FBS al 10% y glutamina (GIBCOBRL). Las células se co-transfectaron con ADN para el receptor PPAR-Gal4 (PPAR α , γ o δ) e Informador Gal4-Luciferasa utilizando el Reactivo DMR1E-C. Al día siguiente, el medio se reemplazó por medio de crecimiento
15 FBS tratado con carbón al 5%. Al cabo de seis horas, las células se sometieron a tratamiento con tripsina y se sembraron a una densidad de 50.000 células/pocillo en placas de 96 pocillos y se incubaron durante la noche a 37°C en una incubadora con CO₂ al 5%. Las células se
20 trataron después con compuestos de ensayo o vehículo y se incubaron durante 24 horas a 37°C en una incubadora con CO₂ al 5%. La actividad luciferasa se sometió a ensayo utilizando el Steady-Glo Luciferase Assay Kit de Promega. El reactivo DMR1E-C se adquirió de GIBCO Núm. de Cat.
25 10459-014, OPTI-MEM I Reduced Serum Medium se adquirió de GIBCO Núm. de Cat. 31985, Steady-Glo Luciferase Assay Kit se adquirió de Promega Part# E254B.

Se han elaborado y sometido a ensayo una variedad de
30 compuestos de los ejemplos, con un intervalo de resultados in vitro. Más abajo están los compuestos y datos representativos; en algunos casos, cuando se muestran múltiples CE₅₀, se tomaron múltiples mediciones. Naturalmente, diferentes compuestos en Formula (I) pueden
35 tener actividades no idénticas a las de uno cualquiera de

los compuestos de más abajo.

Tabla 2. Datos *In Vitro*

Número de Compuesto	CE ₅₀ (PPAR delta) nM
1	13,2, 18,7, 17,8, 34,1, 14,7
2	26,4, 27,1
3	711
4	29, 27,8
5	79,2, 51,8
6	56,6, 42,9
7	138
8	>500
9	216
10	238
11	45,1,48,3
12	>1000
13	>500
14	>1000
15	22,7,22,1
16	87,8, 51,4
17	32,1,38,7
18	59,1,31,9
19	67,7,49,7
20	194
21	>1000
22	28,9, 68,3
23	27,8, 22,9, 19,3

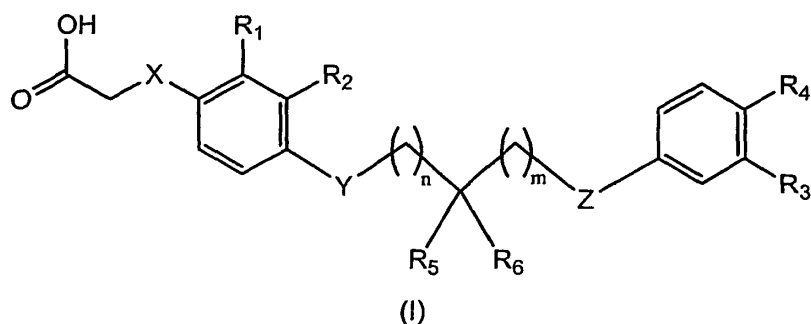
Número de Compuesto	CE ₅₀ (PPAR delta) nM
24	9,7, 7,4
25	147
26	43,8, 47,3
27	119
28	122
29	249

G. Otras Realizaciones

5 Las características y principios de la invención se
ilustran en la discusión, los ejemplos, y las
reivindicaciones de la presente memoria. Diferentes
adaptaciones y modificaciones de la invención resultarán
evidentes para un experto en la técnica y tales otras
10 realizaciones están también dentro del alcance de la
invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Formula (I):



donde

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

Y es S u O;

Z es S, O o CH₂, siempre que cuando Y es O, Z no es CH₂;

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo, y NR_aR_b, donde R_a y R_b son independientemente H o alquilo C₁-C₃;

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente entre H, halo, ciano, alquilo C₁-C₅, hidroxilo, acilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, y NR_cR_d donde R_c y R_d son independientemente H o alquilo C₁-C₃, siempre que R₃ y R₄ no sean ambos H;

R₃ y R₆ se seleccionan independientemente entre halo, fenilo, alquilo C₁-C₉, alcoxi C₁-C₈, alqueno C₂-C₉, alqueno(C₂-C₉)oxi, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalcoxi C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)alcoxi C₁-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)oxialquilo C₁-C₆, y cicloalquil(C₃-C₇)oxialcoxi C₁-C₇, o

R₅ y R₆ forman juntos alquilidenilo C₁-C₉ o alquilidenilo C₃-C₉; o R₅,

R₆ y el átomo de carbono al que están unidos forman juntos cicloalquilo C₃-C₇ o heterociclilo de 5 o 6 miembros;

n es 0, 1 o 2; y

m es 0, 1 o 2;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 2. El compuesto de la reivindicación 1, donde X es S
u O.

3. El compuesto de la reivindicación 2, donde X es
O.

10 4. El compuesto de la reivindicación 1, donde Y es
O.

15 5. El compuesto de la reivindicación 1, donde Y es
S.

6. El compuesto de la reivindicación 1, donde Z es
O.

20 7. El compuesto de la reivindicación 1, donde Z es
CH₂.

8. El compuesto de la reivindicación 1, donde Z es
S.

25 9. El compuesto de la reivindicación 1 donde, m es
1.

30 10. El compuesto de la reivindicación 1, donde m es
2.

11. El compuesto de la reivindicación 1, donde n es
1.

35 12. El compuesto de la reivindicación 1, donde R₁ y
R₂ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-

C₃, alcoxi C₁-C₃, F, Cl, y Br.

13. El compuesto de la reivindicación 12, donde R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre H, metilo, metoxi, F y Cl.

5

14. El compuesto de la reivindicación 1, donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente entre H, halo, ciano, acetilo, alquilo C₁-C₂, y alcoxi C₁-C₂.

10

15. El compuesto de la reivindicación 14, donde R₃ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, hidroxilo, metilo, y metoxi.

15

16. El compuesto de la reivindicación 14, donde R₁ se selecciona independientemente entre F, Cl, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi, clorodifluorometilo, clorodifluorometoxi, diclorofluorometilo, y diclorofluorometoxi.

20

17. El compuesto de la reivindicación 1, donde R₃ se selecciona entre metilo, metoxi, H, Cl, Br, I, OH, -CH(CF₃)₂, CF₃, -OCF₃, -N(CH₃)₂, -O-CH₂COOH, y -COCH₃, y R₄ se selecciona entre H, Cl, y metilo.

25

18. El compuesto de la reivindicación 1, donde R₅ y R₆ forman juntos alquilideno C₁-C₉ o alquilideno C₃-C₉, o R₅, R₆ y el átomo de carbono al que están unidos forman juntos cicloalquilo C₃-C₇.

30

19. El compuesto de la reivindicación 1, donde R₅ y R₆ se seleccionan independientemente entre halo, fenilo, alquilo C₁-C₉, alcoxi C₁-C₈, alqueno C₂-C₉, alqueno(C₂-C₉)oxi, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalcoxi C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)alcoxi

35

C_1-C_7 , cicloalquil (C_3-C_7) oxialquilo C_1-C_6 , y
cicloalquil (C_3-C_7) oxialcoxi C_1-C_7 .

20. El compuesto de la reivindicación 1, donde R_3 se
5 selecciona entre H, F, Cl, metilo, y metoxi, y R_4 se
selecciona entre F, Cl, acetilo, metilo, metoxi,
trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo,
difluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi,
clorodifluorometilo, clorodifluorometoxi, diclorofluoro-
10 metilo, y diclorofluorometoxi.

21. El compuesto de la reivindicación 1, donde R_1 se
selecciona entre H, CF_3 , metilo, Cl, y metoxi, y R_2 se
selecciona entre H, Cl, y metilo.

15

22. El compuesto de la reivindicación 1, donde X es
O e Y es O.

23. El compuesto de la reivindicación 1, donde Z es
20 O e Y es S.

24. El compuesto de la reivindicación 1, donde X es
O e Y es S.

25. El compuesto de la reivindicación 1, donde X es
un enlace covalente e Y es S.

26. El compuesto de la reivindicación 1, donde
Z es O o CH_2 ;
30 R_1 se selecciona entre H, CF_3 , metilo, Cl, y metoxi;
 R_2 se selecciona entre H, Cl, y metilo;
 R_3 se selecciona entre H, F, Cl, metilo, y metoxi; y
 R_4 se selecciona entre F, Cl, metilo, y metoxi.

35 27. El compuesto de la reivindicación 1, donde

Z es O o CH₂;

X es O;

Y es O;

R₃ se selecciona entre H, F, Cl, metilo, y metoxi; y

5 R₄ se selecciona entre F, Cl, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo, y fluorometoxi.

10 28. El compuesto de la reivindicación 1, donde

Z es O o CH₂;

X es O;

Y es S;

R₃ se selecciona entre H, F, Cl, metilo, y metoxi; y

15 R₄ se selecciona entre F, Cl, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo, y fluorometoxi.

29. El compuesto de la reivindicación 1, donde

20 Y es O;

Z es O;

R₃ se selecciona entre H, F, Cl, metilo, y metoxi; y

R₄ se selecciona entre F, Cl, metilo, metoxi, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo, y fluorometoxi.

30. El compuesto de la reivindicación 1, donde

Z es O o CH₂;

R₁ se selecciona entre H, CF₃, metilo, Cl, y metoxi;

30 R₂ se selecciona entre H, Cl, y metilo;

R₃ se selecciona entre H, F, Cl, metilo, y metoxi;

R₄ se selecciona entre F, Cl, metilo, metoxi, y metilo, metoxi,

trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi, fluorometilo, y fluorometoxi; y

R₅ y R₆ forman juntos alquilidenilo C₁-C₉ o alquilidenilo C₃-C₉, o R₅, R₆ y el átomo de carbono al que están unidos forman juntos cicloalquilo C₃-C₇.

5

31. El compuesto de la reivindicación 26, donde
X es O;
Y es O o S; y
Z es O.

10

32. El compuesto de la reivindicación 26, donde R₅ y R₆ forman juntos alquilidenilo C₁-C₉ o alquilidenilo C₃-C₉, o R₅, R₆ y el átomo de carbono al que están unidos forman juntos cicloalquilo C₃-C₇.

15

33. El compuesto de la reivindicación 26, donde R₅ y R₆ se seleccionan independientemente entre halo, fenilo, alquilo C₁-C₉, alcoxi C₁-C₈, alqueno C₂-C₉, alqueno(C₂-C₉)oxi, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalcoxi C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)alquilo C₁-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)alcoxi C₁-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)oxialquilo C₁-C₆, y cicloalquil(C₃-C₇)oxialcoxi C₁-C₇.

20

34. El compuesto de la reivindicación 26, donde m es 1 y n es 1.

25

35. El compuesto de la reivindicación 26, donde Y es S.

30

36. El compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona entre:

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

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

35

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

Ácido (2-cloro-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-
alilsulfanil]-fenoxi)-acético;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

35 Ácido {4-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoximetil)-

alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

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

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

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

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

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

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

15 Ácido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoxi)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético;

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

Ácido {4-[2-(4-terc-butil-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

20 Ácido {4-[2-(4-isopropil-fenoximetil)-alilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

Ácido {2-cloro-4-[2-(3,4-dicloro-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético;

25 Ácido {2-cloro-4-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético;

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

Ácido {2-cloro-4-[2,2-dimetil-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-fenoxi}-acético;

30 Ácido {2-cloro-4-[1-(4-trifluorometil-fenoximetil)-ciclopropilmetilsulfanil]-fenoxi}-acético;

Ácido {3-cloro-4-[2,2-dimetil-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-fenil}-acético;

35 Ácido {3-cloro-4-[2,2-dimetil-3-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-propilsulfanil]-fenil}-acético; y

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

5 37. El compuesto de la reivindicación 1, que es ácido acético, [2-metil-4-[[2-[[4-(trifluorometil)-fenoxi]metil]-2-propenil]tio]fenoxi]-.

10 38. El compuesto de la reivindicación 1, que es ácido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-alilsulfanil]-fenoxi}-acético.

15 39. El compuesto de la reivindicación 1, que es ácido [2-metil-4-[[2-[[[4-(trifluorometil)fenil]tio]-metil]-2-propenil]tio]fenoxi]-acético.

40. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38.

20 41. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, o una composición de la reivindicación 39 para su uso en el tratamiento o la inhibición del progreso de una afección mediada por PPAR-delta.

25