

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 435**

51 Int. Cl.:  
**C07C 323/20** (2006.01)  
**C07C 323/62** (2006.01)  
**C07D 333/28** (2006.01)  
**A61K 31/192** (2006.01)  
**A61K 31/277** (2006.01)  
**A61K 31/381** (2006.01)  
**A61P 3/06** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09075188 .4**  
96 Fecha de presentación: **16.09.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2100877**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.09.2009**

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

30 Prioridad:  
**19.09.2003 US 504146 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**12.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**12.04.2012**

73 Titular/es:  
**JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**  
**TURNHOUTSEWEG 30**  
**2340 BEERSE, BE**

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

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 378 435 T3

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**

Ácidos 4-((fenoxialquil)tio)-fenoxiacéticos y análogos

**Antecedentes de la invención**

5 La enfermedad cardiovascular (CVD) está extendida en el mundo y con frecuencia está asociada con otras patologías tales como diabetes y obesidad. Numerosos estudios de población han intentado identificar los factores de riesgo de CVD; de estos, se considera que los niveles altos en plasma de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-C), los niveles en plasma altos de triglicéridos (>200 mg/dl) y los niveles bajos de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-C) están entre los más importantes. Actualmente, existen pocas terapias que se dirigen a HDL-C y triglicéridos bajos.

10 Los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR) son sensores metabólicos que regulan la expresión de genes implicados en homeostasis de glucosa y lípidos. Los agonistas del subtipo PPAR $\alpha$ , tales como LOPID® (gemfibrozil) y TRICOR® (fenofibrato) y agonistas del subtipo PPAR $\gamma$ , tales como AVANDIA® (maleato de rosiglitazona), se usan para el tratamiento de dislipidemia y diabetes, respectivamente. Otro miembro de esta familia de receptores nucleares, el receptor activado por el proliferador de peroxisomas delta (PPAR delta o PPAR $\delta$ )  
15 también es un factor de transcripción necesario que se ha indicado que está implicado en la regulación de genes implicados en el metabolismo de lípidos y consumo de energía. PPAR delta ha demostrado que actúa como un receptor de "entrada" que modula la expresión de otros PPAR (Shi y col., 2002, Proc Natl. Acad. Sci USA, 99 (5): 2613-2618). Cada subtipo de receptor tiene una distribución en tejido diferente: 1) PPAR $\alpha$  muestra la expresión más alta en el hígado, 2) PPAR $\gamma$  aparece principalmente en tejido adiposo y 3) PPAR $\delta$  tiene la distribución más amplia, de forma ubicua en la rata adulta (Braissant y col., 1996, Endocrinology 137(1): 354-366) y en todos los tejidos humanos ensayados hasta la fecha, incluyendo hígado, riñón, tejido adiposo abdominal y músculo esquelético (Auboeuf y col., 1997, Diabetes 46(8): 1319-1327).

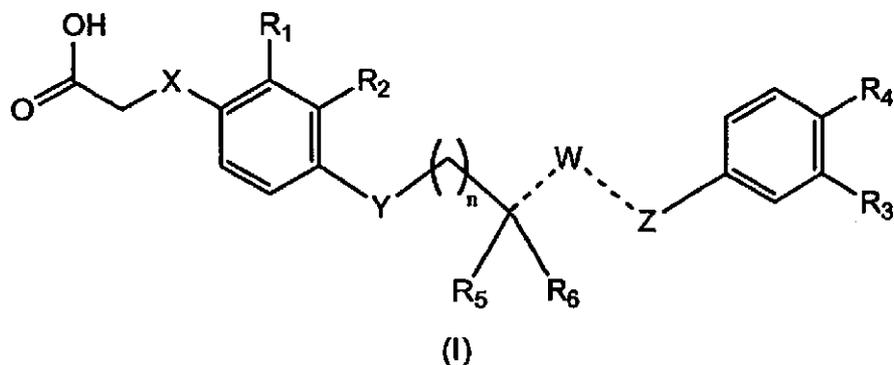
Recientemente, se han publicado ligandos potentes para PPAR $\delta$ , proporcionando un mejor entendimiento de su función en el metabolismo de lípidos. El efecto principal de estos compuestos en ratones db/db (Leibowitz y col.,  
25 2000, FEBS Lett. 473(3): 333-336) y monos rhesus obesos (Oliver y col., 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98(9): 5306-5311) fue un aumento en el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-C) y una disminución en triglicéridos, con poco efecto sobre la glucosa (aunque los niveles de insulina estuvieron disminuidos en monos). HDL-C retira el colesterol de células periféricas a través de un proceso denominado transporte inverso del colesterol. La primera etapa y que es limitante de tasa, una transferencia de colesterol celular y fosfolípidos al componente de apolipo-proteína A-I de HDL, está mediada por el transportador de casete de unión a ATP A1 (ABCA1) (Lawn y col.,  
30 1999, J. Clin. Investigation 104(8): R25-R31). La activación de PPAR $\delta$  ha demostrado que aumenta el nivel de HDL-C a través de regulación transcripcional de ABCA1 (Oliver y col., 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98(9): 5306-5311). A través de la inducción de expresión de ARNm de ABCA1 en macrófagos, los agonistas de PPAR $\delta$  pueden aumentar los niveles de HDL-C en pacientes y retirar el exceso de colesterol de macrófagos cargados de lípidos,  
35 inhibiendo de ese modo el desarrollo de lesiones ateroscleróticas. La terapia existente para hipercolesterolemia incluye los fármacos de estatina, que disminuyen LDL-C pero muestran un efecto pequeño sobre HDL-C, y los fibratos, los agonistas de PPAR $\alpha$  que tienen potencia baja e inducen sólo elevación de HDL-C moderada. Además, al igual que los fibratos, los agonistas de PPAR $\delta$  también pueden reducir triglicéridos, un factor de riesgo adicional para enfermedad cardiovascular y diabetes. El nivel elevado de ácidos grasos libres ha demostrado que contribuye a la resistencia a insulina y progresión de diabetes (Boden, G. PROCEEDINGS OF THE ASSOCIATION OF  
40 AMERICAN PHYSICIANS (Mayo-Junio de 1999), 111 (3). 241 -8).

Ejemplos de agonistas de PPAR delta conocidos, útiles de diversas maneras para hiperlipidemia, diabetes o aterosclerosis incluyen L-165041 (Leibowitz y col., 2000) y GW501516 (Oliver y col., Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2001), 98(9), 5306-5311). El tratamiento de monocitos THP-1  
45 diferenciados con GW501516 indujo expresión de ARNm de ABCA1 y salida de colesterol potenciada a partir de estas células.

Otros agonistas de PPAR delta adicionales se conocen a partir de los documentos WO-03/074495 y WO-03/011807.

**Sumario de la Invención**

La invención presenta compuestos de Fórmula (I) a continuación:



en la que

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

Y es S u O;

5 - - - - - W - - - - - representa un grupo seleccionado entre =CH-, -CH=, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, =CH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=, =CH-CH= y -CH=CH-

Z se selecciona entre O, CH y CH<sub>2</sub>, con la condición de que Y sea O y Z sea O;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halo y NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

10 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre H, halo, ciano, hidroxilo, acetilo, alquilo C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub> donde R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>, con la condición de que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> no sean los dos H;

15 R<sub>5</sub> se selecciona entre halo, fenilo, fenoxi, (fenil)alcoxi C<sub>1-5</sub>, (fenil)alquilo C<sub>1-5</sub>, heteroariloxi C<sub>2-5</sub>, heteroaril C<sub>2-5</sub>-alcoxi C<sub>1-5</sub>, heterociclioxi C<sub>2-5</sub>, alquilo C<sub>1-9</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>2-9</sub>, alqueno C<sub>2-9</sub>, alqueno C<sub>2-9</sub>, alqueno C<sub>2-9</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alcoxi C<sub>1-7</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-5</sub>-alcoxi C<sub>1-5</sub> o cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub>-alcoxi C<sub>1-7</sub>;

R<sub>6</sub> es H cuando - - - - - W - - - - - representa un grupo seleccionado entre -CH=, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH= y -CH=CH- o

20 R<sub>6</sub> está ausente cuando - - - - - W - - - - - representa un grupo seleccionado entre =CH-, =CH-CH<sub>2</sub>- y =CH-CH=; y

n es 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención también presenta composiciones que incluyen uno o más compuestos de Fórmula (I) y un vehículo o excipiente farmacéutico.

25 Estas composiciones y los procedimientos que se muestran a continuación pueden incluir adicionalmente otros agentes farmacéuticamente activos, tales como agentes de disminución de lípidos o agentes de disminución de la presión sanguínea, o ambos.

30 Otro aspecto de la invención incluye procedimientos de uso de los compuestos divulgados o composiciones en varios procedimientos para tratar, prevenir o inhibir la progresión de una afección directa o indirectamente mediada por PPAR delta. Dicha afección incluye, entre otros, diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico X, hipercolesterolemia; hipo-colesterolemia HDL, hiper-colesterolemia LDL, dislipidemia, aterosclerosis y obesidad.

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

35 Otra realización de la presente invención es un procedimiento para inhibir el inicio y/o inhibir la progresión de una afección mediada por PPAR-delta, comprendiendo dicho procedimiento administrar a un paciente que necesite tratamiento una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o composición descrito en el presente

documento.

5 Ejemplos de afecciones que se pueden tratar con un agonista de PPAR-delta incluyen, entre otros, diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico X, hipercolesterolemia; hipo-colesterolemia HDL, hipercolesterolemia LDL, dislipidemia, aterosclerosis y obesidad. La dislipidemia incluye hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mixta. Por ejemplo, la dislipidemia (incluyendo hiperlipidemia) puede ser una o más de las siguientes afecciones: HDL bajas (< 35 o 40 mg/dl), triglicéridos altos (> 200 mg/dl) y LDL altas (> 150 mg/dl).

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la discusión detallada, ejemplos y reivindicaciones siguientes.

### **Descripción Detallada**

10 La invención se refiere a composiciones que contienen compuestos de Fórmula (I) en la sección de Sumario anterior y procedimientos de uso de los mismos.

15 Los compuestos preferidos de la invención son agonistas potentes de PPAR delta que tienen al menos una y preferiblemente dos o tres de las siguientes características cuando se administran a pacientes con hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, bajo HDL-C, obesidad, diabetes y/o Síndrome Metabólico X: 1) aumentar el nivel del HDL-C, 2) disminuir los triglicéridos, 3) disminuir los ácidos grasos, y 4) disminuir los niveles de insulina. La mejora en los niveles de HDL-C y triglicéridos es beneficiosa para la salud cardiovascular. Además, los niveles disminuidos de triglicéridos y ácidos grasos contribuyen a reducir la obesidad y mejorar o prevenir la diabetes.

20 El PPAR delta, expresándose de forma ubicua, puede actuar como un receptor de entrada que regula la expresión/actividad de otros receptores nucleares tales como otros PPAR. Por ejemplo, PPAR delta ha demostrado que bloquea la adipogénesis mediada por PPAR $\gamma$  y la expresión de acil-CoA oxidasa; también ha demostrado estar asociado con los correpresores de receptores nucleares SMRT (mediador silenciador para receptores de hormonas retinoides y tiroideas), SHARP (SMART y proteína represora asociada con histona deacetilasa) y HDAC (histona deacetilasa). Por tanto, las afecciones mediadas directamente por estos receptores nucleares, tales como obesidad y diabetes de tipo II, se pueden mediar indirectamente mediante PPAR delta (véase, por ejemplo, Shi y col., 2002, Proc Natl. Acad. Sci USA, 99(5): 2613-2618).

Algunos aspectos de la descripción se refieren al tratamiento de hipertrigliceridemia, niveles crecientes de HDL, niveles decrecientes de LDL y/o disminución de colesterol total. Preferiblemente, los procedimientos de tratamiento están asociados con mejoras en el alcance, duración o grado de los efectos secundarios, tales como edema, asociados normalmente con otras terapias existentes.

30 La invención se describe adicionalmente más adelante. La especificación está organizada del siguiente modo; A) Términos; B) Compuestos; C) Síntesis; D) Formulación y Administración; E) Uso; F) Ejemplos Biológicos; G) Otras realizaciones; y reivindicaciones.

#### **A. Términos**

35 El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente a un ser humano, que ha sido el objeto del tratamiento, observación o experimento.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, significa que la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un sistema de tejido, animal o ser humano buscada por un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye alivio, prevención, tratamiento o retraso del inicio o la progresión de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se esté tratando.

40 Las afecciones mediadas directa o indirectamente por PPAR delta incluyen, entre otras, diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico X, hipercolesterolemia; hipo-colesterolemia HDL, hipercolesterolemia LDL, dislipidemia, aterosclerosis y obesidad.

45 Con propósitos terapéuticos, la expresión "cantidad conjuntamente eficaz" como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, un animal o un ser humano que está buscando un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando. Con propósitos profilácticos (es decir, inhibir la aparición o progresión de un trastorno), la expresión "cantidad conjuntamente eficaz" se refiere a la cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que trata o inhibe en un sujeto la aparición o progresión de un trastorno que está buscando un investigador, veterinario, médico u otro clínico. Por tanto, en el presente documento se describen combinaciones de dos o más fármacos en las que, por ejemplo, (a) cada fármaco se administra en una cantidad independientemente terapéuticamente o profilácticamente eficaz; (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 en combinación con el segundo o los fármacos adicionales de acuerdo con la invención; o (c) ambos (o más) fármacos se administran en una cantidad que es subterapéutica o subprofiláctica si se administra sola, pero

que es terapéutica o profiláctica cuando se administran juntos.

A menos que se indique otra cosa, como se usan en el presente documento y si se usan solos o como parte de un grupo sustituyente, "alquilo" y "alcoxi" incluyen cadenas lineales y ramificadas que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, tales como C<sub>1-6</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>3-8</sub>, C<sub>2-5</sub> o cualquier otro intervalo, y a menos que se indique otra cosa, incluyen restos tanto sustituidos como sin sustituir. Por ejemplo, los radicales alquilo C<sub>1-6</sub> 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 descritos previamente. "Alquilo" y "alcoxi" incluyen restos sin sustituir o sustituidos con una o más sustituciones, tales como entre 1 y 5, 1 y 3, o 2 y 4 sustituyentes. Los sustituyentes pueden ser iguales (dihidroxi, dimetilo), similares (cloro, flúor) o diferentes (clorobencil- o aminometil-sustituido). Los ejemplos de alquilo sustituido incluyen haloalquilo (tal como fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, perclorometilo, 2-bromoetilo, trifluorometilo y 3-yodociclopentilo), hidroxialquilo (tal como hidroximetilo, hidroxietilo, 2-hidroxiopropilo), aminoalquilo (tal como aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo y 2-aminopropilo), alcoxilalquilo, nitroalquilo, alquilalquilo, cianoalquilo, fenilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, fenoxialquilo, heteroariloxialquilo (tal como 2-piridiloxialquilo), heterocicliloxi-alquilo (tal como 2-tetrahidropiranoxi-alquilo), tioalquilalquilo (tal como MeS-alquilo), tiofenilalquilo (tal como pH<sub>S</sub>-alquilo), carboxialquilo, y así sucesivamente. Un grupo di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino incluye grupos alquilo seleccionados independientemente, para formar, por ejemplo, metilpropilamino y isopropilmetilamino, además de grupos dialquilamino que tienen dos de los mismos grupos alquilo tales como dimetilamino o dietilamino.

El término "alqueno" incluye radicales hidrocarburo de cadena lineal y ramificada opcionalmente sustituidos como se ha indicado anteriormente con al menos un doble enlace carbono-carbono (sp<sup>2</sup>). Los alquenos incluyen etenilo (o vinilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (o alilo), isopropenilo (o 1-metilvinilo), but-1-enilo, but-2-enilo, butadienos, pentenos, hexa-2,4-dienilo, y así sucesivamente. Los radicales hidrocarburo que tienen una mezcla de dobles enlaces y triples enlaces, tales como 2-penten-4-inilo, se agrupan como alquinos en el presente documento. Alqueno incluye cicloalqueno. Las formas *cis* y *trans* o (E) y (Z) se incluyen dentro de la invención. "Alqueno" puede estar sustituido con una o más sustituciones incluyendo, pero sin limitación, cianoalqueno y tioalqueno.

El término "alquino" incluye radicales hidrocarburo de cadena lineal y ramificada opcionalmente sustituidos como se ha indicado anteriormente con al menos un triple enlace carbono-carbono (sp). Los alquinos incluyen etinilo, propinilo, butinilo y pentinilo. Los radicales hidrocarburo que tienen una mezcla de dobles enlaces y triples enlaces, tales como 2-penten-4-inilo, se agrupan como alquinos en el presente documento. Alquino no incluye cicloalquino.

El término "Ac", como se usa en el presente documento, si se usa solo o como parte de un grupo sustituyente, significa acetilo (CH<sub>3</sub>CO-).

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

Las expresiones "arilo" o "Ar", como se usan en el presente documento, se refieren a un sistema de anillos de hidrocarburo sin sustituir o sustituido tal como fenilo y naftilo. Cuando el grupo Ar o arilo está sustituido, puede tener de uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente entre alquilo C<sub>1-C<sub>8</sub></sub>, alcoxi C<sub>1-C<sub>8</sub></sub>, alquilo C<sub>1-C<sub>8</sub></sub> fluorado (por ejemplo, trifluorometilo), alcoxi C<sub>1-C<sub>8</sub></sub> fluorado (por ejemplo, trifluorometoxi), halógeno, ciano, alquilcarbonilo C<sub>1-C<sub>8</sub></sub> tal como acetilo, carboxilo, hidroxilo, amino, nitro, alquilamino C<sub>1-C<sub>4</sub></sub> (es decir, -NH-alquilo C<sub>1-C<sub>4</sub></sub>), dialquilamino C<sub>1-C<sub>4</sub></sub> (es decir, -N-[alquilo C<sub>1-C<sub>4</sub></sub>]<sub>2</sub> donde los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes) o fenilo sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, donde los sustituyentes del fenilo se seleccionan independientemente entre alquilo C<sub>1-C<sub>8</sub></sub>, alcoxi C<sub>1-C<sub>8</sub></sub>, alquilo C<sub>1-C<sub>8</sub></sub> fluorado, alcoxi C<sub>1-C<sub>8</sub></sub> fluorado, halógeno, ciano, acetilo, carboxilo, hidroxilo, amino, nitro, alquilamino, dialquilamino o heteroarilo de cinco o seis miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, representa un sistema de anillos aromático, monocíclico o bicíclico, de cinco o seis miembros, estable, sin sustituir o sustituido, que consiste en átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S. El grupo heteroarilo puede unirse a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzofuranilo, benzopirazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, furanilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolizino, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, 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 sin limitación, alquilo C<sub>1-C<sub>8</sub></sub>, halógeno y arilo.

El término "heterociclilo" incluye anillos no aromáticos opcionalmente sustituidos que tienen átomos de carbono y al menos un heteroátomo (O, S, N) o resto de heteroátomo (SO<sub>2</sub>, CO, CONH, COO) en el anillo. Un heterociclilo puede estar saturado, parcialmente saturado, aromático o condensado. Los ejemplos de heterociclilo incluyen ciclohexilimino, imdazolidinilo, imidazolinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, piridilo, piranilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo y tienilo.

A menos que se indique otra cosa, heteroarilo y heterociclilo pueden tener una valencia que los conecta con el resto de la molécula a través de un átomo de carbono, tal como 3-furilo o 2-imidazolilo, o a través de un heteroátomo, tal como N-piperidilo o 1-pirazolilo. Preferiblemente, un heterociclilo monocíclico tiene entre 5 y 7 átomos en el anillo, o entre 5 y 6 átomos en el anillo; y puede tener entre 1 y 5 heteroátomos o restos de heteroátomos en el anillo, y preferiblemente entre 1 y 3, o entre 1 y 2 heteroátomos o restos de heteroátomos.

Heterociclilo y heteroarilo también incluyen anillos condensados, por ejemplo, bicíclicos, tales como los que están condensados con un anillo aromático de cinco o seis miembros, carbocíclico o heteroaromático, opcionalmente sustituido. Por ejemplo, "heteroarilo" incluye un anillo heteroaromático de seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno condensado con un anillo aromático, carbocíclico o heterocíclico, de cinco o seis miembros, opcionalmente sustituido. Dicho anillo aromático, de cinco o seis miembros, heterocíclico, condensado con dicho anillo aromático de cinco o seis miembros puede contener 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, siendo un anillo de seis miembros, o 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, siendo un anillo de cinco miembros.

Se entiende que la definición de cualquier sustituyente o variable en un sitio particular en una molécula es independiente de sus definiciones en cualquier otro sitio en esa molécula. Debe entenderse que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de la presente invención pueden seleccionarse por un especialista en la técnica para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente por técnicas conocidas en la técnica así como por los procedimientos indicados en el presente documento.

Cuando los restos químicos se combinan, tal como en etoximetilo o feniletilo, el término se describe en la dirección de la periferia hacia el punto de conexión del resto de la molécula. Por ejemplo, etoximetilo es  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2-$  y feniletilo es un grupo fenilo unido mediante  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  al resto de la molécula (y no un grupo fenilo unido a la molécula con un grupo  $\text{CH}_3\text{CH}_2$  como un sustituyente en el fenilo). Cuando se usan paréntesis, éstos indican una sustitución periférica.

Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que se produzca como resultado, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

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

## B. Compuestos

La presente invención se refiere a composiciones que contienen y procedimientos de uso de compuestos de Fórmula (I) como se ha descrito anteriormente. A menos que se indique otra cosa, en la Fórmula (I), cada hidrocarbilo (alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, etc) o heterocarbilo (heterociclilo, heteroarilo, resto de heteroátomo tal como sulfonilo, amino, amido, etc.) puede estar sustituido o sin sustituir, por ejemplo, "alquilo" incluye alquilo sustituido y sin sustituir y "heterociclilo" y "arilo" y "alcoxi" y así sucesivamente, que también pueden estar sustituidos o sin sustituir.

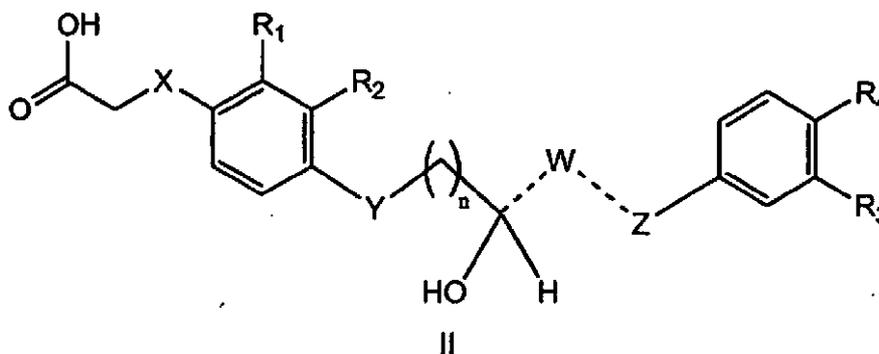
Ejemplos de la presente invención incluyen los compuestos en los que: (a) X es S u O; (b) X es un enlace covalente; (c) X es O; (d) Y es O; (e) Y es S; (f) Z es O; (g) Z es CH o  $\text{CH}_2$ ; (h) - - - - - W - - - - - representa  $-\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ; (i) - - - - - W - - - - - representa  $-\text{CH}_2-$ ; j) - - - - - W - - - - - representa  $=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{}$ ,  $=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$ ,  $=\text{CH}-\text{CH}=\text{}$  o  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ; (k)  $R_1$  y  $R_2$  se seleccionan independientemente entre H, alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$ , F, Cl y Br; (l)  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente entre H, halo, ciano, alquilo  $C_{1-4}$  y alcoxi  $C_{1-3}$ ; (m)  $R_1$  y  $R_2$  se seleccionan independientemente entre H, metilo, metoxi, F y Cl; (n)  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente entre H, halo, ciano, hidroxilo, acilo  $C_{2-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  y  $C_{1-3}$  alcoxi; (o)  $R_3$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, metilo y metoxi; (p)  $R_4$  se selecciona independientemente entre F, Cl, metilo, metoxi, trifluorometilo, fluorometilo, difluorometilo, clorodifluorometilo, diclorofluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, clorodifluorometoxi, diclorodifluorometoxi y fluorometoxi; (q)  $R_3$  se selecciona entre metilo, metoxi, H, Cl, Br, I, OH,  $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{COOH}$  y  $-\text{COCH}_3$ , y  $R_4$  se selecciona entre H, Cl y metilo; (r)  $R_5$  se selecciona entre alquilo  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-7}$ , alqueniloxi  $C_{2-7}$ , alquinilo  $C_{2-7}$ , alquiniloxi  $C_{2-7}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , cicloalcoxi  $C_{3-7}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-5}$ -alcoxi  $C_{1-5}$  y cicloalquiloxi  $C_{3-7}$ -alcoxi  $C_{1-7}$ ; (s)  $R_5$  se selecciona entre fenoxi, (fenil)alcoxi  $C_{1-5}$ , (fenil)alquilo  $C_{1-5}$ , heteroariloxi  $C_{2-5}$ , heteroaril  $C_{2-5}$ -alcoxi  $C_{1-5}$ , heterociclioxi  $C_{2-5}$ , cicloalquil  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-7}$ , cicloalquil  $C_{3-7}$ -alcoxi  $C_{1-7}$  y cicloalquiloxi  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-6}$ ; (t)  $R_6$  es H; (u)  $R_3$  se selecciona entre H, F, Cl, metilo y metoxi, y  $R_4$  se selecciona entre F, Cl, metilo, fluorometilo, difluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y metoxi; (v)  $R_1$  se selecciona entre H,  $\text{CF}_3$ , metilo, Cl y metoxi, y  $R_2$  se selecciona entre H, Cl y metilo; (w)  $R_1$  se selecciona entre H,  $\text{CF}_3$ , metilo, Cl y metoxi, y  $R_2$  se selecciona entre H, Cl y metilo y X es un enlace covalente; (x)  $R_1$  se selecciona entre H,  $\text{CF}_3$ , metilo, Cl y metoxi, y  $R_2$  se selecciona entre H, Cl y metilo, X es un enlace covalente, Y es S, y Z es O; (y) X es O e Y es O; (z) X es O e Y es S; (aa) Y es O y Z es O; (bb) Y es S y Z es O; (cc)  $R_6$  es H y  $R_5$  se selecciona entre alquilo  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-7}$ , alqueniloxi  $C_{2-7}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , y alcoxi  $C_{1-5}$ -alcoxi  $C_{1-5}$ ; (dd)  $R_6$  es H y  $R_5$  se selecciona entre  $C_{1-5}$  alquilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , alquenilo  $C_{2-5}$ , alqueniloxi  $C_{2-5}$  y alcoxi  $C_{1-5}$ -alcoxi  $C_{1-5}$ ; (ee)  $R_6$  es H y  $R_5$  se selecciona entre alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$ , alquenilo  $C_{2-4}$ , alqueniloxi  $C_{2-4}$  y alcoxi  $C_{1-3}$ -alcoxi  $C_{1-3}$ ; (ff)  $R_6$  es H y  $R_5$  se selecciona entre metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi,

propeniloxi, isopropeniloxi, etoxi-metoxi, metoxi-metoxi, metoxi-metilo, metoxietilo, etoximetilo y etoxi-etilo; (gg) R<sub>1</sub> se selecciona entre H, CF<sub>3</sub>, metilo, Cl y metoxi, R<sub>2</sub> se selecciona entre H, Cl y metilo, R<sub>3</sub> se selecciona entre H, F, Cl, metilo y metoxi; y R<sub>4</sub> se selecciona entre F, Cl, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi y metoxi; (hh) X es O, Y es O, R<sub>3</sub> se selecciona entre H, F, Cl, metilo y metoxi; y R<sub>4</sub> se selecciona entre F, Cl, metilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y metoxi; (ii) X es O, Y es S, R<sub>3</sub> se selecciona entre H, F, Cl, metilo y metoxi, y R<sub>4</sub> se selecciona entre F, Cl, metilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y metoxi; (jj) X es un enlace covalente, Y es S, R<sub>3</sub> se selecciona entre H, F, Cl, metilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y metoxi; (kk) Y es O, Z es O, R<sub>3</sub> se selecciona entre H, F, Cl, metilo y metoxi; y R<sub>4</sub> se selecciona entre F, Cl, metilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y metoxi; (ll) Y es S, Z es O, R<sub>3</sub> se selecciona entre H, F, Cl, metilo y metoxi, y R<sub>4</sub> se selecciona entre F, Cl, metilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y metoxi; (mm) R<sub>3</sub> se selecciona entre H, F, Cl, metilo y metoxi, R<sub>4</sub> se selecciona entre F, Cl, metilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y metoxi, R<sub>5</sub> se selecciona entre alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-7</sub>, alqueniloxi C<sub>2-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-5</sub>-alcoxi C<sub>1-5</sub> y R<sub>6</sub> es H; (nn) X es O, Y es O, R<sub>5</sub> se selecciona entre alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alqueniloxi C<sub>2-4</sub> y alcoxi C<sub>1-3</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>, y R<sub>6</sub> es H; (oo) X es O, Y es S, R<sub>5</sub> se selecciona entre alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alqueniloxi C<sub>2-4</sub> y alcoxi C<sub>1-3</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>, y R<sub>6</sub> es H; (pp) X es O, Y es O, R<sub>1</sub> se selecciona entre H, CF<sub>3</sub>, metilo, Cl y metoxi, R<sub>2</sub> se selecciona entre H, Cl y metilo, R<sub>3</sub> se selecciona entre H, F, Cl, metilo y metoxi, R<sub>4</sub> se selecciona entre F, Cl, metilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y metoxi y n es 1; (qq) X es O, Y es S, R<sub>1</sub> se selecciona entre H, CF<sub>3</sub>, metilo, Cl y metoxi, R<sub>2</sub> se selecciona entre H, Cl y metilo, R<sub>3</sub> se selecciona entre H, F, Cl, metilo y metoxi, y R<sub>4</sub> se selecciona entre F, Cl, metilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y metoxi; (rr) X es O, Y es S, R<sub>1</sub> se selecciona entre H, CF<sub>3</sub>, metilo, Cl y metoxi, R<sub>2</sub> se selecciona entre H, Cl y metilo, R<sub>3</sub> se selecciona entre H, F, Cl, metilo y metoxi, R<sub>4</sub> se selecciona entre F, Cl, metilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y metoxi y n = 1; o (ss) X es O, Y es S, R<sub>1</sub> se selecciona entre H, CF<sub>3</sub>, metilo, Cl y metoxi, R<sub>2</sub> se selecciona entre H, Cl y metilo, R<sub>3</sub> se selecciona entre H, F, Cl, metilo y metoxi, R<sub>4</sub> se selecciona entre F, Cl, metilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y metoxi, R<sub>5</sub> se selecciona entre alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alqueniloxi C<sub>2-4</sub> y alcoxi C<sub>1-3</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>, R<sub>6</sub> es H, y n = 1; o combinaciones de los anteriores.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, la Fórmula (I) se modifica de tal forma que - - - - W - - - - también pueda ser un enlace covalente, y R<sub>6</sub> es H cuando - - - - W - - - - representa un grupo seleccionado entre un enlace covalente, -CH=, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH= y -CH=CH-, o R<sub>6</sub> está ausente cuando - - - - W - - - - representa un grupo seleccionado entre =CH-, =CH-CH<sub>2</sub>- y =CH-CH=.

Particularmente, los ejemplos de Fórmula (I) incluyen los compuestos en los que: (a) X es O e Y es O; (b) X es un enlace covalente y R<sub>1</sub> se selecciona entre H, CF<sub>3</sub>, metilo, Cl y metoxi, y R<sub>2</sub> se selecciona entre H, Cl y metilo; (c) X es O e Y es S; (d) X es un enlace covalente, Y es S y Z es O; (e) Y es S y Z es O; (f) Y es O y Z es O; (g) R<sub>1</sub> se selecciona entre H, CF<sub>3</sub>, metilo, Cl y metoxi, y R<sub>2</sub> se selecciona entre H, Cl y metilo; (h) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente entre H, metilo, metoxi, F y Cl; (i) R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, metilo y metoxi; (j) R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre F, Cl, metilo, metoxi, trifluorometilo, fluorometilo, difluorometilo, clorodifluorometilo, diclorofluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, clorodifluorometoxi, diclorofluorometoxi y trifluorometoxi; (k) R<sub>3</sub> se selecciona entre metilo, metoxi, H, Cl, Br, I, OH, -CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>COOH y -COCH<sub>3</sub>, y R<sub>4</sub> se selecciona entre H, Cl y metilo; (l) R<sub>3</sub> se selecciona entre H, F, Cl, metilo y metoxi, y R<sub>4</sub> se selecciona entre F, Cl, metilo, fluorometilo, difluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y metoxi; (m) R<sub>5</sub> se selecciona entre alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-7</sub>, alqueniloxi C<sub>2-7</sub>, alquinilo C<sub>2-7</sub>, alquiniloxi C<sub>2-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-5</sub>-alcoxi C<sub>1-5</sub>, y cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub>-alcoxi C<sub>1-7</sub>; (n) R<sub>6</sub> es H y R<sub>5</sub> se selecciona entre alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, C<sub>2-7</sub> alquenilo, alqueniloxi C<sub>2-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-5</sub>-alcoxi C<sub>1-5</sub>; (o) R<sub>6</sub> es H y R<sub>5</sub> se selecciona entre alquilo C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-5</sub>, alqueniloxi C<sub>2-5</sub> y alcoxi C<sub>1-3</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>; (p) R<sub>6</sub> es H y R<sub>5</sub> se selecciona entre alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alqueniloxi C<sub>2-4</sub> y alcoxi C<sub>1-3</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>; (q) R<sub>6</sub> es H y R<sub>5</sub> se selecciona entre metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, propeniloxi, isopropeniloxi, etoxi-metoxi, metoxi-metoxi, metoxi-metilo, metoxietilo, etoximetilo y etoxi-etilo; o - - - - W - - - - representa un enlace covalente; o combinaciones de los anteriores.

En otro ejemplo, compuestos de la presente invención pueden ser los de Fórmula (II):



en la que

se selecciona entre un enlace covalente, S u O;

Y es S u O;

----- W ----- representa un grupo seleccionado entre -CH=, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH= y -CH=CH-;

5 Z se selecciona entre O, CH y CH<sub>2</sub>, con la condición de que Y sea O, Z sea O;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halo y NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

10 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre H, halo, ciano, hidroxilo, acetilo, C<sub>1-5</sub> alquilo, alcoxi C<sub>1-4</sub> y NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub> donde R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>, con la condición de que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> no sean los dos H; y

n es 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de la presente invención también pueden seleccionarse entre:

Ácido acético, [4-[[2-etoxi-3-[4-(trifluorometil)fenoxi]propil]tio]-2-metilfenoxi]-,

15 Ácido acético, [4-[[2-etoxi-3-[4-(trifluorometil)fenoxi]propil]tio]-2-metilfenoxi]-, y

Ácido acético, [4-[[2S)-2-etoxi-3-[4-(trifluorometil)fenoxi]propil]tio]-2-metilfenoxi]-.

Específicamente, los compuestos de la presente invención incluyen además:

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

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

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

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

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

Ácido 4-[2-etoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

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

25 Ácido 4-[2-etoximetil-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

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

Ácido 4-[2-(5-cloro-tiofen-2-ilmetoxi)-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

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

Ácido 4-[5-ciano-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-pent-4-enilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

30 Ácido 3-cloro-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-fenil}-acético;

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

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

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

Ácido 2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propenilsulfanil]-fenoxi}-acético;

35 Ácido 2-metil-4-[2-metilsulfanilmetoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-butilsulfanil]-fenoxi}-acético;

Ácido 4-[2,4-dietoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

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

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

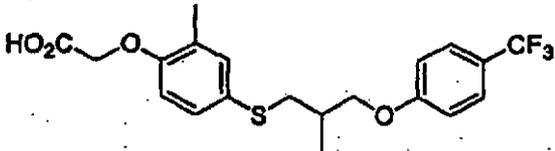
- Ácido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)heptilsulfanil]-fenoxi}-acético;
- Ácido 4-[4-metoxi-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- Ácido 2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-fenoxi}-acético;
- Ácido 2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piran-2-ilmetilsulfanil]-fenoxi}-acético;
- 5      Ácido 2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-but-3-enilsulfanil]-fenoxi}-acético;
- Ácido (R)-{4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- Ácido (R)-{4-[3-(4-cloro-fenoxi)-2-etoxi-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- Ácido (R)-{4-[3-(4-terc-butil-fenoxi)-2-etoxi-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- Ácido (R)-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-butilsulfanil]-fenoxi}-acético;
- 10     Ácido (R)-{4-[2-(4-cloro-fenoximetil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- Ácido (R)-{4-[2-(4-terc-butil-fenoximetil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- Ácido (R)-{3-cloro-4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-propilsulfanil]-fenil}-acético;
- Ácido (R)-{3-cloro-4-[3-(4-cloro-fenoxi)-2-etoxi-propilsulfanil]-fenil}-acético;
- Ácido (R)-{4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenilsulfanil}-acético;
- 15     Ácido (R)-{4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenilsulfanil}-acético;
- Ácido (R)-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-fenilsulfanil}-acético;
- Ácido (R)-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-butilsulfanil]-fenilsulfanil}-acético;
- Ácido acético, {4-[(2R)-2-hidroxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-;
- Ácido acético, {4-[(2S)-2-hidroxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-;
- 20     Ácido {4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propoxi]-2-metil-fenoxi}-acético.

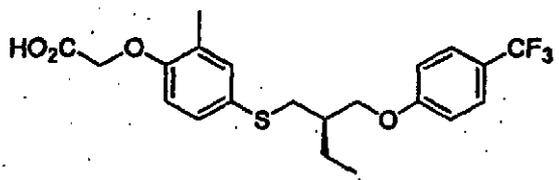
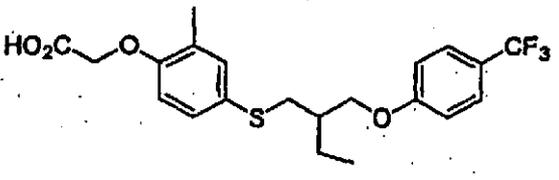
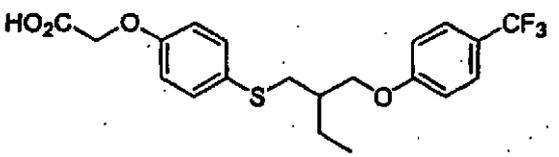
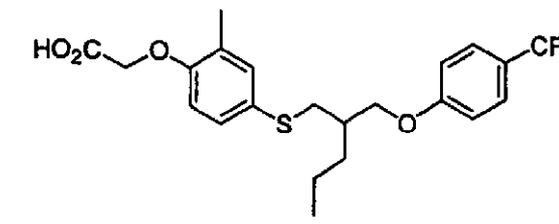
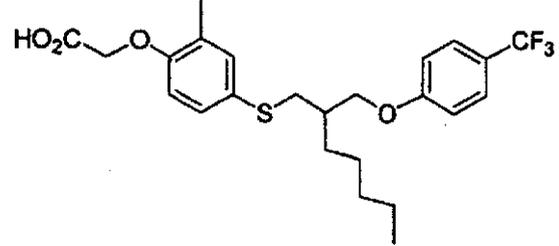
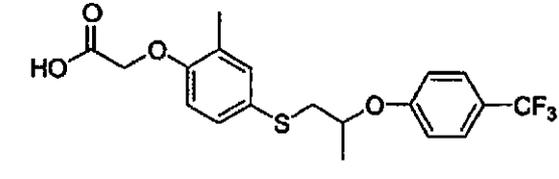
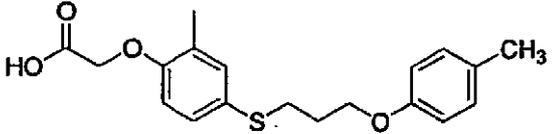
La presente invención también proporciona composiciones que contienen y procedimientos de uso de compuestos de Fórmula (I). En particular, la presente invención proporciona composiciones que contienen y procedimientos de uso de compuestos de Fórmula (I), como se ha ejemplificado anteriormente.

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

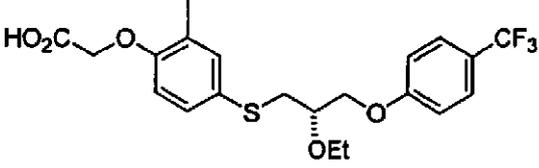
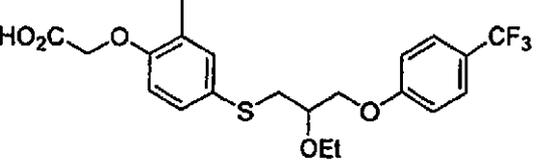
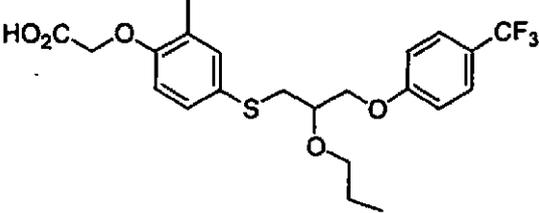
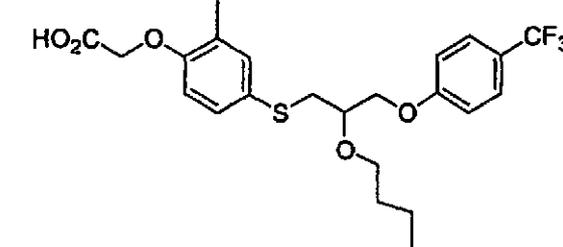
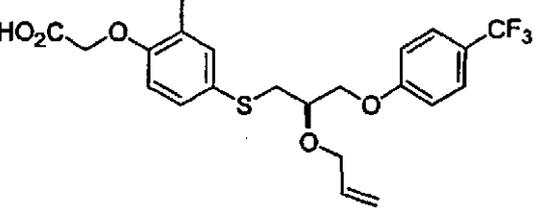
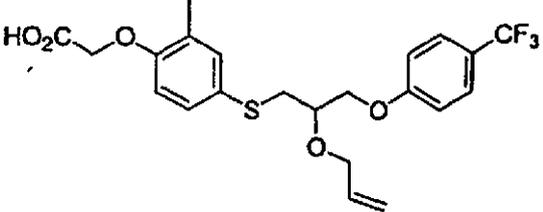
25

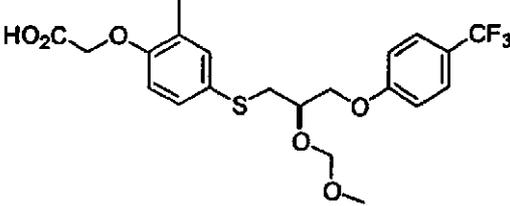
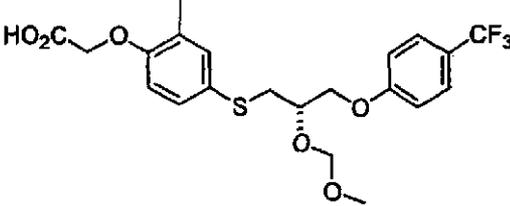
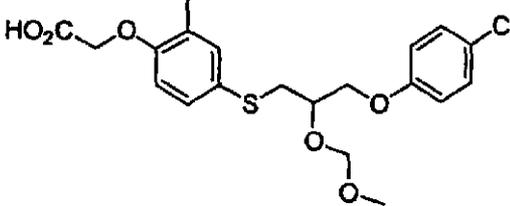
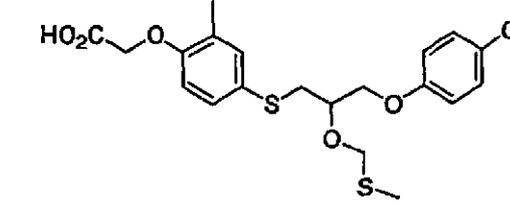
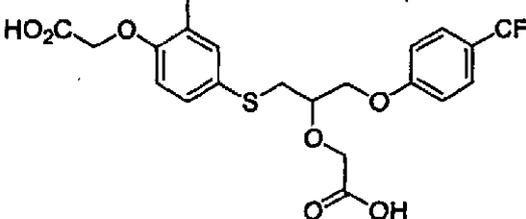
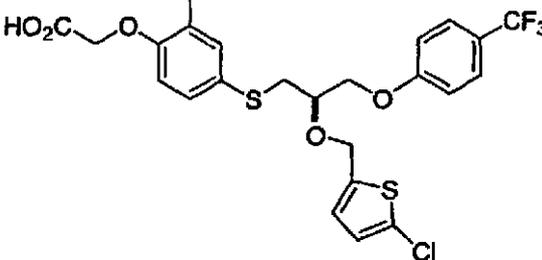
Tabla 1

Compuesto Número	Estructura
1	

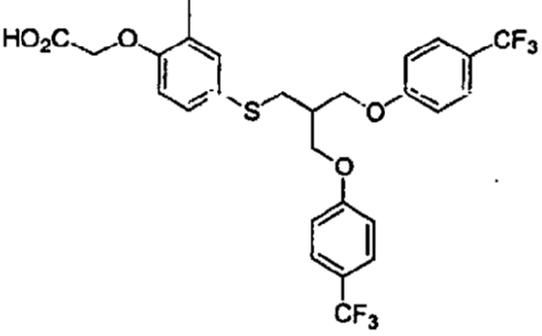
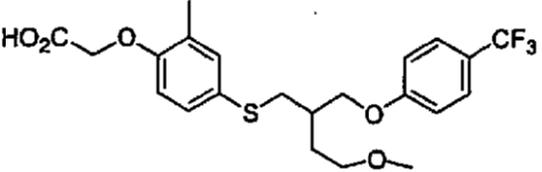
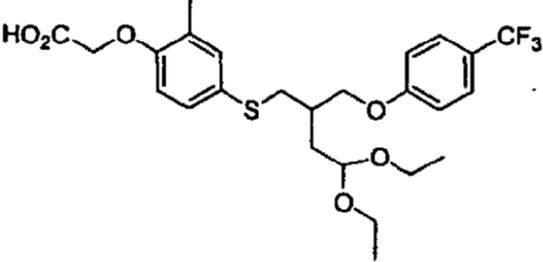
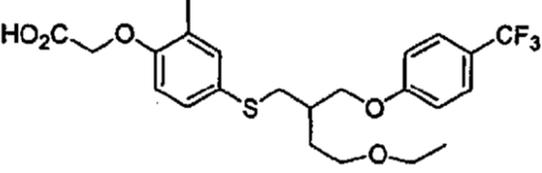
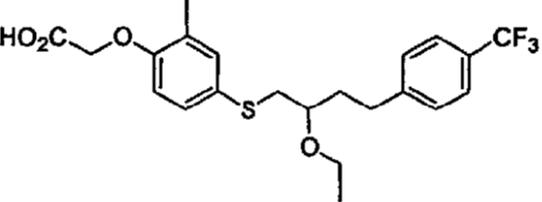
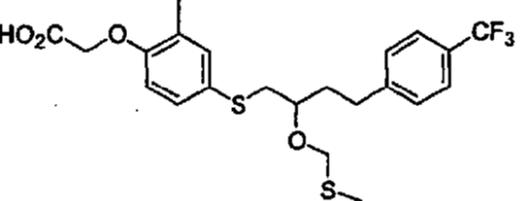
Compuesto Número	Estructura
2	 <chem>CC(C)CCSC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)OC(=O)O</chem>
3	 <chem>CC(C)CCSC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)OC(=O)O</chem>
4	 <chem>CC(C)CCSC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)OC(=O)O</chem>
5	 <chem>CCC(C)CCSC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)OC(=O)O</chem>
6	 <chem>CCCCCC(C)CCSC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)OC(=O)O</chem>
7	 <chem>CC(C)CCSC1=CC=C(C=C1)OC(=O)O</chem>
8	 <chem>CCCCSC1=CC=C(C=C1)OC(=O)O</chem>



Compuesto Número	Estructura
16	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(Oc2ccc(C)cc2S)cc1C[C@H](COCC)CCOc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>
17	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(Oc2ccc(C)cc2S)cc1C[C@@H](COCC)CCOc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>
18	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(Oc2ccc(C)cc2S)cc1C[C@H](CCCO)CCOc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>
19	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(Oc2ccc(C)cc2S)cc1C[C@H](CCCCO)CCOc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>
20	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(Oc2ccc(C)cc2S)cc1C[C@H](CC=CO)CCOc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>
21	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(Oc2ccc(C)cc2S)cc1C[C@H](CC=C(C)O)CCOc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>

Compuesto Número	Estructura
22	 <chem>COCCOC(C)CSCC1=CC=C(C=C1)COC(=O)CCOC2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F</chem>
23	 <chem>COCCOC(C)CSCC1=CC=C(C=C1)COC(=O)CCOC2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F</chem>
24	 <chem>COCCOC(C)CSCC1=CC=C(C=C1)COC(=O)CCOC2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F</chem>
25	 <chem>COCCOC(C)CSCC1=CC=C(C=C1)CSCC2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F</chem>
26	 <chem>CC(=O)OC(C)CSCC1=CC=C(C=C1)COC(=O)CCOC2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F</chem>
27	 <chem>COCCOC(C)CSCC1=CC=C(C=C1)COC(=O)CC2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F</chem>



Compuesto Número	Estructura
34	
35	
36	
37	
38	
39	

Compuesto Número	Estructura
40	
41	
42	
43	
44	
45	

- 5 Cuando los compuestos de acuerdo con la presente invención al menos un centro quiral, pueden existir por consiguiente como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir además como diastereómeros. Debe apreciarse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales pretenden incluirse en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y dichos solvatos también pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención.
- 10 La invención proporciona los compuestos divulgados y formas farmacéuticamente aceptables íntimamente relacionadas de los compuestos divulgados, tales como sales, ésteres, amidas, hidratos o formas solvatadas de los mismos; formas enmascaradas o protegidas; y mezcla racémicas, o formas enantiomérica u ópticamente puras.
- 15 Las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y amidas incluyen sales carboxilato (por ejemplo, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, o heterocíclico no aromático) sales de adición de aminoácidos, ésteres y amidas que están dentro de una relación beneficio/riesgo razonable, farmacológicamente eficaces y adecuadas para el contacto

- con los tejidos de pacientes sin inducir toxicidad, irritación o respuesta alérgica. Las sales representativas incluyen bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato. Éstas pueden incluir cationes de metales alcalinos y alcalinotérreos tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, así como cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos tales como tetrametil amonio, metilamina, trimetil-amina y etilamina. Véase, por ejemplo, S.M. Berge, y col., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, que se incorpora en el presente documento como referencia. Las amidas farmacéuticamente aceptables representativas de la invención incluyen las obtenidas a partir de amoniaco, alquil C<sub>1-6</sub> aminas primarias y di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminas secundarias. Las aminas secundarias incluyen restos de anillos heterocíclicos o heteroaromáticos de 5 ó 6 miembros que contienen al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente entre 1 y 2 heteroátomos adicionales. Las amidas preferidas se obtienen a partir de amoniaco, alquil C<sub>1-3</sub> aminas primarias y di(alquil C<sub>1-2</sub>)aminas secundarias. Los ésteres farmacéuticamente aceptables representativos la invención incluyen alquil C<sub>1-7</sub>, cicloalquil C<sub>5-7</sub>, fenil y fenilalquil (C<sub>1-6</sub>)-ésteres. Los ésteres preferidos incluyen ésteres metílicos.
- La invención también incluye los compuestos divulgados que tienen uno o más grupos funcionales (p. ej., amino o caboxilo) enmascarados por un grupo protector. Algunos de estos compuestos enmascarados o protegidos son farmacéuticamente aceptables; otros serán útiles como intermedios. Los intermedios sintéticos y procedimientos divulgados en el presente documento, y modificaciones minoritarias de los mismos, también entran dentro del alcance de la invención.

## 20 GRUPOS PROTECTORES DE HIDROXILO

La protección de los grupos hidroxilo incluye éteres de metilo, éteres de metilo sustituidos, éteres de etilo sustituidos, éteres de bencilo sustituidos y éteres de sililo.

### Éteres de metilo sustituidos

- Ejemplos de éteres de metilo sustituidos incluyen metilocimetilo, metiltiometo, t-butiltiometo, (fenildimetilsilil)metoximetilo, benciloximetilo, p-metoxibenciloximetilo, (4-metoxifenoxi)metilo, guaiacolmetilo, t-butoximetilo, 4-penteniloximetilo, siloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, tetrahidropirano, 3-bromotetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropirano, 4-metoxitetrahidrotiopirano, S,S-dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopirano, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo y 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo.

### Éteres de etilo sustituidos

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

## 35 Éteres de bencilo sustituidos

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

### Éteres de sililo

- Ejemplos de éteres de sililo incluyen trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetiltexilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribenzilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo, y t-butilmtoxifenilsililo.

### Ésteres

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

### Carbonatos

Ejemplos de carbonatos incluyen metilo, 9-fluorenilmetilo, etilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-

(fenilsulfonil)etilo, 2-(trifenilfosfeno)etilo, isobutilo, vinilo, alilo, p-nitrofenilo, bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, tiocarbonato de S-bencilo, 4-etoxi-1-naftilo y ditiocarbonato de metilo.

#### Escisión asistida

- 5 Ejemplos de escisión asistida incluyen dichos grupos incluyen 2-iodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, o-(dibromometil)benzoato, 2-formilbencenosulfonato, 2-(metiltiometoxi)etil carbonato, 4-(metiltiometoxi)butirato, y 2-(metiltiometoximetil)benzoato.

#### Diversos ésteres

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

#### Sulfonatos

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

#### GRUPOS PROTECTORES DE AMINO

- 15 La protección de los grupos amino incluye carbamatos, amidas y grupos protectores de -NH especiales.

Ejemplos de carbamatos incluyen carbamatos de metilo y etilo, carbamatos de etilo sustituidos, carbamatos de escisión asistida, carbamatos de escisión fotolítica, derivados de tipo urea y otros carbamatos.

#### Carbamatos

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

#### Etilo sustituido

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

#### Escisión asistida

- 30 Ejemplos de escisión asistida incluyen 2-metiltioetilo, 2-metilsulfoniletilo, 2-(p-toluenesulfonil)etilo, [2-(1,3-ditianil)]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-chromonilmetil.

#### Escisión fotolítica

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

#### Derivados de tipo urea

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

#### Otros diversos

- 40 Ejemplos de carbamatos diversos incluyen t-amilo, S-benzil tiocarbamate, 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-furanilmetilo, 2-yodoetilo, isobornilo, isobutilo, isonicotinilo, p-(p'-metoxifenilazo)bencilo, 1-metilciclobutilo, 1-metilciclohexilo, 1-metil-1-ciclopropilmetilo, 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etilo, 1-metil-1-(p-fenilazofenil)etilo, 1-metil-1-feniletilo, 1-metil-1-(4-piridil)etilo, fenilo, p-(fenilazo)bencilo, 2,4,6-tri-t-butilfenilo, 4-(trimetilammonio)bencilo y 2,4,6-trimetilbencilo.

#### Ejemplos de amidas incluyen:

Amidas

N-formilo, N-acetilo, N-chloroacetilo, N-trichloroacetilo, N-trifluoroacetilo, N-fenilacetilo, N-3-fenilpropionilo, N-picolinoilo, N-3-piridilcarboxamida, derivado de N-benzoilfenilalanilo, N-benzoilo, N-p-fenilbenzoilo.

#### Escisión asistida

- 5 N-o-nitrofenilacetilo, N-o-nitrofenoxiacetilo, N-acetoacetilo, (N'-ditiobenziloxycarbonilamino)acetilo, N-3-(p-hidroxifenil)propionilo, N-3-(o-nitrofenil)propionilo, N-2-metil-2-(o-nitrofenoxi)propionilo, N-2-metil-2-(ofenilazofenoxi)propionilo, N-4-clorobutirilo, N-3-metil-3-nitrobutirilo, N-o-nitrocinnamoilo, derivado de N-acetilmetionina, N-o-nitrobenzoilo, N-o-(benzoiloximetil)benzoilo y 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona.

#### Derivados de imida cíclica

- 10 N-ftalimide, N-ditiasuccinoilo, N-2,3-difenilmaleoilo, N-2,5-dimetilpirrolilo, aducto de N-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano, 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituída, 1,3-dibenzil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituída y 3,5-dinitro-4-piridonilo 1-sustituído.

#### GRUPOS PROTECTORES DE NH ESPECIALES

Ejemplos de grupos protectores de NH especiales incluyen

- 15 N-alquil y N-arilaminas, N-metilo, N-alil, N-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilo, N-3-acetoxipropil, N-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-3-il), sales deamonio 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.

#### Derivados de imina

- 20 N-1,1-dimetiltiometileno, N-benzilideno, N-p-metoxibenzilideno, N-difenilmetileno, N-[(2-piridil)mesitil]metileno y N-(N',N'-dimetilaminometileno).

#### PROTECCIÓN DEL GRUPO CARBOXILO

##### Ésteres

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

##### 25 Ésteres de metilo sustituidos

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

##### Ésteres de etilo 2-sustituidos

- 30 Ejemplos de ésteres de etilo 2-sustituidos incluyen 2,2,2-tricloroetilo, 2-haloetilo, ω-cloroalkilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-metiltioetilo, 1,3-ditianoil-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, cinnamilo, α-metilcinnamilo, fenilo, p-(metilmercapto)fenil y benzil.

##### Ésteres de bencilo sustituidos

- 35 Ejemplos de bencilo sustituidos incluyen 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, 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfenil)bencilo, 4-sulfobencilo, piperonilo, 4-picolilo y p-P-bencilo.

##### Ésteres de sililo

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

##### Ésteres activados

Ejemplos de ésteres activados incluyen tioles.

##### Diversos derivados

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

Ésteres de estanilo

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

**C. Síntesis**

5 La invención proporciona procedimientos para preparar los compuestos descritos de acuerdo con procedimientos sintéticos orgánicos tradicionales así como procedimientos sintéticos combinacionales o de matriz. Los esquemas 1 a 3 describen rutas sintéticas sugeridas. Usando estos esquemas, las directrices que se muestran a continuación y los ejemplos, una persona especialista en la técnica puede desarrollar procedimientos análogos o similares para un compuesto dado que están dentro de la invención. Estos procedimientos son representativos de los esquemas sintéticos preferidos, pero no pretenden limitar el alcance de la invención.

10 Un especialista en la técnica reconocerá que la síntesis de los compuestos de la presente invención puede realizarse adquiriendo un intermedio o compuesto intermedio protegido descrito en cualquiera de los esquemas descritos en el presente documento. Un especialista en la técnica reconocerá además que durante cualquiera de los procesos para preparación de los compuestos en la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1991. Estos grupos protectores pueden retirarse en una etapa conveniente usando procedimientos conocidos en la técnica.

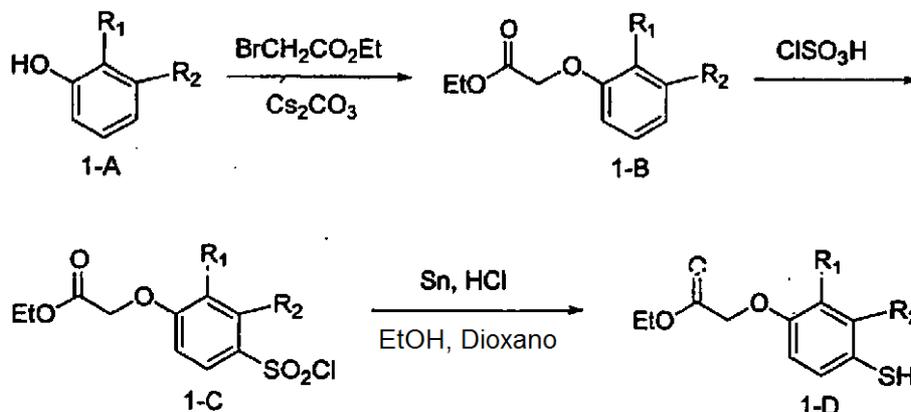
20 Cuando los procesos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden resolverse, por ejemplo, en sus componentes por técnicas convencionales, tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal. Los compuestos también pueden resolverse por formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido de una separación cromatográfica y retirada del auxiliar quiral. Como alternativa, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

Los ejemplos de las rutas sintéticas descritas incluyen los Ejemplos 1 a 9. Pueden prepararse compuestos análogos a los compuestos diana de estos ejemplos de acuerdo con rutas similares. Los compuestos descritos son útiles en investigación básica y como agentes farmacéuticos como se describe en la siguiente sección

Directrices Generales

30 Una síntesis preferida de Fórmula (I) se muestra en los Esquemas 1-9.

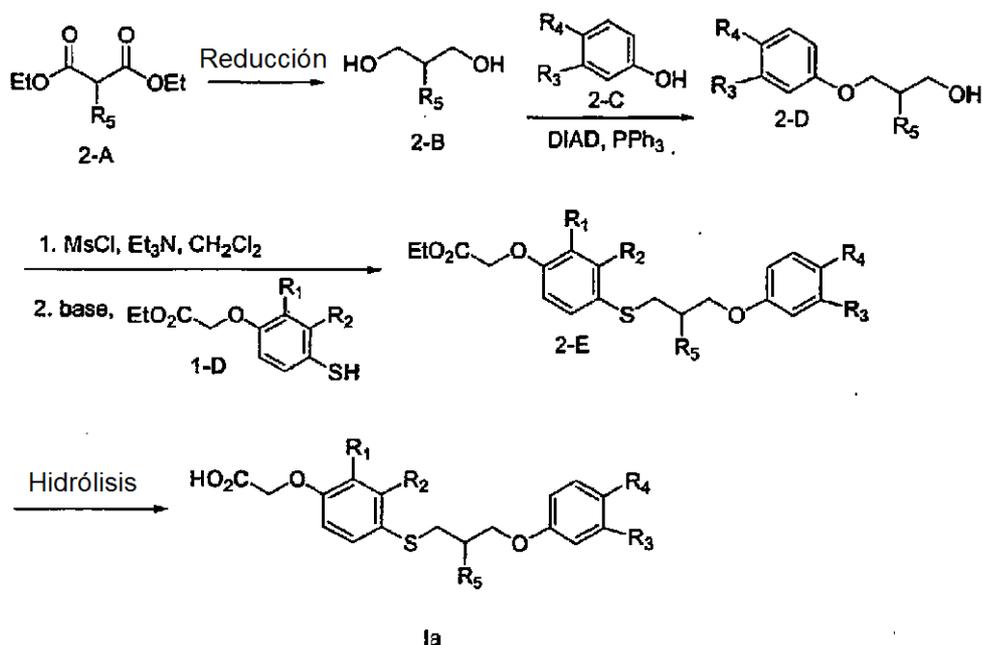
Las abreviaturas y acrónimos útiles en el presente documento incluyen: AcOH (ácido acético glacial); DCC (1,3-diciclohexilcarbodiimida); DCE (1,2-dicloroetano); DIC (hidrocloruro de cloruro de 2-dimetilaminoisopropilo); DIEA (diisopropiletilamina); DMAP (4-(dimetilamino)piridina); DMF (dimetilformamida); EDC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida); EtOAc (acetato de etilo); LAH (hidruro de litio y aluminio); mCPBA (ácido 3-cloroperoxibenzoico); NMI (1-metilimidazol); TEA (triethylamina); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); TMEDA (N,N,N',N'-tetrametil-etilendiamina).

**Esquema 1. Síntesis del Intermedio 1-D**

40 De acuerdo con el Esquema 1, el fenol 1-A, una diversidad de los cuales están disponibles en el mercado (tales como 3-metil-fenol, 2-etilfenol, 2-propilfenol, 2,3-dimetilfenol, 2-clorofenol, 2,3-diclorofenol, 2-bromofenol y 2-

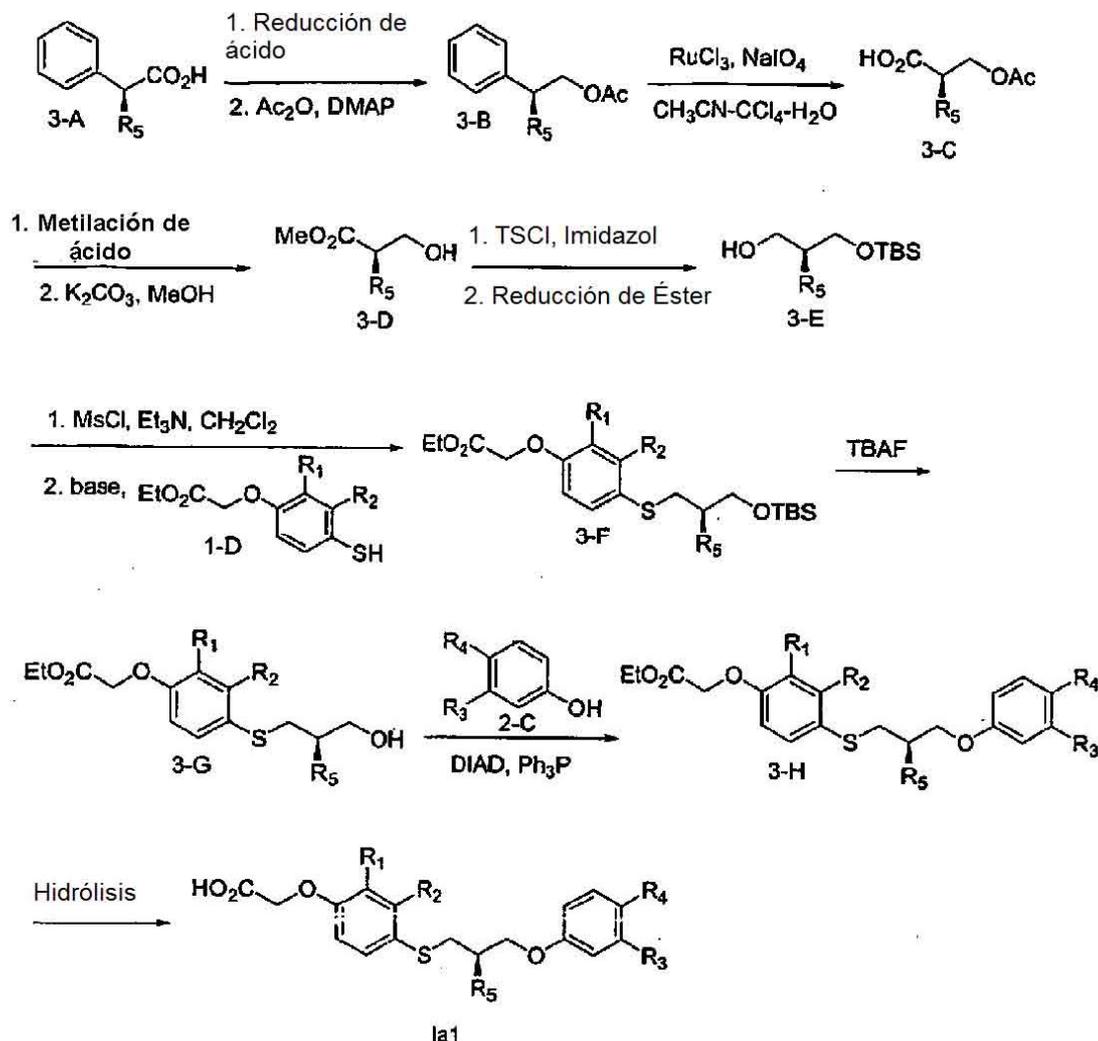
aminofenol) se alquila para formar éster etílico del ácido fenoxiacético 1-B con un éster de ácido haloacético adecuado tal como éster etílico del ácido bromoacético, en presencia de una base apropiada tal como  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  o  $\text{NaH}$ , en un disolvente adecuado tal como  $\text{CH}_3\text{CN}$  o THF. La sulfonación del éster etílico del ácido fenoxiacético 1-B con un agente de sulfonación apropiado, tal como ácido clorosulfónico, se produce de forma selectiva en la posición *para* para proporcionar el éster etílico del ácido 4-clorosulfonylfenoxiacético 1-C. La transformación del cloruro de sulfonilo 1-C en el bencenotiol 1-D se realiza usando un metal tal como un agente reductor, tal como estaño o cinc, en un medio ácido tal como etanol o dioxano.

### Esquema 2. Síntesis del Compuesto Ia



En el Esquema 2,  $\text{R}_5$  el dietil malonato sustituido 2-A se reduce para dar el propano-1,3-diol 2-B usando un agente reductor adecuado tal como hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutilaluminio. La reacción de Mitsunobu de 2-B con el fenol 2-C proporciona el compuesto 2-D empleando una triarilfosfina tal como trifenilfosfina, y un reactivo de azodicarbonilo tal como azodicarboxilato de diisopropilo, en un disolvente adecuado tal como THF. El éster etílico del ácido fenoxiacético 2-E se obtiene en dos etapas: (1) conversión del 2-D en el mesilato en condiciones convencionales empleando cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en un disolvente apropiado tal como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y (2) alquilación del bencenotiol 1-D, preparado de acuerdo con el Esquema 1 anterior, con el intermedio de mesilato usando una base adecuada tal como  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  o  $\text{NaH}$ , en un disolvente apropiado tal como  $\text{CH}_3\text{CN}$  o THF, en una atmósfera de nitrógeno. En condiciones de saponificación convencionales, el éster etílico del ácido fenoxiacético 2-E se convierte en el ácido Ia en una atmósfera de nitrógeno. Las condiciones de hidrólisis preferidas usan  $\text{NaOH}$  como base en un sistema de disolventes alcohólicos acuoso tal como agua-metanol, o usan  $\text{LiOH}$  como una base en un sistema más moderado de agua-THF.

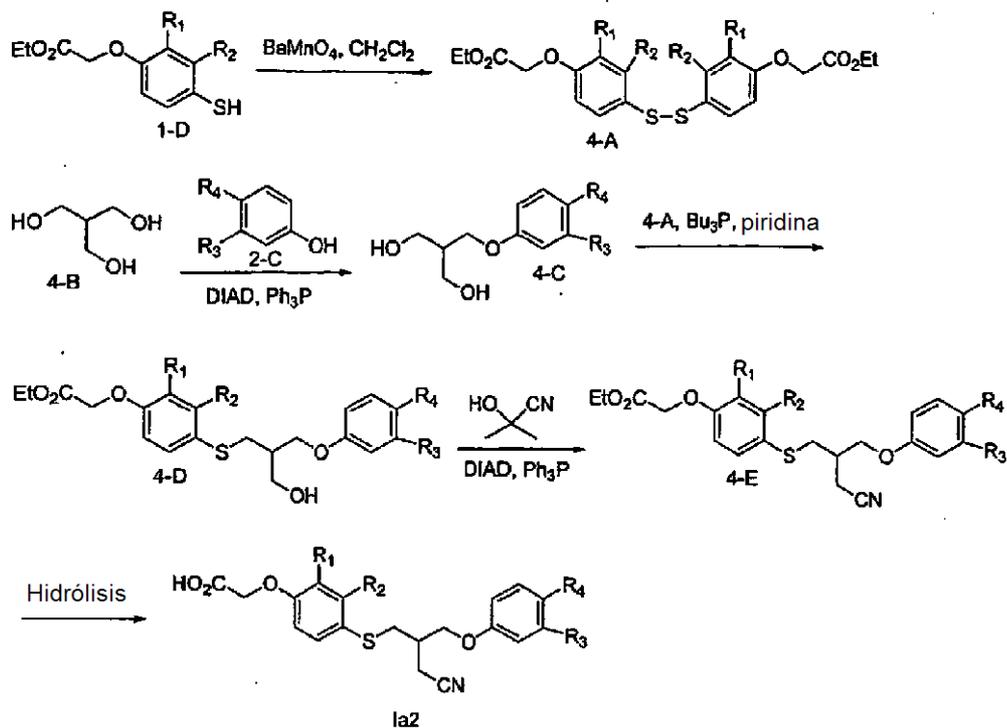
Esquema 3. Síntesis del Compuesto Ia1



En el Esquema 3, el ácido fenilacético enantioméricamente puro 3-A, una diversidad del cual está disponible en el mercado (tal como ácido (S)-(+)-2-fenilpropiónico, ácido (R)-(-)-2-fenilpropiónico, ácido (S)-(+)-2-fenilbutírico, ácido (R)-(-)-2-fenilbutírico, ácido (+)-3-metil-2-fenilbutírico, ácido (S)-(+)-2-fenilsuccínico y ácido (R)-(-)-2-fenilsuccínico), se reduce a alcohol usando borano y el alcohol se protege después en forma de un acetato 3-B en condiciones convencionales conocidas en la técnica. La oxidación del grupo fenilo de 3-B para dar el ácido 3-C se realiza empleando una cantidad catalítica de cloruro de rutenio y un gran exceso de peryodato sódico en un sistema de disolventes mixto tal como CH<sub>3</sub>CN-CCl<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O. El ácido 3-C se convierte en el alcohol 3-E en cuatro etapas: (1) metilación del ácido 3-C usando (trimetilsilil)diazometano como agente de metilación, (2) y (3) intercambio del grupo protector de hidroxilo del acetato de 3-C por el terc-butildimetil sililoxi de 3-E en condiciones convencionales bien conocidas en la técnica, y (4) reducción del éster metílico usando un agente reductor apropiado tal como hidruro de diisobutilaluminio.

El éster etílico del ácido fenoxiacético 3-F se obtiene en dos etapas: (1) conversión del alcohol 3-E en mesilato en condiciones convencionales empleando cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en un disolvente apropiado tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y (2) alquilación del bencenotiol 1-D, preparado de acuerdo con el Esquema 1 anterior, con el intermedio de mesilato usando una base adecuada tal como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o NaH, en un disolvente apropiado tal como CH<sub>3</sub>CN o THF, en una atmósfera de nitrógeno. Después de la revelación del grupo hidroxilo por retirada del grupo terc-butildimetil sililoxi de 3-F, el alcohol 3-G se transforma en 3-H por reacción con el fenol 2-C en condiciones de Mitsunobu. Las condiciones preferidas incluyen el uso de una triarilfosfina tal como trifenilfosfina, y un reactivo de azodicarbonilo tal como azodicarboxilato de diisopropilo, en un disolvente adecuado tal como THF. En condiciones de saponificación convencionales, el éster etílico del ácido fenoxiacético 3-H se convierte en el ácido Ia1 en una atmósfera de nitrógeno. Las condiciones de hidrólisis preferidas incluyen el uso de NaOH como base en un sistema de disolventes alcohólico acuoso tal como agua-metanol, o usando LiOH como base en un sistema más moderado de agua-THF.

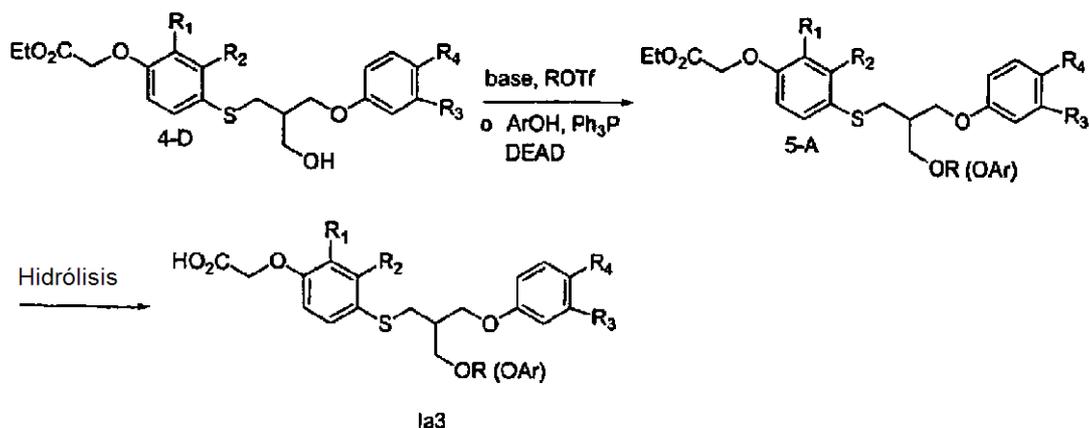
Esquema 4. Síntesis del Compuesto Ia2



En el Esquema 4, el bencenotiol 1-D se dimeriza para dar el disulfuro de fenilo 4-A en presencia de un agente de oxidación apropiado tal como manganato de bario.

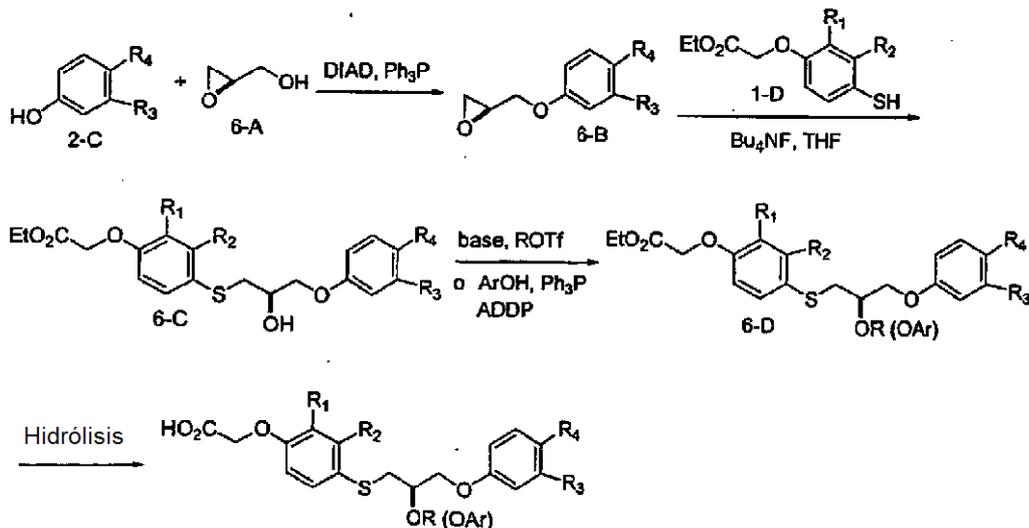
- 5 La reacción de Mitsunobu del 2-hidroxi metilpropano-1,3-diol 4-B con el fenol 2-C proporciona el compuesto 4-C empleando una triarilfosfina tal como trifenilfosfina, y un reactivo de azodicarbonilo tal como azodicarboxilato de diisopropilo, en un disolvente adecuado tal como THF. La formación del enlace carbono-azufre del compuesto 4-D se realiza por reacción de Mitsunobu del diol 4-C con el disulfuro de fenilo 4-A usando tri-n-butilfosfina y piridina. La tercera reacción de Mitsunobu de 4-D con acetona cianohidrina convierte el alcohol 4-D en el compuesto ciano 4-E en condiciones de reacción de Mitsunobu convencionales. Como es habitual, la hidrólisis básica del éster etílico del ácido fenoxiacético 4-E produce el ácido Ia2.
- 10

## Esquema 5. Síntesis del Compuesto Ia3



5 Como se muestra en el Esquema 5, donde R es alquilo o arilo, el compuesto de éter de alquilo 5-A puede prepararse por alquilación del alcohol 4-D, un intermedio preparado en el Esquema 4 anterior, con una diversidad de agentes de alquilación tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo o haluros de alquilo en presencia de una base adecuada tal como hidruro sódico o bis(trimetilsilil)amida sódica. De forma análoga, el aril éter puede sintetizarse por reacción de Mitsunobu de 4-D con muchos fenoles sustituidos diferentes disponibles. Finalmente, la saponificación del éster etílico 5-A en condiciones convencionales da el ácido Ia3.

## Esquema 6. Síntesis del Compuesto Ia4

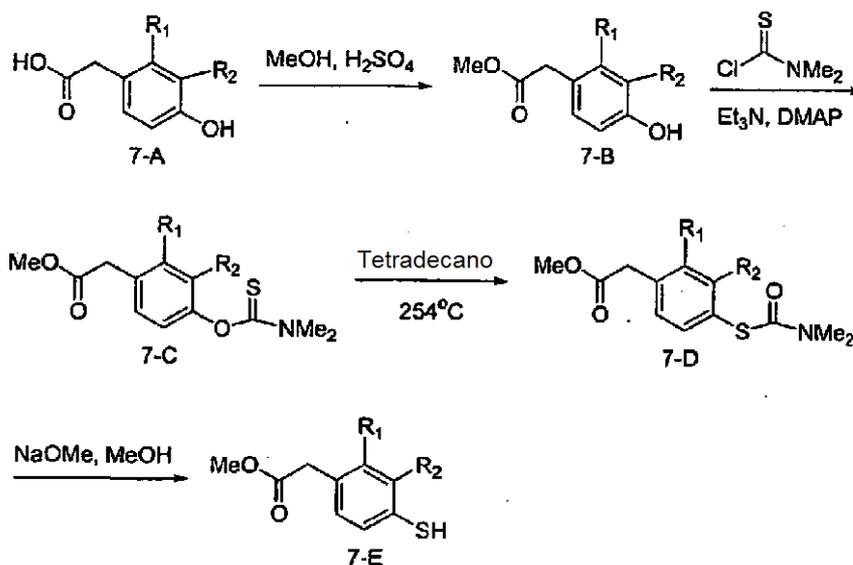


10 De acuerdo con el Esquema 6, la reacción de Mitsunobu de (R)-(+)-glicidol o (S)-(-)-glicidol, o un glicidol racémico 6-A con el fenol 2-C proporciona el epóxido 6-B empleando una triarilfosfina tal como trifenilfosfina, y un reactivo de azodicarbonilo tal como azodicarboxilato de diisopropilo, en un disolvente adecuado tal como THF. La apertura del anillo epóxido de 6-B con el benzenotiol 1-D en presencia de una cantidad catalítica de fluoruro de tetrabutilamonio forma el alcohol 6-C. El compuesto de éter de alquilo 6-D puede prepararse por alquilación del alcohol 6-C con una diversidad de agentes de alquilación tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo o haluros de alquilo en presencia de una base adecuada tal como hidruro sódico o bis(trimetilsilil)amida sódica en un disolvente adecuado tal como THF o DMF. De forma análoga, el éter de arilo 6-D puede sintetizarse por reacción de Mitsunobu de 6-C con muchos fenoles sustituidos diferentes disponibles usando trifenilfosfina y un reactivo de azodicarbonilo apropiado tal como 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina o azodicarboxilato de dietilo. Finalmente, la saponificación del éster etílico 6-D en condiciones convencionales da el ácido Ia4.

15

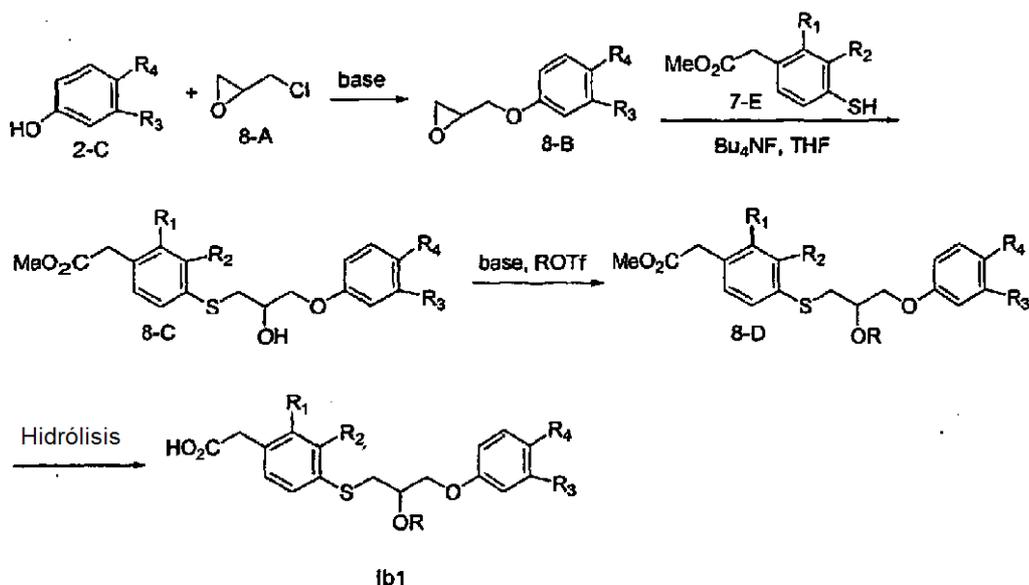
20

## Esquema 7. Síntesis de Intermedio 7-E



De acuerdo con el Esquema 7, el ácido (4-hidroxifenil)acético 7-A, una diversidad del cual está disponible en el mercado (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), se metila para formar el éster metílico del ácido (4-hidroxifenil)acético 7-B en metanol en presencia de una cantidad catalítica de un ácido adecuado tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico. El fenol 7-B se convierte en el éster metílico del ácido (4-dimetiltiocarbamoiloxifenil)acético 7-C por reacción con cloruro de dimetiltiocarbamoilo en presencia de algunas bases apropiadas tales como trietilamina y 4-(dimetilamino)piridina. A alta temperatura, en el intervalo preferido de 250 a 300°C, 7-C se redispone para dar el éster metílico del ácido (4-dimetilcarbamoilsulfanilfenil)acético 7-D en un disolvente con alto punto de ebullición tal como tetradecano. Por tratamiento con una base adecuada tal como el metóxido sódico 7-D se transforma en el éster metílico del ácido (4-mercaptofenil)acético 7-E.

## Esquema 8. Síntesis del Compuesto Ib1



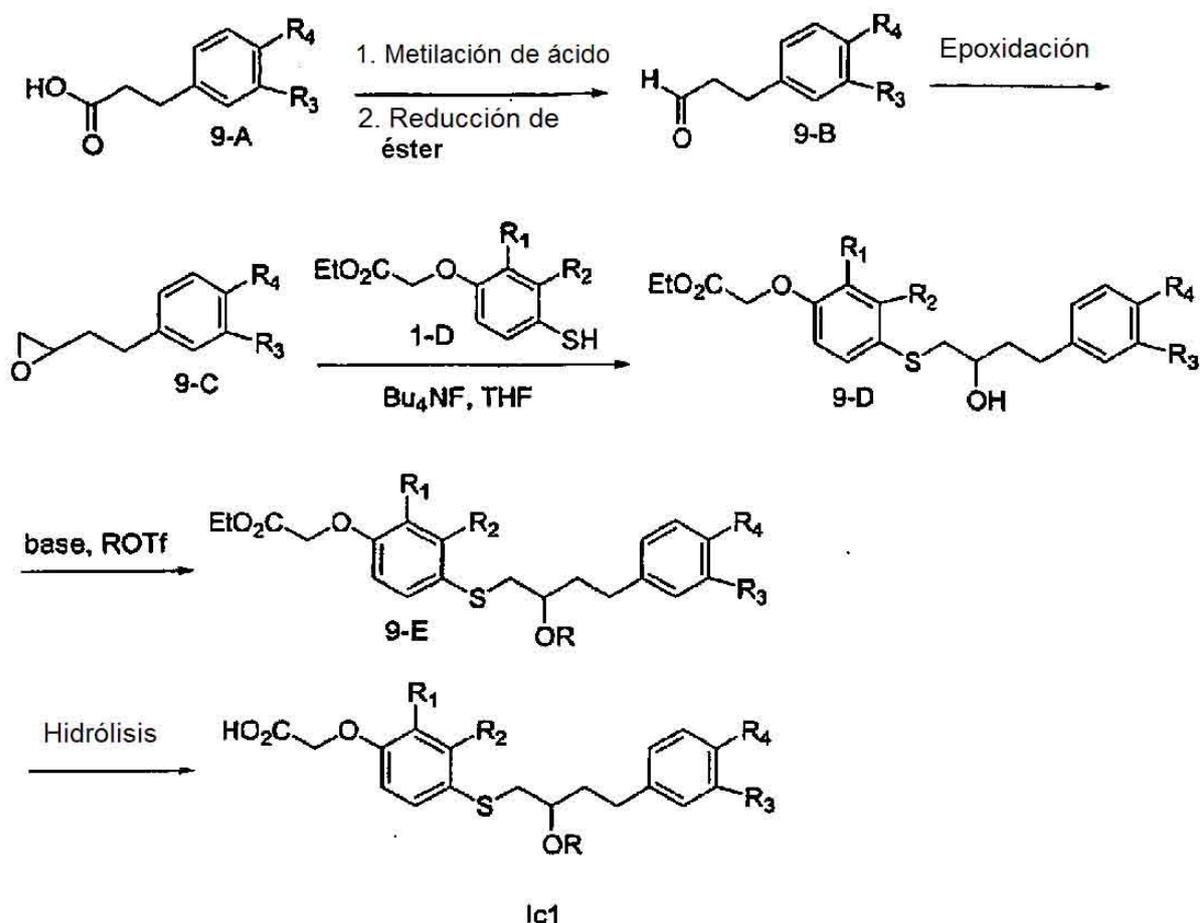
15

De acuerdo con el Esquema 8, donde R es alquilo, el epóxido 8-B se obtiene por tratamiento del fenol 2-C con una base apropiada tal como carbonato de cesio seguido de alquilación con el 2-clorometil-oxirano 8-A. La apertura del anillo epóxido de 8-B con el benzenotiol 7-E, preparado en el Esquema 7 anterior, en presencia de una cantidad catalítica de fluoruro de tetrabutilamonio forma el alcohol 8-C. El compuesto de éter de alquilo 8-D puede prepararse

por alquilación del alcohol 8-C con una diversidad de agentes de alquilación tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo o haluros de alquilo en presencia de una base adecuada tal como hidruro sódico o bis(trimetilsilil)amida sódica en un disolvente adecuado tal como THF o DMF. Finalmente, la saponificación del éster metílico 8-D en condiciones convencionales da el ácido Ib1.

5

## Esquema 8. Síntesis del Compuesto Ic1



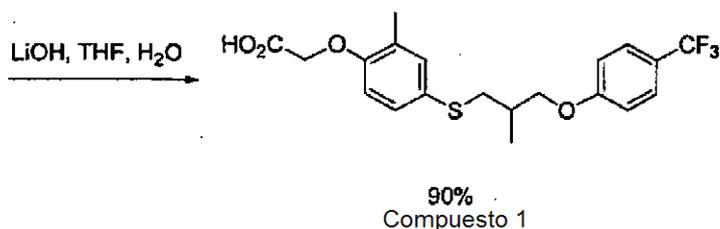
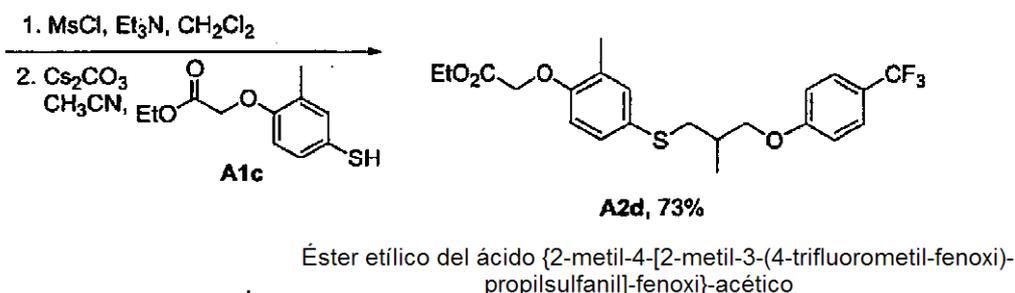
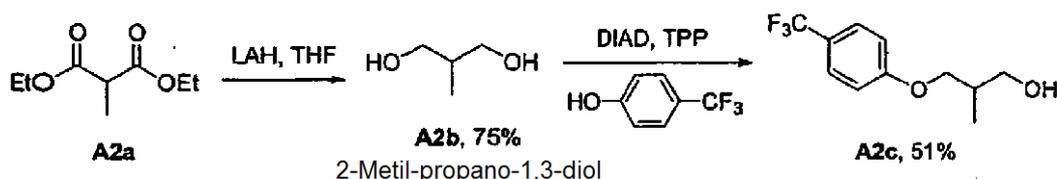
10

15

En el Esquema 9, donde R es como se ha mostrado anteriormente, el aldehído 9-B puede prepararse en dos etapas por metilación del ácido 9-A usando (trimetilsilil)diazometano como agente de metilación seguido de reducción del intermedio de éster metílico con un agente reductor adecuado tal como hidruro de diisobutilaluminio. El aldehído 9-B se transforma en el epóxido 9-C por reacción con metiluro de dimetilsulfonio, que se genera in-situ por tratamiento de yoduro de trimetilsulfonio con una base fuerte tal como anión de DMSO. La apertura del anillo epóxido de 9-C con el bencenotiol 1-D en presencia de una cantidad catalítica de fluoruro de tetrabutilamonio forma el alcohol 9-D. El compuesto de éter de alquilo 9-E puede prepararse por alquilación del alcohol 9-D con una diversidad de agentes de alquilación tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo o haluros de alquilo en presencia de una base adecuada tal como hidruro sódico o bis(trimetilsilil)amida sódica en un disolvente adecuado tal como THF o DMF. Finalmente, la saponificación del éster etílico 9-E en condiciones convencionales da el ácido Ic1.



## Esquema A2



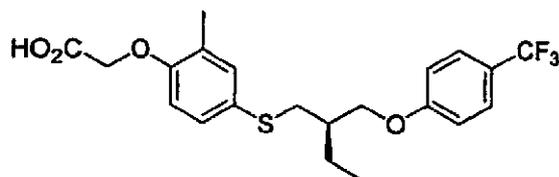
- De acuerdo con el Esquema A2, a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (152 mg, 4,00 mmol) en THF (3 ml) a 0°C se le añadió gota a gota el metilmalonato de dietilo A2a (348 mg, 2,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, se inactivó con agua (0,2 ml) y NaOH 5 N (0,2 ml) y se diluyó adicionalmente con agua (0,6 ml). Después de agitar durante 20 min, el sólido precipitado se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar 135 mg (75%) de A2b; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,68 (dd, J = 10,7, 4,5 Hz, 2 H), 3,58 (dd, J = 10,7, 7,6 Hz, 2 H), 3,50 (s, 2 H), 1,96-1,89 (m, 1 H), 0,86 (d, J = 7,0 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 113 (M+Na<sup>+</sup>).
- A una mezcla de A2b (113 mg, 1,26 mmol), trifluorometilfenol (156 mg, 0,963 mmol) y trifenilfosfina (252 mg, 0,962 mmol) en THF (3 ml) a 0°C se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (195 mg, 0,965 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 149 mg (51%) de A2c; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,96 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 3,98 (m, 2 H), 3,71 (m, 2 H), 2,24-2,16 (m, 1 H), 1,80 (s, 1 H), 1,05 (d, J = 7,0 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 235 (M+H<sup>+</sup>).
- Procedimiento general 1 para la formación de tioéter:**
- A una solución de A2c (135 mg, 0,577 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) a 0°C se le añadieron Et<sub>3</sub>N (0,162 ml, 1,16 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (93 mg, 0,81 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 1 h y se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar el mesilato.
- Una mezcla del mesilato anterior, éster etílico del ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)acético A1c (197 mg, 0,872 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (472 mg, 1,45 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/10) para proporcionar 187 mg (73%, dos etapas) de A2d; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,57 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,25 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,94 (dd, J = 5,7, 2,7 Hz, 2 H), 3,04 (dd, J = 13,6, 6,6 Hz, 1 H), 2,86 (dd, J = 13,3, 6,5 Hz, 1 H), 2,24-2,16 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 465 (M+Na<sup>+</sup>).

*Procedimiento general 2 para la hidrólisis de los ésteres etílicos y metílicos:*

5 A una solución de A2d (130 mg, 0,294 mmol) en THF (2 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió LiOH 1,0 M (0,58 ml, 0,58 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h, se acidificó con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 10/1) para dar 109 mg (90%) del **Compuesto 1**; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,18 (s, 1 H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,57 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 3,92 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,04 (dd, J = 13,3, 6,5 Hz, 1 H), 2,85 (dd, J = 13,2, 6,5 Hz, 1 H), 2,24-2,15 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 415 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo B**

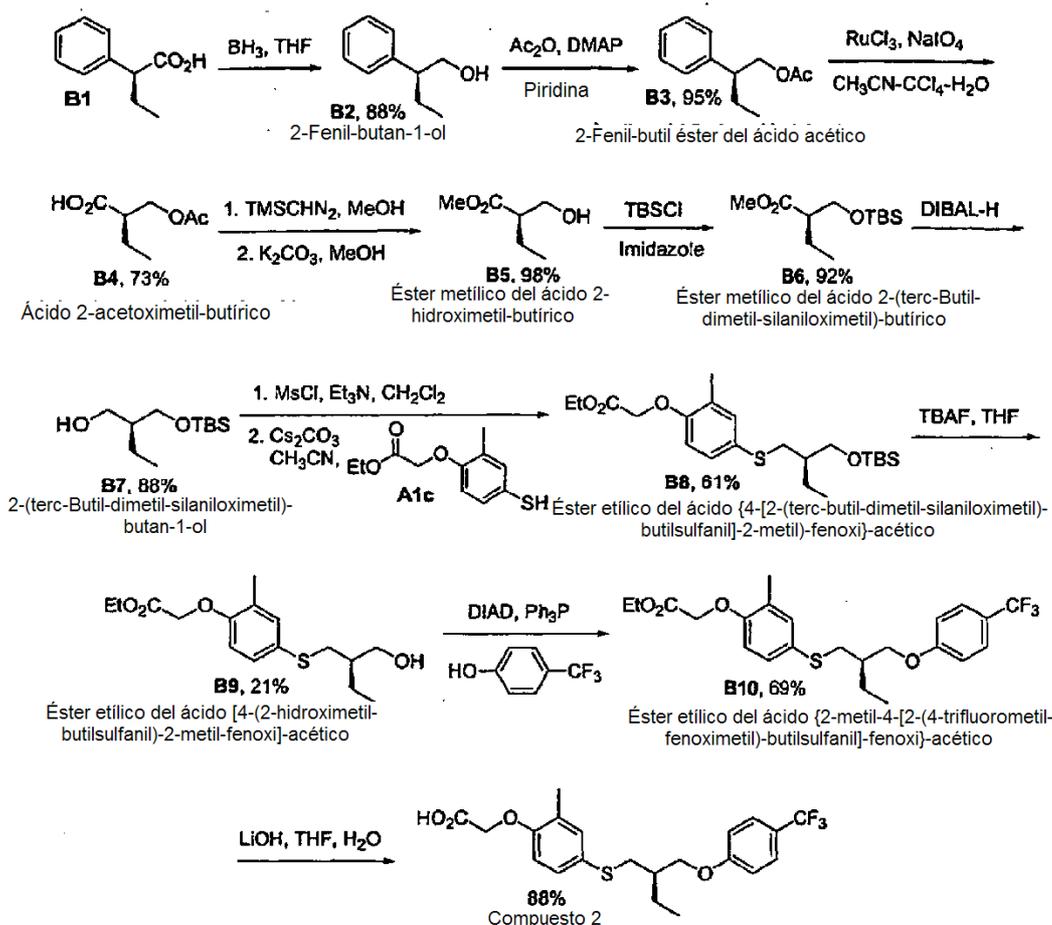
10



**Compuesto 2**

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

**Esquema B**



15 A una solución de ácido (S)-(+)-2-fenilbutírico B1 (352 mg, 2,14 mmol) en THF (3 ml) a 0°C se le añadió lentamente una solución de complejo de BH<sub>3</sub> 1,0 M·THF en THF (2,14 ml, 2,14 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se inactivó con agua seguido de HCl 1,0 N y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (x 3). Los extractos se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna para dar 283 mg (88%) de B2; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34-7,29 (m, 2 H), 7,24-7,16 (m, 3 H), 3,70 (m, 2 H), 2,65 (m,

1 H), 1,79-1,67 (m, 1 H), 1,63-1,48 (m, 2 H), 0,82 (t, J = 7,4 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 173 (M+Na+).

A una mezcla de B2 (283 mg, 1,88 mmol), piridina (0,76 ml, 9,4 mmol) y DMAP (23 mg, 0,19 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) a 0°C se le añadió cloruro de acetilo (369 mg, 4,70 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con HCl 1,0 N y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1,0 N (x 3) y salmuera, se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna para proporcionar 343 mg (95%) de B3; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33-7,28 (m, 2 H), 7,25-7,17 (m, 3 H), 4,21 (m, 2 H), 2,86-2,77 (m, 1 H), 1,98 (s, 3 H), 1,86-1,73 (m, 1 H), 1,68-1,53 (m, 1 H), 0,82 (t, J = 7,4 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 215 (M+Na+).

A una solución de B3 (160 mg, 0,833 mmol) en una mezcla de disolventes de CCl<sub>4</sub> (2 ml), CH<sub>3</sub>CN (2 ml) y agua (3 ml) se le añadieron NaIO<sub>4</sub> (3,55 g, 16,6 mmol) y RuCl<sub>3</sub> (12 mg, 0,058 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla se repartió entre agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió de nuevo en Et<sub>2</sub>O y se filtró a través de Celite. El filtrado se secó y se sometió a cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 9/1) para dar 97 mg (73%) de B4; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,24 (d, J = 6,7 Hz, 2 H), 2,67 (m, 1H), 2,06 (s, 3 H), 1,77-1,56 (m, 2 H), 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 183 (M+Na+).

A una solución de B4 (218 mg, 1,36 mmol) en Et<sub>2</sub>O (4 ml) y MeOH (2 ml) se le añadió lentamente TMSCHN<sub>2</sub> 2,0 M (2,08 ml, 4,16 mmol) en Et<sub>2</sub>O. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h y los disolventes se retiraron a presión reducida para dar el éster metílico. Al residuo disuelto en MeOH (2 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (188 mg, 1,36 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 20 min. Después de la retirada del disolvente a baja temperatura, el residuo se repartió entre Et<sub>2</sub>O y agua. La capa orgánica se secó, se concentró y se sometió a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/2) para producir 176 mg (98%) de B5; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,82-3,73 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 2,53 (m, 1 H), 2,41 (s a, 1 H), 1,73-1,55 (m, 2 H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 155 (M+Na+).

Una mezcla de B5 (225 mg, 1,70 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (334 mg, 2,22 mmol) e imidazol (290 mg, 4,26 mmol) en DM F (1,7 ml) se agitó durante 14 h y se repartió entre agua y Et<sub>2</sub>O. La capa orgánica se secó, se concentró y se sometió a cromatografía en columna para proporcionar 385 mg (92%) de B6; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,77 (dd, J = 9,7, 7,8 Hz, 1 H), 3,70-3,66 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 2,52 (m, 1 H), 1,64-1,51 (m, 2 H), 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 0,87 (s, 9 H), 0,03 (s, 6 H); MS (ES) m/z: 269 (M+Na+).

A una solución de B6 (350 mg, 1,42 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) a -78°C se le añadió gota a gota DIBAL-H 1,0 M (3,55 ml, 3,55 mmol). Después de agitar a -78°C durante 15 min, la mezcla se dejó calentar gradualmente a 0°C, se agitó a la misma temperatura durante 10 min y se inactivó con MeOH. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, el sólido precipitado se filtró a través de Celite y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH. El filtrado se secó, se concentró y se sometió a cromatografía en columna para dar 273 mg (88%) de B7; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,82 (dd, J = 9,9, 4,0 Hz, 1 H), 3,75 (dd, J = 11,0, 3,3 Hz, 1 H), 3,67-3,58 (m, 2 H), 2,78 (s a, 1 H), 1,68-1,61 (m, 1 H), 1,33-1,23 (m, 2 H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 0,90 (s, 9 H), 0,08 (s, 6 H); MS (ES) m/z: 219 (M+H+).

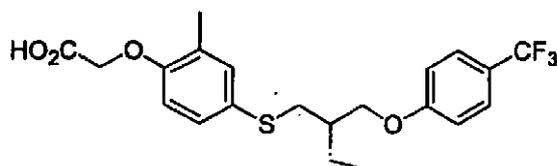
Se preparó B8 (61%) siguiendo el *procedimiento general 1 del Ejemplo A*; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,19 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 4,26 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,67 (dd, J = 10,0, 4,7 Hz, 1 H), 3,57 (dd, J = 10,0, 5,5 Hz, 1 H), 2,97 (dd, J = 12,9, 6,8 Hz, 1 H), 2,79 (dd, J = 12,9, 6,0 Hz, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 1,62-1,56 (m, 1 H), 1,44 (m, 2 H); 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 0,88 (s, 9 H), 0,03 (s, 6 H); MS (ES) m/z: 449 (M+Na+).

Una solución de B8 (213 mg, 0,500 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se trató con una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M (1,50 ml, 1,50 mmol) en THF durante 3 h se repartió entre agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se secó, se concentró y se sometió a cromatografía en columna para proporcionar 33 mg (21%) de B9; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,22 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 6,63 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 4,25 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,72 (dd, J = 10,9, 4,7 Hz, 1 H), 3,64 (dd, J = 11,0, 5,8 Hz, 1 H), 2,92 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,73-1,63 (m, 2 H), 1,45 (m,2H), 1,29(t, J = 7,1 Hz, 3 H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 335 (M+Na+).

A una mezcla de B9 (120 mg, 0,385 mmol), trifluorometilfenol (93 mg, 0,57 mmol) y trifenilfosfina (150 mg, 0,573 mmol) en THF (3 ml) a 0°C se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (115 mg, 0,569 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró. El residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/10; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano: 2/1) para proporcionar 121 mg (69%) de B10; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,19 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,56 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,25 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,01 (m, 2 H), 3,00 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 1,96 (m, 1 H), 1,59 (m, 2 H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 479 (M+Na+).

El **Compuesto 2** (88%) se preparó siguiendo el *procedimiento general 2 del Ejemplo A*; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,53 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 4,03-3,95 (m, 2 H), 3,00-2,98 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 1,95 (m, 1 H), 1,57 (m, 2 H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 429 (M+H+).

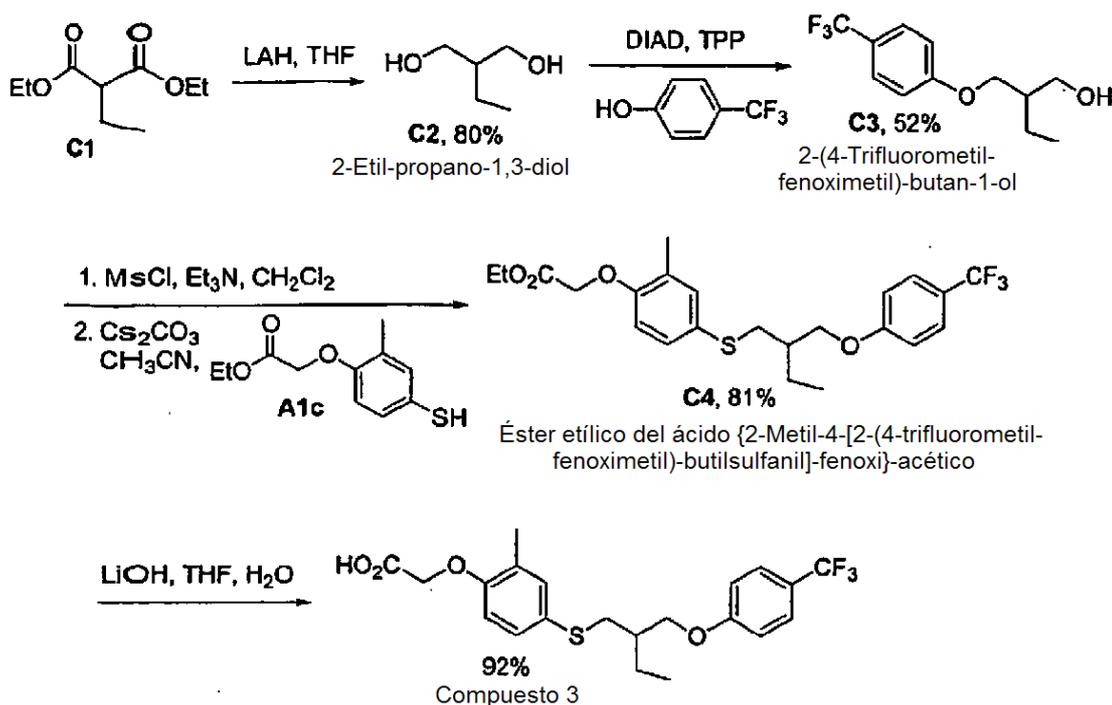
## Ejemplo C



Compuesto 3

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

Esquema C



5

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (101 mg, 2,66 mmol) en THF (3 ml) a 0°C se le añadió gota a gota el etilmalonato de dietilo C1 (250 mg, 1,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó con agua (0,1 ml) y NaOH 5 N (0,2 ml), se diluyó con agua (0,6 ml), se filtró a través de Celite y el sólido se lavó con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar 110 mg (80%) de C2; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,79 (dd, J = 10,7, 3,9 Hz, 2 H), 3,64 (dd, J = 10,7, 7,5 Hz, 2 H), 3,27 (s, 2 H), 1,67 (m, 1 H), 1,29 (m, 2 H), 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 127 (M+Na+).

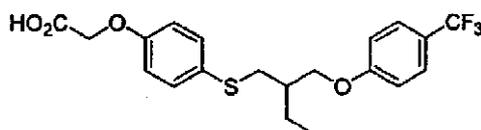
A una mezcla de C2 (108 mg, 1,04 mmol), trifluorometilfenol (130 mg, 0,802 mmol) y trifenilfosfina (210 mg, 0,802 mmol) en THF (3 ml) a 0°C se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (162 mg, 0,802 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con agua y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (x 3). Los extractos se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna para proporcionar 134 mg (52%) de C3; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,05 (m, 2 H), 3,80 (dd, J = 10,8, 4,4 Hz, 1 H), 3,74 (dd, J = 10,8, 6,5 Hz, 1 H), 1,94 (m, 1 H), 1,50 (m, 2 H), 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 249 (M+Na+).

Se preparó C4 (81%) siguiendo el *procedimiento general 1 del Ejemplo A*; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,19 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,56 (s, 2 H), 4,25 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,01 (m, 2 H), 3,00 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 1,96 (m, 1 H), 1,59 (m, 2 H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 479 (M+Na+). Anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: C, 60,51; H, 5,96. Encontrado: C, 60,69; H, 5,56.

El **Compuesto 3** (92%) se preparó siguiendo el *procedimiento general 2 del Ejemplo A*; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,18 (s, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,66 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,55 (s, 2 H), 4,04 (m, 2 H), 3,00 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 1,92 (m, 1 H), 1,58 (m, 2 H), 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 451 (M+Na+).

25

## Ejemplo D

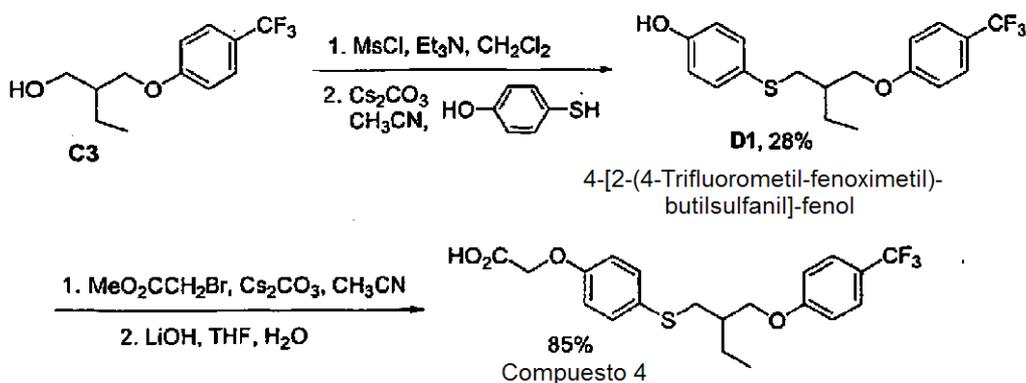


Compuesto 4

Ácido {4-[2-(4-Trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-fenoxi}-acético

5

## Esquema D



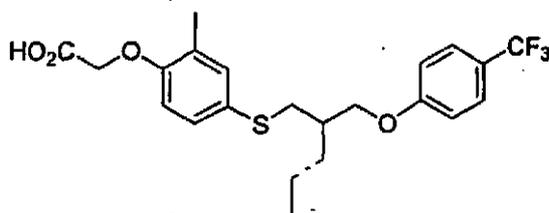
Reemplazando éster etílico del ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)acético A1c por 4-mercapto-fenol y siguiendo el procedimiento general 1 del Ejemplo A se dio D1 (28%);  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,51 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2 H), 7,28 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2 H), 6,91 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2 H), 6,72 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2 H), 4,84 (s, 1 H), 4,02 (dd,  $J = 5,2, 3,8$  Hz, 2 H), 2,99 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2 H), 1,95 (m, 1 H), 1,59 (m, 2 H), 0,94 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H); MS (ES)  $m/z$ : 357 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

10

Una mezcla de D1 (86 mg, 0,24 mmol), éster metílico del ácido bromoacético (55 mg, 0,36 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (157 mg, 0,482 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 ml) se agitó durante 2 h y se repartió entre  $\text{Et}_2\text{O}$  y agua. La capa orgánica se secó, se concentró y se sometió a cromatografía en columna ( $\text{EtOAc}$ /hexano: 1/6) para dar 99 mg (96%) del éster metílico. Siguiendo el procedimiento general 2, el éster metílico anterior se convirtió en el ácido **Compuesto 4** (89%);  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,91 (s a, 1 H), 7,49 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2 H), 7,26 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2 H), 6,88 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2 H), 6,74 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2 H), 4,46 (s, 2 H), 3,98 (m, 2 H), 3,01-2,92 (m, 2 H), 1,93 (m, 1 H), 1,56 (m, 2 H), 0,92 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3 H); MS (ES)  $m/z$ : 437 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

15

## Ejemplo E

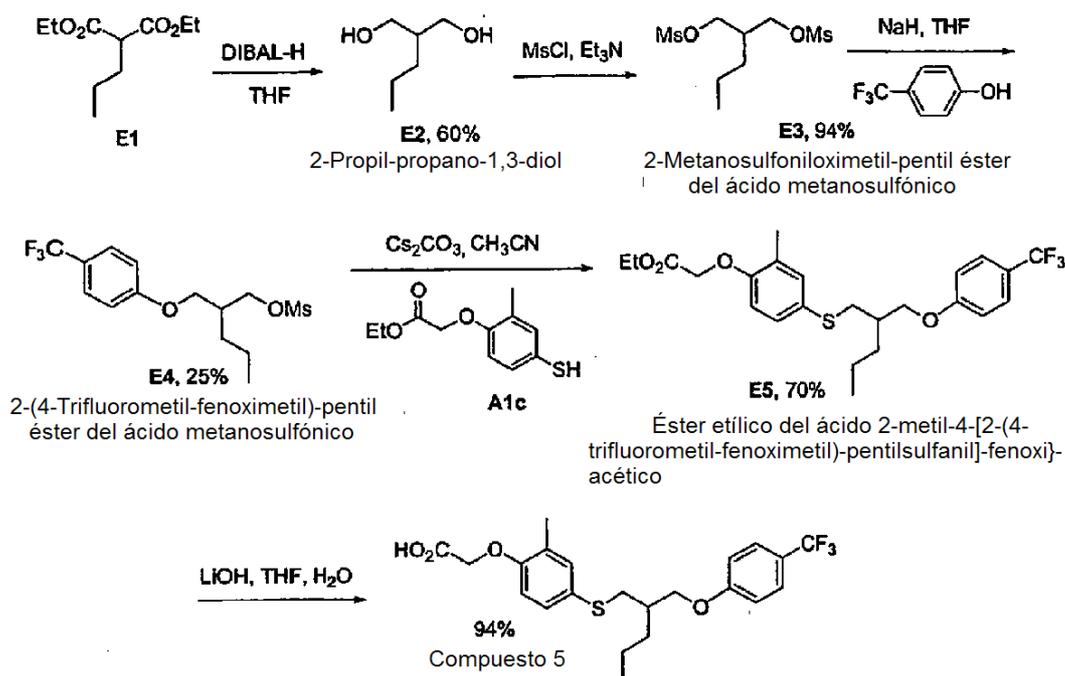


Compuesto 5

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

## Esquema E

20



A una solución de hidruro de diisobutilaluminio 1,0 M (50 ml, 50 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $-78^\circ\text{C}$  se le añadió el propilmalonato de dietilo E1 (2,02 g, 10,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a  $0^\circ\text{C}$ , se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 min y se inactivó con MeOH. El sólido precipitado se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc) para dar 709 mg (60%) de E2;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,80 (dd,  $J = 10,7, 3,8$  Hz, 2 H), 3,63 (dd,  $J = 10,7, 7,7$  Hz, 2 H), 2,82 (s, 2 H), 1,84-1,71 (m, 1 H), 1,42-1,28 (m, 2 H), 1,24-1,17 (m, 2 H), 0,91 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3 H); MS (ES)  $m/z$ : 141 (M+Na+).

A una solución de E2 (300 mg, 2,54 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se le añadieron  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,06 ml, 7,62 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (729 mg, 6,36 mmol). La mezcla se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 2 h y se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/1) para proporcionar 655 mg (94%) de E3;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,29 (dd,  $J = 10,0, 4,3$  Hz, 2 H), 4,20 (dd,  $J = 10,0, 6,4$  Hz, 2 H), 3,05 (s, 6 H), 2,22-2,15 (m, 1 H), 1,42 (m, 4 H), 0,97-0,93 (m, 3 H); MS (ES)  $m/z$ : 297 (M+Na+).

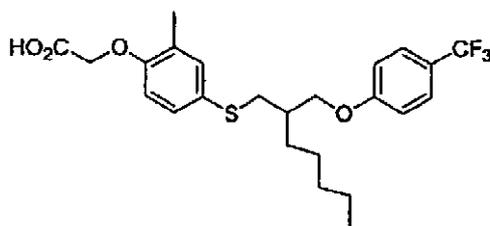
A una suspensión de NaH (80 mg, 2,0 mmol; 60% en aceite mineral) en THF (2 ml) se le añadió una solución de 4-trifluorometilfenol (324 mg, 2,0 mmol) en THF (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió una solución de E3 (659 mg, 2,40 mmol) en THF (3 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 6 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Los extractos se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/4) para producir 170 mg (25%) de E4;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,54 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2 H), 6,96 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2 H), 4,37 (dd,  $J = 9,9, 4,9$  Hz, 1 H), 4,32 (dd,  $J = 9,9, 6,0$  Hz, 1 H), 4,04 (dd,  $J = 9,4, 4,6$  Hz, 1 H), 3,98 (dd,  $J = 9,3, 6,4$  Hz, 1H), 2,97 (s, 3 H), 2,25 (m, 1 H), 1,53-1,39 (m, 4 H), 0,96 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H); MS (ES)  $m/z$ : 363 (M+Na+).

#### Procedimiento general 3 para la formación de tioéter:

A una solución de E4 (165 mg, 0,485 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 ml) se le añadió  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (391 mg, 1,20 mmol) seguido de una solución de éster etílico del ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)acético A1c (163 mg, 0,721 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 ml). Después de agitar durante 5 h a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/10) para proporcionar 158 mg (70%) de E5;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,51 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2 H), 7,19 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1 H), 7,14 (dd,  $J = 8,4, 2,3$  Hz, 1H), 6,89 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2 H), 6,55 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,25 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 4,03 (dd,  $J = 9,3, 4,9$  Hz, 1H), 3,97 (dd,  $J = 9,2, 5,6$  Hz, 1 H), 3,00 (d,  $J = 6,5$  Hz, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,05 (m, 1 H), 1,57-1,48 (m, 2 H), 1,40-1,32 (m, 2 H), 1,29 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H), 0,91 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3 H); MS (ES)  $m/z$ : 493 (M+Na+). Anál. calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$ : C, 61,26; H, 6,21. Encontrado: C, 61,49; H, 6,35,

Siguiendo el procedimiento general 2 del Ejemplo A se dio el Compuesto 5 (94%);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2 H), 7,18 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1 H), 7,15 (dd,  $J = 8,5, 2,0$  Hz, 1 H), 6,88 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2 H), 6,57 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 4,60 (s, 2 H), 4,02 (dd,  $J = 9,2, 4,7$  Hz, 1 H), 3,97 (dd,  $J = 9,2, 5,7$  Hz, 1 H), 3,01 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 2,05 (m, 1 H), 1,54-1,49 (m, 2 H), 1,37 (m, 2 H), 0,91 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3 H); MS (ES)  $m/z$ : 465 (M+Na+). Anál. calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$ : C, 59,72; H, 5,69. Encontrado: C, 59,63; H, 5,75,

## Ejemplo F

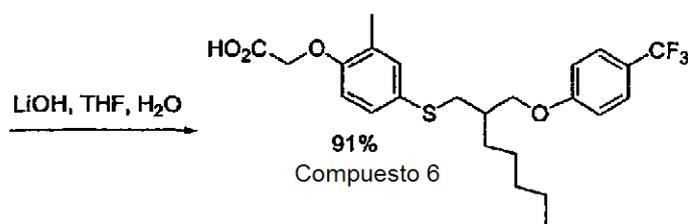
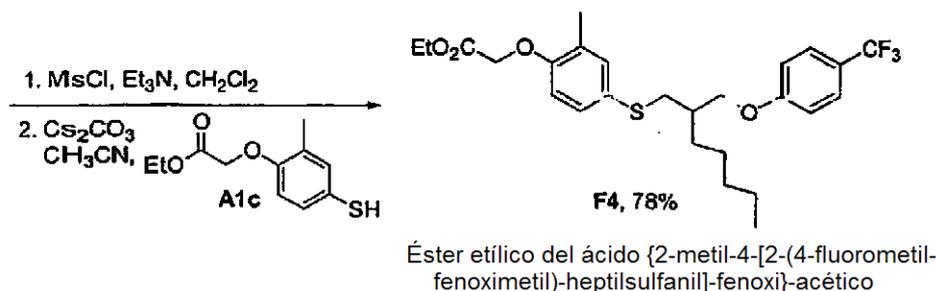
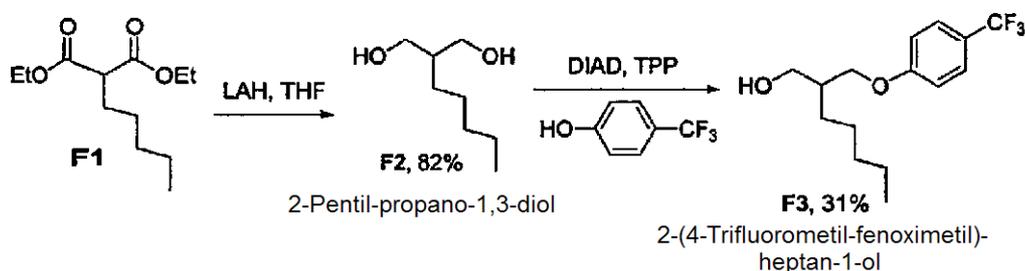


Compuesto 6

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

5

## Esquema F



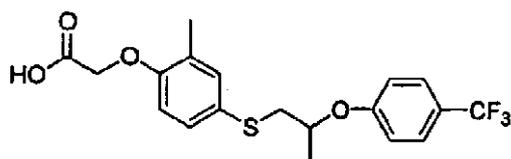
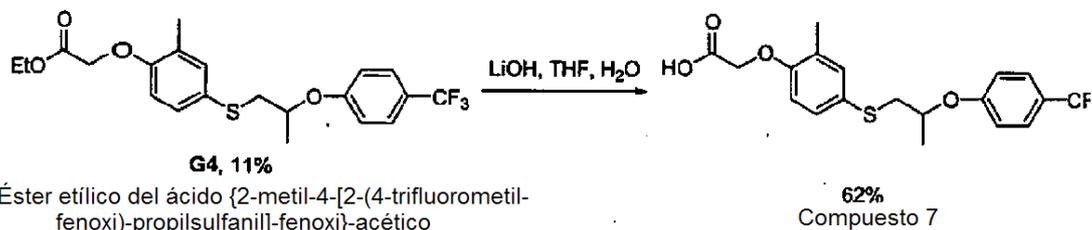
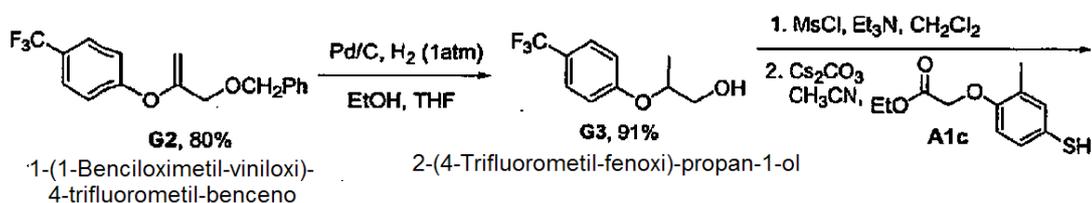
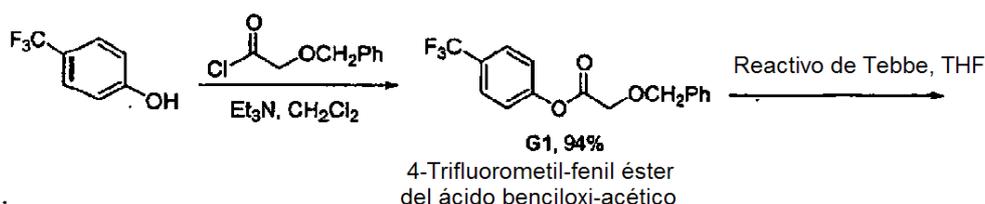
A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (114 mg, 3,00 mmol) en THF (3 ml) a 0°C se le añadió gota a gota éster dietílico del ácido 2-pentil-malónico F1 (346 mg, 1,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó con agua (0,1 ml) y NaOH 5 N (0,2 ml) a 0°C y se diluyó con agua (0,6 ml). El sólido precipitado se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/1) para dar 181 mg (82%) de F2; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,79 (dd, J = 10,7, 3,8 Hz, 2 H), 3,62 (dd, J = 10,7, 7,7 Hz, 2 H), 3,16 (s, 2 H), 1,75 (m, 1 H), 1,34-1,18 (m, 8H), 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 169 (M+Na+).

A una mezcla de F2 (176 mg, 1,21 mmol), trifluorometilfenol (292 mg, 1,80 mmol) y trifenilfosfina (472 mg, 1,80 mmol) en THF (3 ml) a 0°C se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (195 mg, 1,80 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 6 h, se diluyó con agua y se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Los extractos se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para proporcionar 108 mg (31%) de F3; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,03 (m, 2 H), 3,75 (m, 2 H), 2,04-1,95 (m, 1 H), 1,44-1,36 (m, 4 H), 1,31 -1,25 (m, 4 H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 313

(M+Na+).

5 Siguiendo el *procedimiento general 1* del **Ejemplo A** se dio F4 (78%);  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,19 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,55 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,56 (s, 2H), 4,25 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,00 (m, 2 H), 3,01 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,03 (m, 1H), 1,56-1,49 (m, 2 H), 1,37-1,22 (m, 6 H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 0,87 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 521 (M+Na+).

10 Siguiendo el *procedimiento general 2* del **Ejemplo A** se dio el **Compuesto 6** (91%);  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,23 (s a, 1 H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,19 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,57 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 4,00 (m, 2 H), 3,03-3,00 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,04 (m, 1 H), 1,56-1,49 (m, 2 H), 1,37-1,23 (m, 6 H), 0,87 (t, J = 6,8 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 493 (M+Na+).

**Ejemplo G****Compuesto 7****Ácido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoxy)-propilsulfanil]-fenoxy}-acético****Esquema G**

15

A una mezcla de 4-trifluorometilfenol (1,00 g, 6,17 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (871 mg, 8,63 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) a  $4^\circ\text{C}$  se le añadió cloruro de fenilacetato (1,37 g, 7,42 mmol). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, el sólido de color blanco se filtró y se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$ . El filtrado se lavó con agua, se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar 1,79 g (94%) de G1 en forma de un sólido de color blanco;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,66 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,43-7,33 (m, 5 H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 4,73 (s, 2 H), 4,37 (s, 2 H).

20

En una solución de G1 (1,20 g, 3,87 mmol) en THF (20 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  se introdujo una solución de reactivo de Tebbe 0,5 M (9,3 ml, 4,7 mmol) en tolueno. La mezcla se agitó de  $-78^\circ\text{C}$  a  $2^\circ\text{C}$  durante 2 h y se inactivó gota a gota con agua. El sólido formado se filtró y se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$ . El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 890 mg (75%) de G2 en forma de un aceite transparente;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,36-7,29 (m, 5 H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,70 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,39 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 4,12 (s, 2 H).

Una mezcla de G2 (870 mg, 2,82 mmol) y Pd al 10%/C (100 mg) en EtOH (10 ml) y THF (5 ml) se desgasificó y se cargó tres veces con H<sub>2</sub>. Después de la hidrogenación a 1 atm durante una noche, la mezcla se filtró a través de Celite.

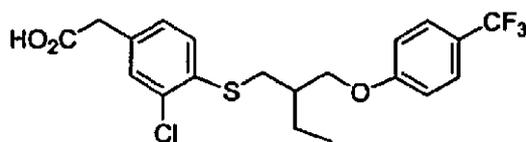
5

El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna para dar 563 mg (91%) de G3 en forma de un aceite transparente; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,57 (m, 1 H), 3,76 (m, 2H), 1,93 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 1,30 (d, J = 6,2 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 243 (M+Na<sup>+</sup>).

10 Siguiendo el *procedimiento general 1 del Ejemplo A* se dio G4 (11%, aceite transparente); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 7,21 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,63 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 4,46 (dd, J = 12,0, 6,1 Hz, 1 H), 4,27 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,16 (dd, J = 13,8, 5,3 Hz, 1 H), 2,90 (dd, J = 13,8, 6,9 Hz, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 1,43 (d, J = 5,9 Hz, 3 H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 451 (M+Na<sup>+</sup>).

15 Siguiendo el *procedimiento general 2 del Ejemplo A* se dio el **Compuesto 7** (62%, sólido); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,21 (m, 2 H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,75 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,54 (dd, J = 11,8, 6,0 Hz, 1H), 3,12 (dd, J = 13,9, 5,6 Hz, 1 H), 2,96 (dd, J = 14,0, 6,2 Hz, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 1,41 (d, J = 6,2 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 423 (M+Na<sup>+</sup>); FAB-HRMS (M<sup>+</sup>). Calc. 400,0956, encontrado 400,0944.

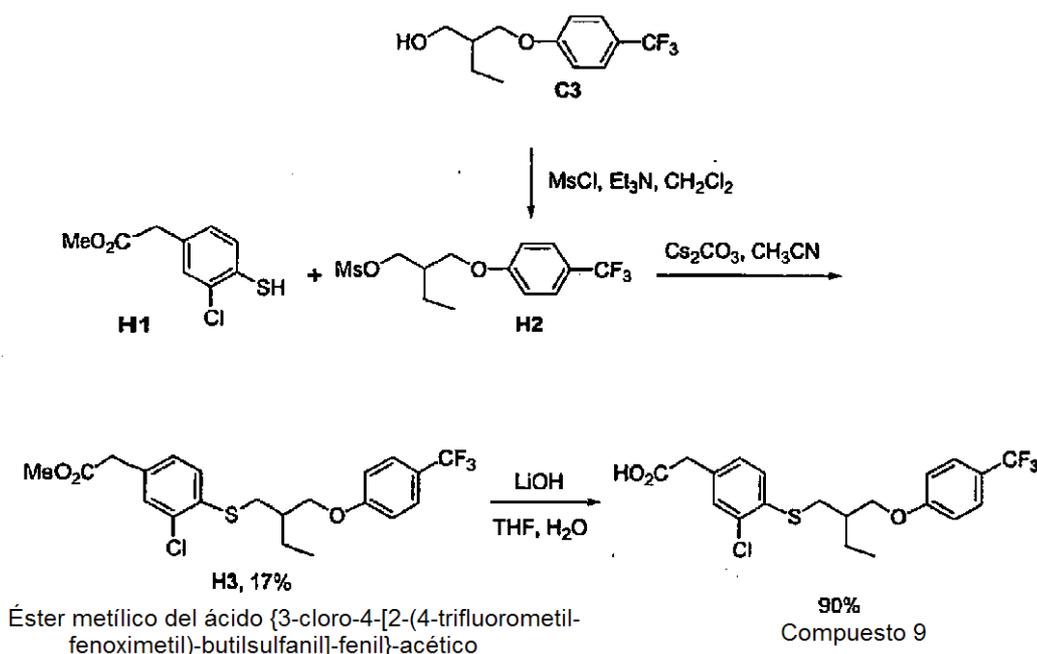
### Ejemplo H



Compuesto 9

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

#### Esquema H

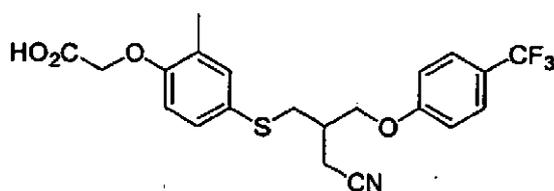


25 Una mezcla de éster metílico del ácido (3-cloro-4-mercaptofenil)acético H1 (758 mg, 3,48 mmol; Sahoo, S. P., Preparation of arylthiazolidinediones as agonists of peroxisome proliferator activated receptor, documento WO99/32465), 2-(4-trifluorometil-fenoximetil)pentil éster del ácido metanosulfónico H2 (880 mg, 2,70 mmol), y

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,64 g, 8,10 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (8 ml) se agitó durante 2 h, se diluyó con agua y se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/7) para dar 205 mg (17%) de H3; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,08 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,09 (dd, J = 9,3, 4,7 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 9,3, 5,8 Hz, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,53 (s, 2 H), 3,14 (dd, J = 13,0, 7,0 Hz, 1 H), 3,06 (dd, J = 13,0, 5,7 Hz, 1 H), 2,06 (m, 1 H), 1,69-1,61 (m, 2 H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Siguiendo el *procedimiento general 2* del **Ejemplo A** se dio el **Compuesto 9** (90%); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,26 (m, 2 H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,08 (dd, J = 9,3, 4,6 Hz, 1 H), 3,99 (dd, J = 9,3, 5,8 Hz, 1H), 3,54 (s, 2 H), 3,14 (dd, J = 13,0, 7,0 Hz, 1 H), 3,05 (dd, J = 13,0, 5,7 Hz, 1 H), 2,06 (m, 1H), 1,64 (m, 2 H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 455 (M+Na+).

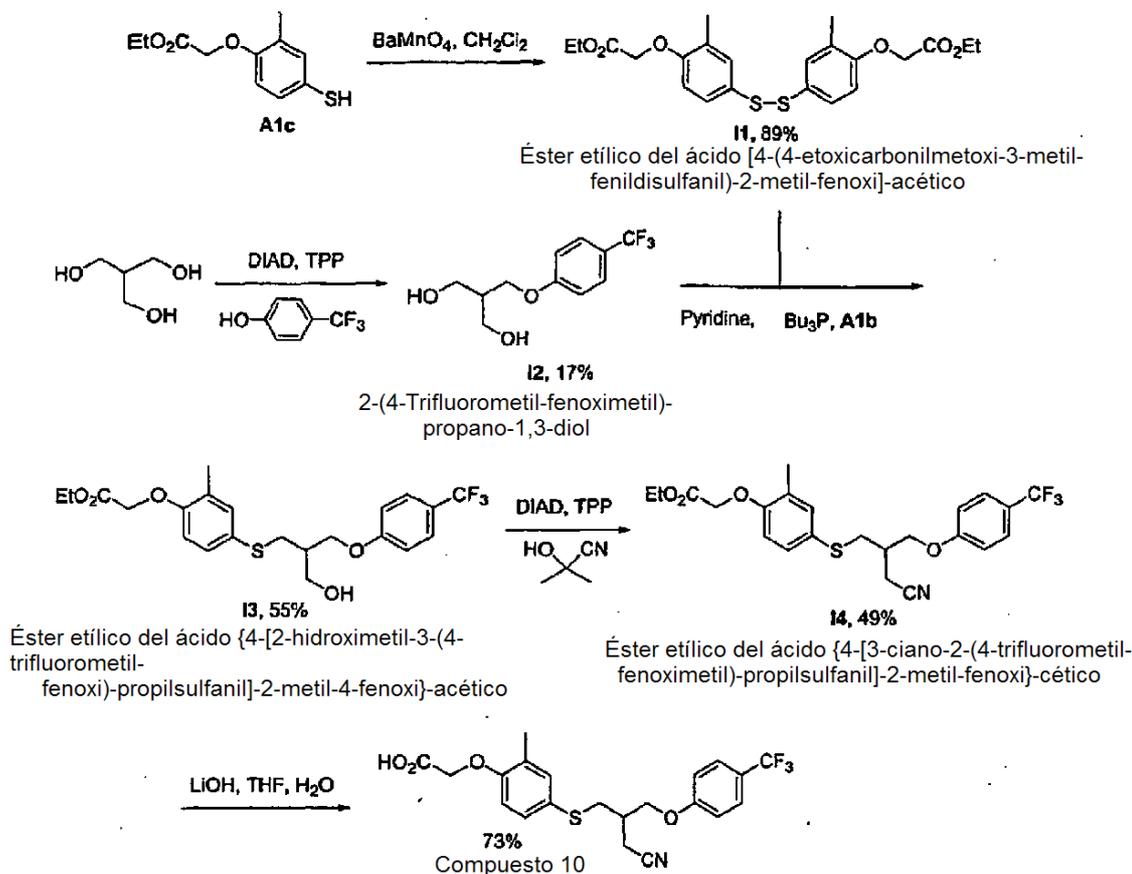
### Ejemplo I



Compuesto 10

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

#### Esquema I



Una mezcla de éster etílico del ácido (4-mercapto-2-metilfenoxi)acético A1c (453 mg, 2,00 mmol) y manganato de bario (513 mg, 2,00 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, se filtró a través de gel de sílice y se lavó con EtOAc/hexano (1/3). El filtrado se concentró para dar 802 mg (89%) de 11; <sup>1</sup>H RMN (400

MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,27 (s, 1 H), 7,23 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,26 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 473 (M+Na+).

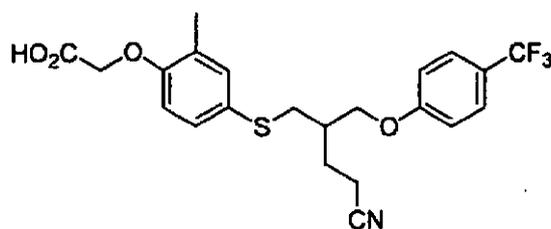
5 A una mezcla de 2-hidroximetilpropano-1,3-diol (500 mg, 4,71 mmol) en DMF (1,5 ml) y THF (3 ml) se le añadieron trifluorometilfenol (822 mg, 5,07 mmol) y trifenilfosfina (1,02 g, 3,90 mmol). Después de enfriar la mezcla a 0°C, se introdujo azodicarboxilato de diisopropilo (789 mg, 3,91 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante una noche, se concentró y se sometió a cromatografía en columna para proporcionar 200 mg (17%) de 12;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,93 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,05 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,90-3,80 (m, 4 H), 3,42 (s, 2 H), 2,20 (m, 1 H); MS (ES) m/z: 273 (M+Na+).

10 A una mezcla de 11 (97 mg, 0,22 mmol) y 12 (81 mg, 0,32 mmol) en piridina (0,2 ml) se le añadió tributilfosfina (44 mg, 0,22 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, se diluyó con HCl 1 N y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Los extractos se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna ( $\text{EtOAc}$ /hexano: 2/5) para proporcionar 54 mg (55%) de 13;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,22 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,18 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,59 (s, 2H), 4,26 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,16-4,09 (m, 2H), 3,86 (d, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,04 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,26-2,20 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 481 (M+Na+).

20 A una mezcla de 13 (114 mg, 0,249 mmol) y trifenilfosfina (98 mg, 0,37 mmol) en THF (2 ml) a 0°C se le añadieron azodicarboxilato de diisopropilo (75 mg, 0,37 mmol) y acetona cianohidrina (32 mg, 0,38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró y se sometió a cromatografía en columna para proporcionar 57 mg (49%) de 14;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,54 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,23 (s, 1 H), 7,20 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,60 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 4,26 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,13 (dd, J = 9,5, 4,6 Hz, 1 H), 4,08 (dd, J = 9,5, 6,0 Hz, 1 H), 3,08 (dd, J = 14,0, 6,9 Hz, 1 H), 3,00 (dd, J = 13,9, 7,0 Hz, 1 H), 2,73 (dd, J = 6,3, 1,8 Hz, 2 H), 2,37 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 490 (M+Na+). Anál. calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ : C, 59,09; H, 5,17; N, 3,00. Encontrado: C, 59,11; H, 5,12; N, 2,93.

25 Siguiendo el *procedimiento general 2* del **Ejemplo A** se dio el **Compuesto 10** (73%);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,55 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,23 (m, 2 H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 4,55 (s, 2 H), 4,12 (d, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,11 (dd, J = 14,0, 7,0 Hz, 1 H), 3,01 (dd, J = 14,0, 6,7 Hz, 1 H), 2,78 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 2,33 (m, 1 H), 2,18 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 462 (M+Na+).

### Ejemplo J

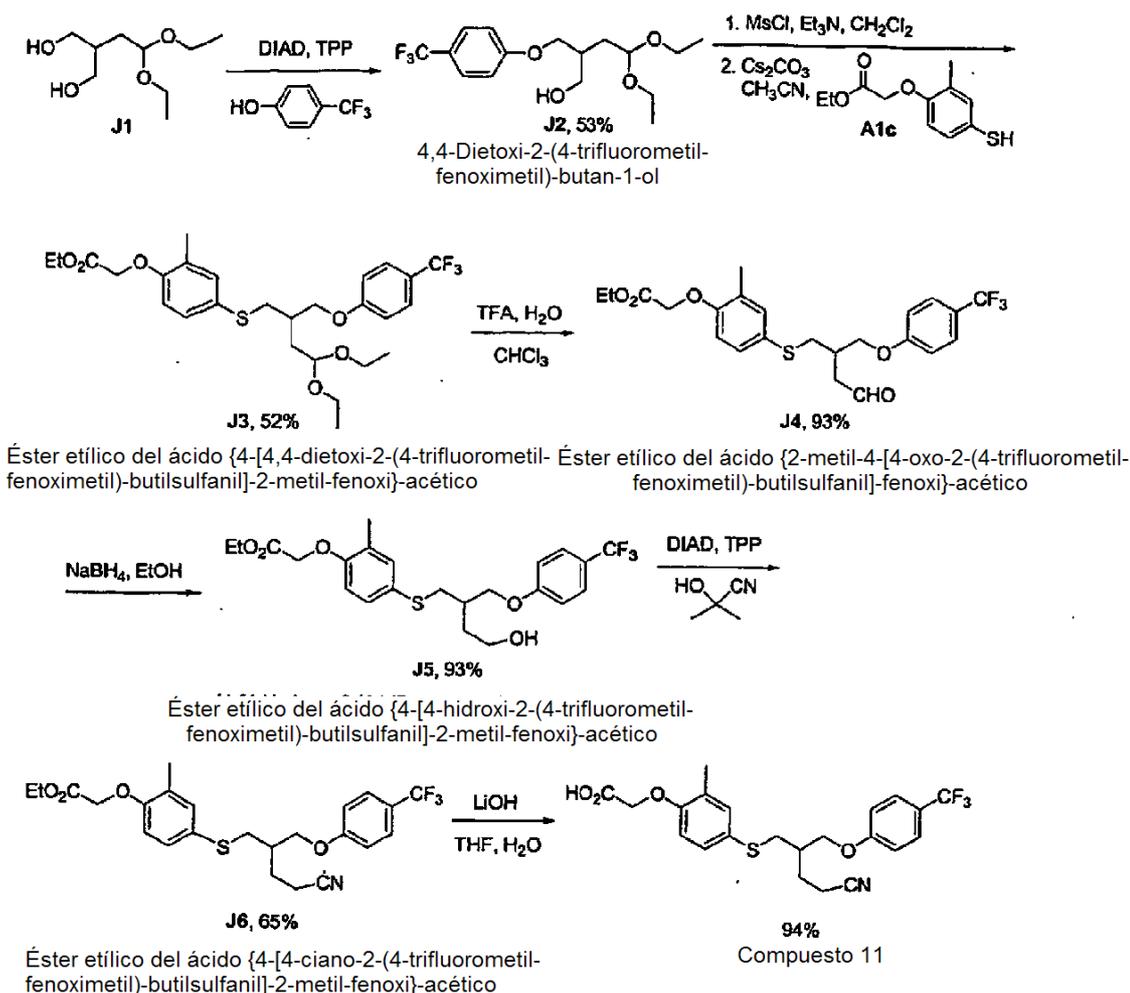


Compuesto 11

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

Esquema J

30



5 A una mezcla del 2-(2,2-dietoxietil)-1,3-propanodiol J1 (500 mg, 2,60 mmol), trifluorometilfenol (357 mg, 2,20 mmol) y trifetilfosfina (525 mg, 2,00 mmol) en THF (5 ml) a 0°C se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (384 mg, 1,90 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante una noche, se diluyó con agua y se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/4) para proporcionar 436 mg (53%) de J2; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,94 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 2 H), 5,18 (m, 1 H), 4,15-4,03 (m, 2 H), 3,92-3,88 (m, 1 H), 3,85-3,78 (m, 1 H), 3,77-3,67 (m, 2 H), 3,49-3,43 (m, 1 H), 2,95-2,86 (m, 1 H), 2,28-2,18 (m, 1 H), 2,15-2,07 (m, 1 H), 1,88-1,79 (m, 1 H), 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 6 H); MS (ES) m/z: 359 (M+Na<sup>+</sup>).

10 Siguiendo el *procedimiento general 1* del **Ejemplo A** se proporcionó J3 (56%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,19 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,54 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,59 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,25 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,11 (dd, J = 9,3, 4,6 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 9,3, 5,6 Hz, 1 H), 3,65-3,58 (m, 2 H), 3,48-3,43 (m, 2 H), 3,06-3,04 (m, 2 H), 2,26-2,20 (m, 1H), 2,20 (s, 3 H), 1,88 (m, 2 H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 567 (M+Na<sup>+</sup>). Anál. calc. para C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S: C, 59,54; H, 6,48. Encontrado: C, 59,75; H, 6,45.

20 Una mezcla de J3 (130 mg, 0,239 mmol) en ácido trifluoroacético (1,5 ml), agua (1,5 ml) y CHCl<sub>3</sub> (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se diluyó con agua y se extrajo con CHCl<sub>3</sub>. Las fases orgánicas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para producir 105 mg (93%) de J4; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,78 (s, 1 H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,21 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,58 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,25 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,04 (d, J = 4,9 Hz, 2 H), 3,07 (dd, J = 13,7, 6,6 Hz, 1 H), 2,97 (dd, J = 13,7, 6,1 Hz, 1 H), 2,77-2,64 (m, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 493 (M+Na<sup>+</sup>).

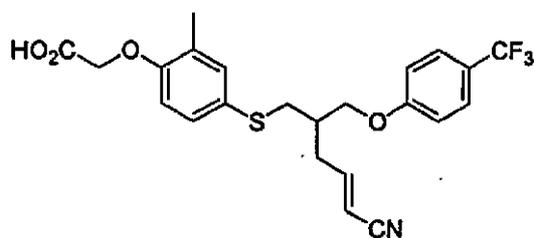
25 A una solución de J4 (100 mg, 0,213 mmol) en EtOH (1,2 ml) a 0°C se le añadió NaBH<sub>4</sub> (48 mg, 1,3 mmol). Después de agitar durante 15 min a la misma temperatura, la mezcla se diluyó con Et<sub>2</sub>O, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna para producir 93 mg (93%) de J5; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 (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), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,56 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,25 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,05 (m, 2 H), 3,73 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,03 (m, 2 H), 2,29-2,21 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 1,82 (c, J = 6,5 Hz, 2 H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 495 (M+Na<sup>+</sup>). Anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: C, 58,46; H, 5,76. Encontrado: C, 58,39; H, 5,53.

- 5 Reemplazando 13 por J5 y siguiendo el mismo procedimiento que en la preparación de 14 en el **Ejemplo I** se proporcionó J6 (65%); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,21 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,18 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,58 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,25 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,05-4,02 (m, 2 H), 3,00 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,44 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,26-2,16 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,00-1,92 (m, 2 H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 504 (M+Na<sup>+</sup>). Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S: C, 59,86; H, 5,44; N, 2,91. Encontrado: C, 59,85; H, 5,31; N, 2,93.

15 Siguiendo el procedimiento general 2 del **Ejemplo A** se dio el **Compuesto 11** (94%); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,19 (s, 1 H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,58 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,53 (s, 2 H), 4,02 (m, 2 H), 2,98 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 2,42 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,18 (m, 4 H), 1,97-1,90 (m, 2 H); MS (ES) m/z: 476 (M+Na<sup>+</sup>). Anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S + 0,3 H<sub>2</sub>O: C 57,58; H, 4,96; N, 3,05. Encontrado: C, 57,40; H, 4,73; N, 2,96.

### Ejemplo K

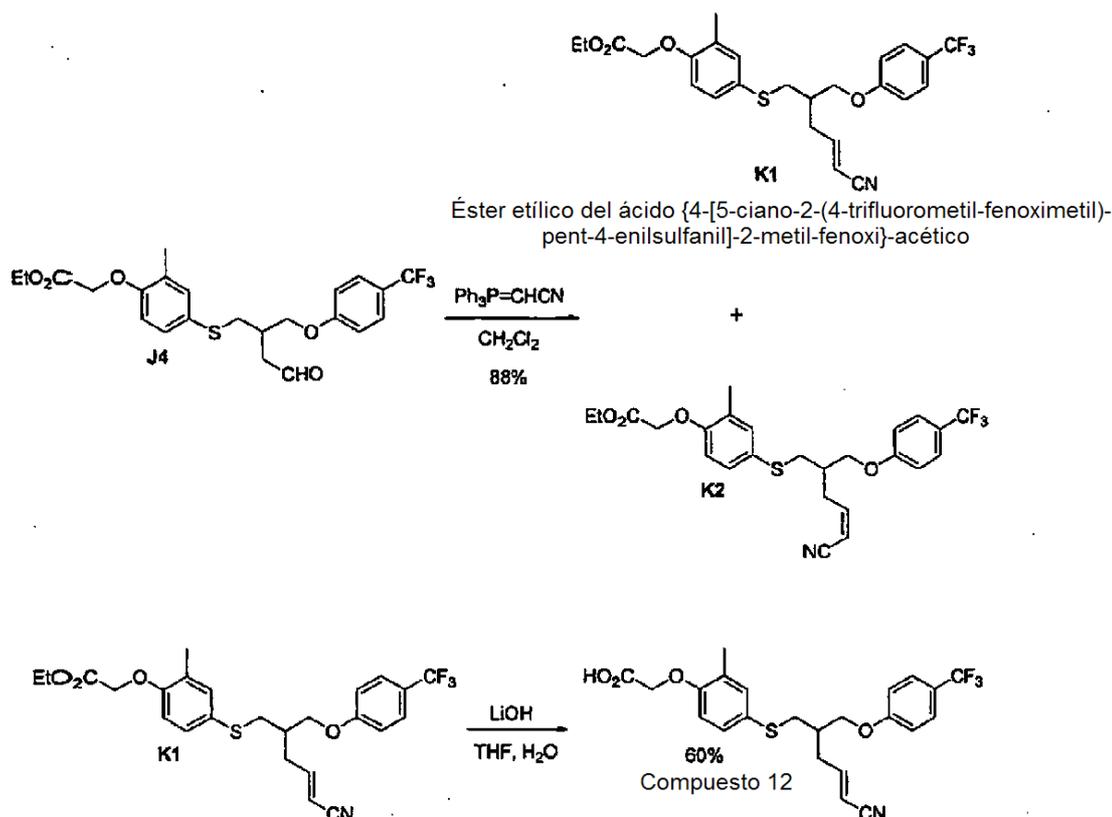


**Compuesto 12**

**Ácido {4-[5-ciano-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-pent-4-enilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético**

20

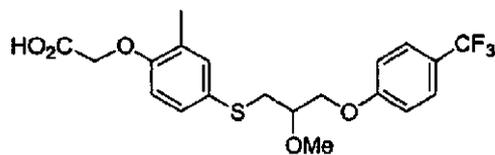
**Esquema K**



Una mezcla de J4 (47 mg, 0,10 mmol) y (trifenilfosforanilideno)acetonitrilo (181 mg, 0,601 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml) se calentó a reflujo durante una noche, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/9) para dar una mezcla de K1 y K2. K1:  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,54 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,72-6,61 (m, 1 H), 6,58 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,33 (d, J = 16,3 Hz, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,26 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,99 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,51 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,24-2,17 (m, 1 H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 516 (M+Na+); K2:  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,58 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,49 (dt, J = 10,9, 7,8 Hz, 1 H), 5,40 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,26 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,03-4,00 (m, 2 H), 2,98 (m, 2 H), 2,73 (m, 2 H), 2,22 (m, 4H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 516 (M+Na+).

Usando K1 como material de partida y siguiendo el *procedimiento general 2* del **Ejemplo A** se dio el **Compuesto 12** (60%);  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 7,13 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,67-6,57 (m, 2H), 5,28 (d, J = 16,3 Hz, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 3,98 (d, J = 5,0 Hz, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 2,49 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 2,19 (s, 3H), 2,19-2,13 (m, 1 H); MS (ES) m/z: 488 (M+Na+).

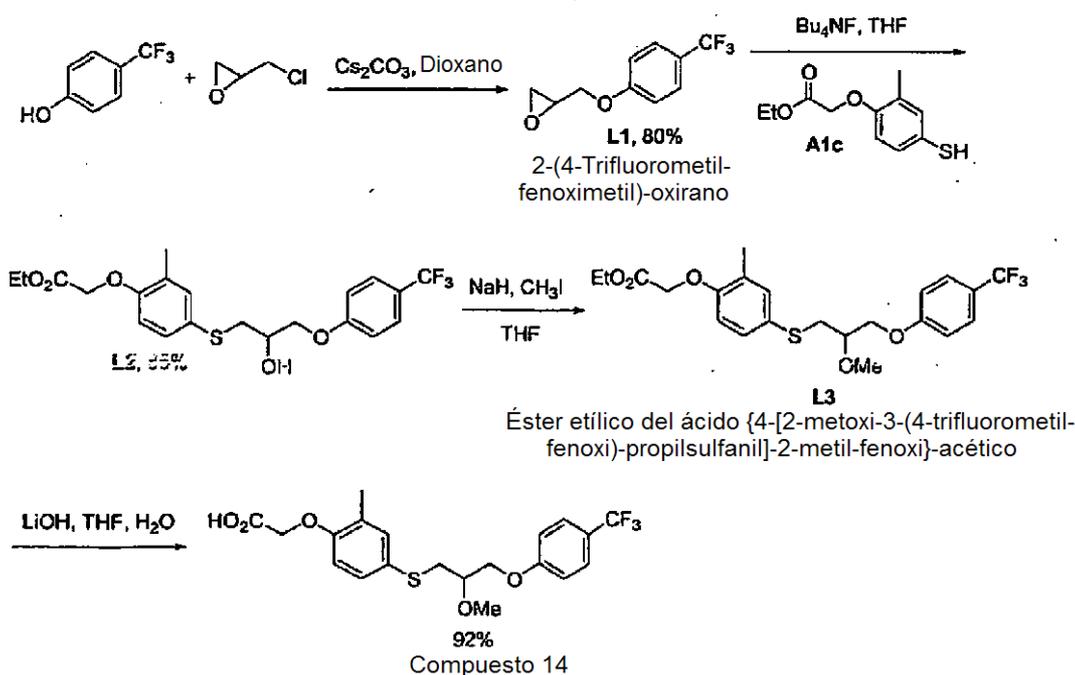
### 15 Ejemplo L



Compuesto 14

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

Esquema L



Una mezcla de 4-trifluorometilfenol (7,80 g, 48,1 mmol), 2-clorometiloxirano (11,2 g, 121 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (15,7 g, 48,2 mmol) en dioxano (8 ml) se calentó a reflujo durante 3-4 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron agua y  $\text{Et}_2\text{O}$ , la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexano: 1/1) para proporcionar 8,40 g (80%) de L1;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2 H), 6,99 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2 H), 4,29 (dd,  $J = 11,1, 3,0$  Hz, 1H), 3,98 (dd,  $J = 11,1, 5,8$  Hz, 1 H), 3,37 (m, 1 H), 2,93 (m, 1 H), 2,77 (dd,  $J = 4,9, 2,6$  Hz, 1 H).

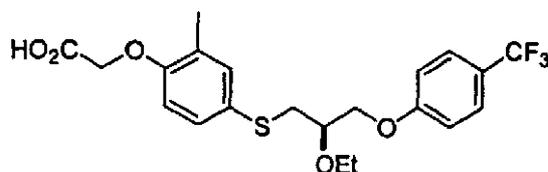
A una mezcla de L1 (2,57 g, 11,8 mmol) y éster etílico del ácido (4-mercapto-2-metilfenoxi)acético A1c (4,00 g, 17,7 mmol) en THF (20 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M en THF (0,44 ml, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, se calentó a  $60^\circ\text{C}$  durante 1 h, se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar 4,45 g (85%) de L2;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 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 (c,  $J = 7,1$  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, 1H), 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+).

*Procedimiento general 4 para la alquilación de alcoholes:*

A una suspensión de NaH (20 mg, 0,50 mmol, al 60% en aceite mineral) en THF (1 ml) se le añadió una solución de L2 (222 mg, 0,500 mmol) en THF (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 min, se introdujo  $\text{CH}_3\text{I}$  (213 mg, 1,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, se diluyó con agua y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Los extractos se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna ( $\text{EtOAc}$ /hexano:1/6) para dar L3;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2 H), 7,24 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1 H), 7,19 (dd,  $J = 8,4, 2,1$  Hz, 1 H), 6,91 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2 H), 6,57 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,25 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 4,16 (dd,  $J = 10,0, 4,0$  Hz, 1H), 4,09 (dd,  $J = 10,0, 5,0$  Hz, 1 H), 3,67 (m, 1 H), 3,44 (s, 3 H), 3,13 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 1,29 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 481 (M+Na+).

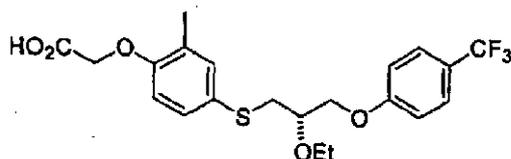
Siguiendo el procedimiento general 2 del **Ejemplo A** se dio el **Compuesto 14** (92%);  $^1\text{H}$  RMN(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,21 (s a, 1 H), 7,50 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2 H), 7,23 (s, 1 H), 7,20 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 6,89 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2 H), 6,58 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 4,16 (dd,  $J = 10,0, 3,9$  Hz, 1 H), 4,09 (dd,  $J = 9,9, 4,9$  Hz, 1 H), 3,68 (m, 1 H), 3,45 (s, 3 H), 3,14 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2 H), 2,20 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 453 (M+Na+).

**Ejemplo M**



Compuesto 15

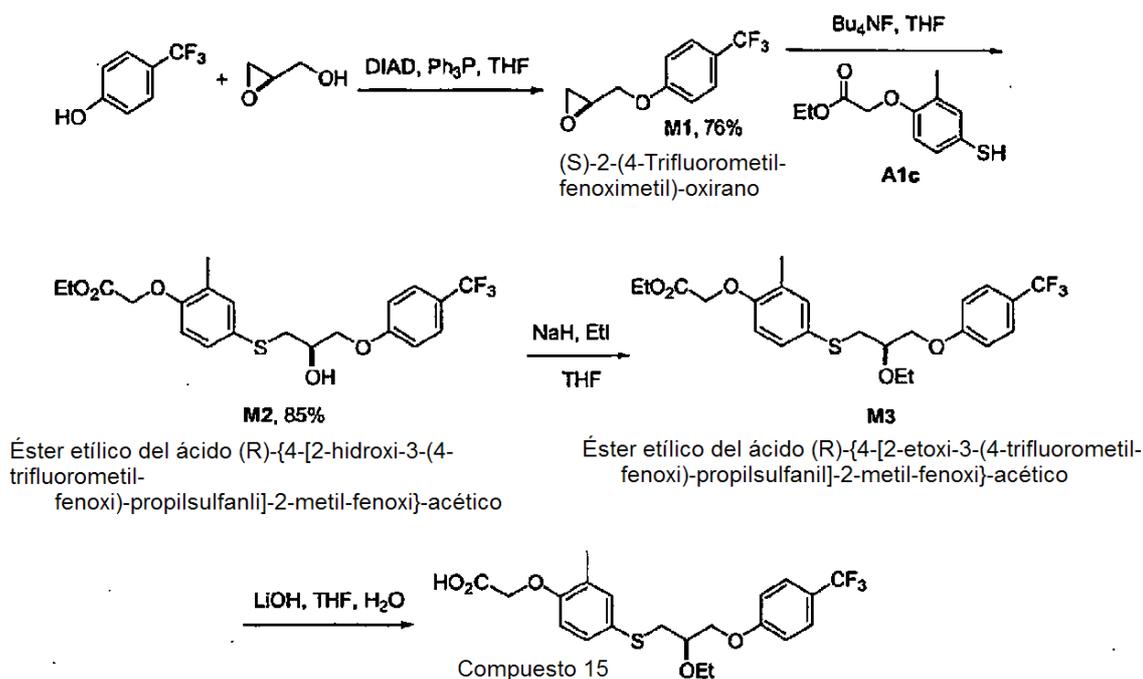
Ácido (R)-{4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



Compuesto 16

Ácido (S)-{4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

## Esquema M



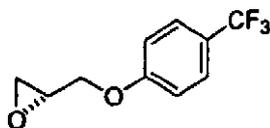
10 A una mezcla de (R)-(+)-glicidol (2,00 g, 27,0 mmol), 4-trifluorometilfenol (4,38 g, 27,0 mmol) y trifenil-fosfina (7,08 g, 27,0 mmol) en THF (50 ml) a 0°C se le añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (5,46 g, 27,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante una noche, se diluyó con agua y se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Los extractos se secaron y se concentraron. El sólido precipitado se filtró y se aclaró con Et<sub>2</sub>O. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano: 1/2) para proporcionar 4,50 g (16%) de M1; [α]<sub>D</sub> +7,3<sup>9</sup> (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 4,29 (dd, J = 11,1, 2,9 Hz, 1 H), 3,96 (dd, J = 11,1, 5,8 Hz, 1 H), 3,39-3,33 (m, 1 H), 2,92 (t, J = 4,5 Hz, 1 H), 2,76 (dd, J = 4,9, 2,6 Hz, 1 H).

20 A una mezcla de M1 (2,11 g, 9,68 mmol), éster etílico del ácido (4-mercapto-2-metil-fenoxi)acético A1c (3,28 g, 14,5 mmol) en THF (10 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M en THF (0,965 ml, 0,965 mmol). Después de agitar durante 8 h, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 2/7 y EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 1/1) para dar 3,69 g (85%) de M2; [α]<sub>D</sub> +32,5<sup>9</sup> (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 7,23 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,60

(d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,26 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,08-4,02 (m, 1 H), 4,05 (s, 2 H), 3,17-3,01 (m, 2 H), 2,70 (s a, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 467 (M+Na+).

5 Siguiendo el *procedimiento general 4* del **Ejemplo L** se dio M3;  $[\alpha]_D +38,9^\circ$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,24 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,57 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,25 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,15 (dd, J = 9,9, 4,3 Hz, 1 H), 4,07 (dd, J = 9,9, 5,1 Hz, 1 H), 3,76 (m, 1 H), 3,61 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,13-3,11 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 495 (M+Na+). Anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: C, 58,46; H, 5,76. Encontrado: C, 58,83; H, 5,55.

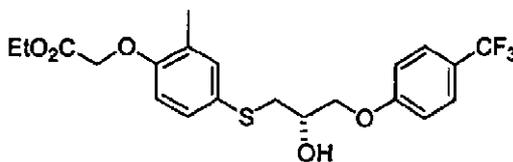
10 Siguiendo el *procedimiento general 2* del **Ejemplo A** se dio el **Compuesto 15**;  $[\alpha]_D +39,2^\circ$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,23 (s, 1 H), 7,20 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,59 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 4,14 (dd, J = 9,9, 4,4 Hz, 1 H), 4,08 (dd, J = 9,9, 5,0 Hz, 1 H), 3,77 (m, 1 H), 3,61 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,20-3,07 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 467 (M+Na+).



M4

**(R)-2-(4-(4-Trifluorometil-fenoximetil)-oxirano**

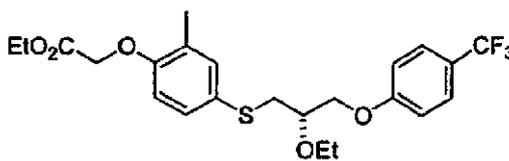
15 Siguiendo el mismo procedimiento que en la preparación de M1 se dio M4 (74%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 6,98 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 4,29 (dd, J = 11,1, 2,9 Hz, 1 H), 3,96 (dd, J = 11,1, 5,8 Hz, 1 H), 3,37 (m, 1 H), 2,92 (m, 1 H), 2,76 (dd, J = 4,8, 2,6 Hz, 1 H); MS (ES) m/z: 241 (M+Na+).



M5

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

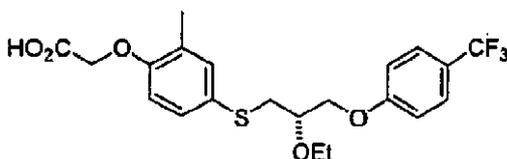
20 Siguiendo el mismo procedimiento que en la preparación de M2 se proporcionó M5 (88%); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 7,22 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,59 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,25 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,07-4,01 (m, 3 H), 3,17-3,01 (m, 2 H), 2,72 (s a, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 467 (M+Na+).



M6

25 **Éster etílico del ácido (S)-{4-[2-hidroxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético**

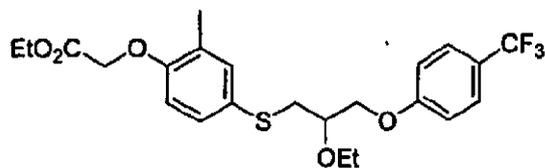
30 Siguiendo el procedimiento general 4 en el **Ejemplo L** se dio M6; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,24 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,57 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,25 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,15 (dd, J = 9,9, 4,3 Hz, 1 H), 4,08 (dd, J = 9,9, 5,1 Hz, 1 H), 3,76 (m, 1 H), 3,61 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,13-3,11 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 495 (M+Na+). Anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: C, 58,46; H, 5,76. Encontrado: C, 58,82; H, 5,37.



## Compuesto 16

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

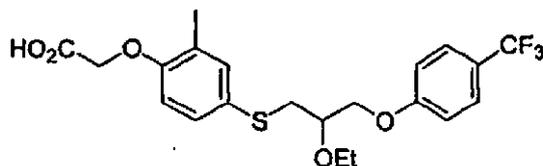
5 Siguiendo el *procedimiento general 2* del **Ejemplo A** se dio el **Compuesto 16**;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2 H), 7,23 (s, 1 H), 7,19 (dd,  $J = 8,4, 1,9$  Hz, 1 H), 6,90 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2 H), 6,58 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 4,59 (s, 2 H), 4,14 (dd,  $J = 9,9, 4,4$  Hz, 1H), 4,08 (dd,  $J = 9,9, 4,9$  Hz, 1 H), 3,77 (m, 1 H), 3,61 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 3,13 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 1,18 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H); MS (ES)  $m/z$ : 467 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).



M7

## Éster etílico del ácido {4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

10 Siguiendo el *procedimiento general 4* del **Ejemplo L** se dio M7 (59%);  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,51 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2 H), 7,24 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1 H), 7,19 (dd,  $J = 8,4, 2,2$  Hz, 1 H), 6,91 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 6,57 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,25 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 4,15 (dd,  $J = 9,9, 4,3$  Hz, 1 H), 4,07 (dd,  $J = 9,9, 5,1$  Hz, 1 H), 3,76 (m, 1 H), 3,60 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 3,13-3,11 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 1,28 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H), 1,18 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H); MS (ES)  $m/z$ : 495 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ). Anál. calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$ : C, 58,46; H, 5,76. Encontrado: C, 57,62; H, 5,52.

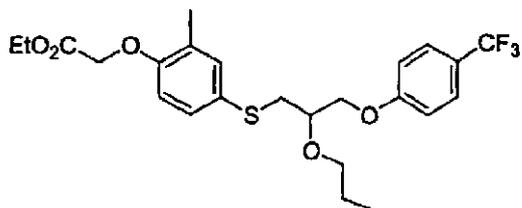


15

## Compuesto 17

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

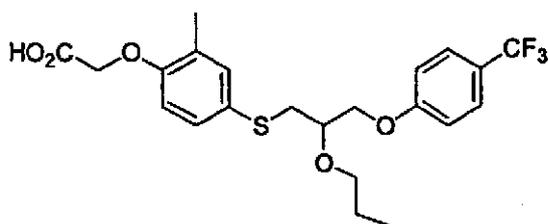
20 Siguiendo el *procedimiento general 2* del **Ejemplo A** se dio el **Compuesto 17** (94%);  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 7,18 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1 H), 6,90 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2 H), 6,57 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 4,57 (s, 2 H), 4,14 (dd,  $J = 9,9, 4,3$  Hz, 1 H), 4,07 (dd,  $J = 9,8, 5,0$  Hz, 1H), 3,77 (m, 1 H), 3,61 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 3,18-3,08 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 1,18 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H); MS (ES)  $m/z$ : 467 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ). Anál. calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_5\text{S} + 0,2 \text{H}_2\text{O}$ : C, 56,29; H, 5,26. Encontrado: C, 56,23; H, 5,27.



M8

## Éster etílico del ácido {2-metil-4-[2-propoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-fenoxi}-acético

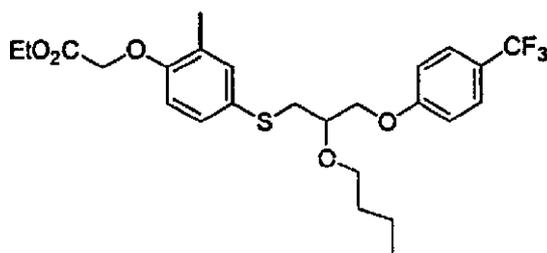
25 Reemplazando THF por DMF como disolvente y siguiendo el *procedimiento general 4* del **Ejemplo L** se dio M8 (12%);  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,51 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2 H), 7,23 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,19 (dd,  $J = 8,4, 2,2$  Hz, 1 H), 6,91 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2 H), 6,57 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,25 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 4,15 (dd,  $J = 9,9, 4,3$  Hz, 1 H), 4,07 (dd,  $J = 9,9, 5,1$  Hz, 1 H), 3,75 (m, 1 H), 3,50 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2 H), 3,12 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,63-1,51 (m, 2 H), 1,29 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H), 0,90 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3 H); MS (ES)  $m/z$ : 509 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).



Compuesto 18

**Ácido {2-metil-4-[2-propoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-fenoxi}-acético**

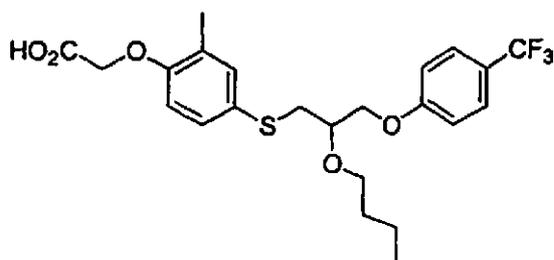
5 Siguiendo el *procedimiento general 2* del **Ejemplo A** se dio el **Compuesto 18** (92%);  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,51 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,59 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,15 (dd, J = 9,8, 4,3 Hz, 1 H), 4,08 (dd, J = 9,8, 5,1 Hz, 1 H), 3,76 (m, 1 H), 3,51 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,15-3,13 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 1,57 (m, 2 H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 481 (M+Na+).



M9

**Éster etílico del ácido {4-[2-butoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético**

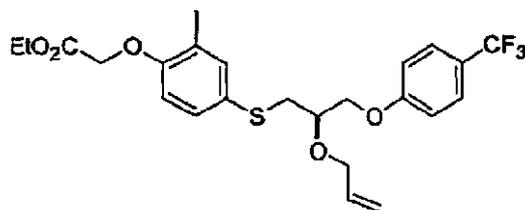
10 Reemplazando THF por DMF como disolvente y siguiendo el *procedimiento general 4* del **Ejemplo L** se dio M9 (10%);  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,51 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,23 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,18 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,57 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,26 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,15 (dd, J = 9,9, 4,4 Hz, 1 H), 4,07 (dd, J = 9,9, 5,2 Hz, 1 H), 3,75 (m, 1 H), 3,54 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,12 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,58-1,48 (m, 2 H), 1,41-1,34 (m, 2 H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 523 (M+Na+).



Compuesto 19

**Ácido {4-[2-butoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético**

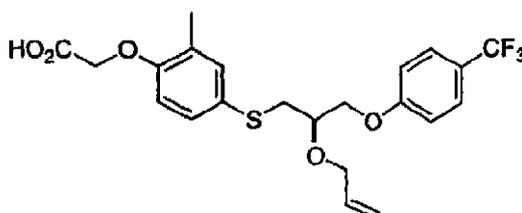
15  
20 Siguiendo el *procedimiento general 2* del **Ejemplo A** se dio el **Compuesto 19** (92%);  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47 (m, 2 H), 7,25-7,23 (m, 1 H), 7,13-7,12 (m, 1 H), 6,87 (m, 2 H), 6,52 (m, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 4,08-4,05 (m, 2 H), 3,71 (m, 1 H), 3,52-3,50 (m, 2 H), 3,08 (m, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 1,49 (m, 2 H), 1,32-1,25 (m, 2 H), 0,87 (m, 3 H); MS (ES) m/z: 495 (M+Na+). Anál. calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_5\text{S} + 0,3 \text{H}_2\text{O}$ : C, 57,80; H, 5,82. Encontrado: C, 57,78; H, 6,00.



M10

**Éster etílico del ácido (R)-{4-[2-allyloxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético**

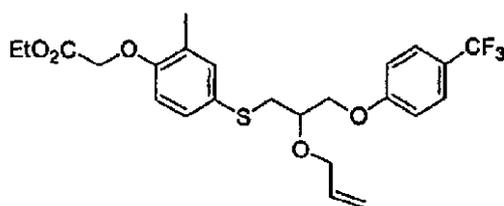
5 Siguiendo el *procedimiento general 4* del **Ejemplo L** se dio M10;  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,23 (s, 1 H), 7,19 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,57 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,93-5,83 (m, 1 H), 5,23 (dd, J = 17,2, 1,5 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 10,3, 1,0 Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,26 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,17 (dd, J = 9,9, 4,1 Hz, 1 H), 4,13-4,05 (m, 3 H), 3,82 (m, 1 H), 3,13 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 507 (M+Na+).



Compuesto 20

**Ácido (R)-{4-[2-allyloxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético**

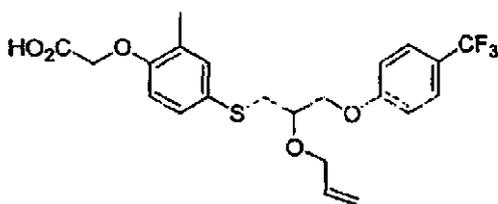
10 Siguiendo el *procedimiento general 2* del **Ejemplo A** se dio el **Compuesto 20**;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  7,54 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 7,21 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,70 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,93-5,80 (m, 1 H), 5,20 (dd, J = 17,2, 1,6 Hz, 1 H), 5,10 (dd, J = 10,4, 1,3 Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,19 (dd, J = 10,3, 4,0 Hz, 1 H), 4,11 (dd, J = 10,3, 5,1 Hz, 1 H), 4,09-4,06 (m, 2 H), 3,81 (m, 1 H), 3,12 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,18 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 479 (M+Na+).



M11

**Éster etílico del ácido {4-[2-allyloxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético**

20 Reemplazando NaH por NaHMDS como base y siguiendo el *procedimiento general 4* del **Ejemplo L** se dio M11 (58%);  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,23 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,57 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,93-5,83 (m, 1 H), 5,23 (dd, J = 17,2, 1,5 Hz, 1 H), 5,16 (d, J = 10,3 Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,25 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,16 (dd, J = 10,0, 4,1 Hz, 1 H), 4,11-4,08 (m, 3 H), 3,82 (m, 1 H), 3,13 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H). Anál. calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$ : C, 59,49; H, 5,62. Encontrado: C, 59,76; H, 5,71.

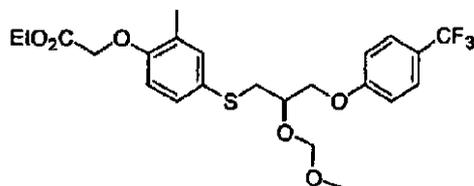


Compuesto 21

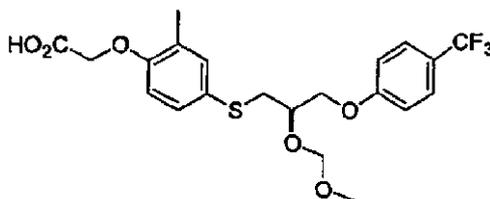
25

**Ácido {4-[2-aliloxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético**

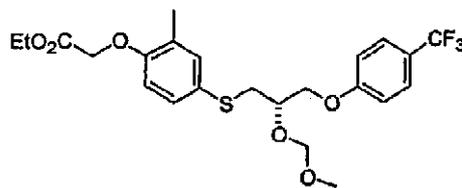
5 Siguiendo el *procedimiento general 2* del **Ejemplo A** se dio el **Compuesto 21** (90%);  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,49 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2 H), 7,18 (s, 1 H), 7,14 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1 H), 6,89 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2 H), 6,53 (m, 1 H), 5,91-5,82 (m, 1 H), 5,21 (d,  $J = 17,2$ , 1 H), 5,15 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 4,13 (dd,  $J = 9,8$ , 4,2 Hz, 1 H), 4,09-4,06 (m, 3 H), 3,82 (m, 1 H), 3,11 (d,  $J = 4,5$  Hz, 2 H), 2,15 (s, 3 H); MS (ES)  $m/z$ : 455 (M-H+).

**M12****Éster etílico del ácido (R)-{4-[2-metoximetoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético**

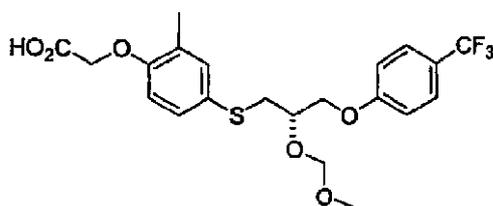
10 Reemplazando NaH por  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  como base y siguiendo el *procedimiento general 4* del **Ejemplo L** se dio M12 (79%);  $[\alpha]_D^{25} +47,8^\circ$  (c 1,0,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,51 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2 H), 7,23 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H), 7,18 (dd,  $J = 8,4$ , 2,3 Hz, 1 H), 6,90 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 6,56 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 4,25 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 4,19-4,10 (m, 2 H), 4,05 (m, 1 H), 3,39 (s, 3H), 3,18-3,16 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 1,29 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H); MS (ES)  $m/z$ : 511 (M+Na+).

**Compuesto 22****Ácido (R)-{4-[2-metoximetoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético**

15 Siguiendo el *procedimiento general 2* del **Ejemplo A** se dio el **Compuesto 22** (95%);  $[\alpha]_D^{25} +49,2^\circ$  (c 1,0,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,51 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2 H), 7,23 (s, 1 H), 7,19 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 6,89 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2 H), 6,59 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 4,74 (s, 2H) 4,60 (s, 2H), 4,19-4 10 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,40, (s,3H), 3,19-3 17 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H); MS (ES)  $m/z$ : 483 (M+Na+). Anál. calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_6\text{S}$ : C, 54,78; H, 5,03. Encontrado: C, 54,51; H, 4,90.

**M13****Éster etílico del ácido (S)-{4-[2-metoximetoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético**

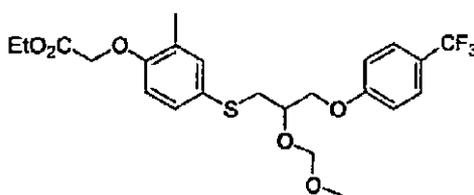
25 Reemplazando NaH por  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  como base y siguiendo el *procedimiento general 4* se dio M13 (73%);  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,51 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 7,18 (dd,  $J = 8,4$ , 2,1 Hz, 1 H), 6,90 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2 H), 6,57 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 4,25 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 4,18-4,13 (m, 1 H), 4,09-4,03 (m, 1H), 3,39 (s, 3 H), 3,17 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 1,29 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H); MS (ES)  $m/z$ : 511 (M+Na+).



Compuesto 23

**Ácido (S)-{4-[2-metoximetoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético**

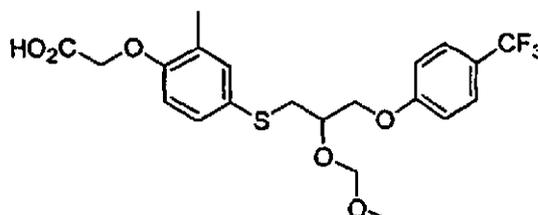
- 5 Siguiendo el *procedimiento general 2* del **Ejemplo A** se dio el **Compuesto 23** (91%);  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,51 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2 H), 7,23 (s, 1 H), 7,19 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 6,90 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2 H), 6,59 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 4,19-4,10 (m, 2 H), 4,08-4,04 (m, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,19-3,17 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H); MS (ES)  $m/z$ : 483 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).



M14

**Éster etílico del ácido {4-[2-metoximetoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético**

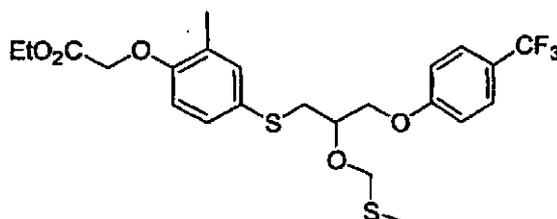
- 10 Siguiendo el *procedimiento general 4* del **Ejemplo L** se dio M14 (84%);  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,51 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2 H), 7,23 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1 H), 7,18 (dd,  $J = 8,4, 2,2$  Hz, 1 H), 6,90 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2 H), 6,56 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 4,25 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 4,19-4,10 (m, 2 H), 4,05 (m, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,18-3,16 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 1,29 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H); MS (ES)  $m/z$ : 511 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ). Anál. calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_6\text{S}$ : C, 56,55; H, 5,57. Encontrado: C, 56,68; H, 5,38.



Compuesto 24

**Ácido {4-[2-metoximetoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metoxi-fenoxi}-acético**

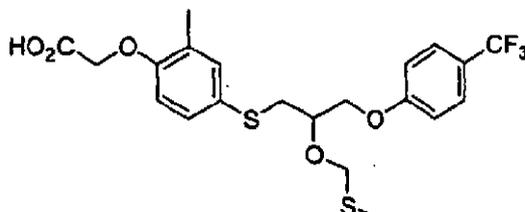
- 20 Siguiendo el *procedimiento general 2* del **Ejemplo A** se dio el **Compuesto 24** (91%);  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2 H), 7,23 (s, 1 H), 7,19 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 6,89 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2 H), 6,58 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 4,18-4,10 (m, 2 H), 4,06 (m, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,19-3,17 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H); MS (ES)  $m/z$ : 483 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ). Anál. calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_6\text{S} + 0,2 \text{H}_2\text{O}$ : C, 54,35; H, 5,08. Encontrado: C, 54,25; H, 5,13.



M15

**Éster etílico del ácido {2-metil-4-[2-metilsulfanilmetoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-fenoxi}-acético**

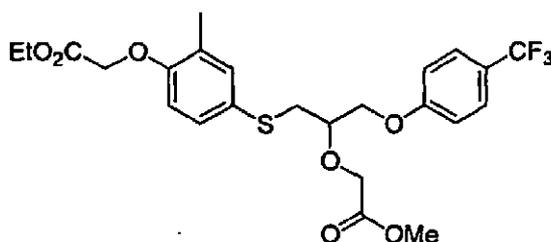
Una mezcla de reacción de L1b (1,08 g, 2,43 mmol), Ac<sub>2</sub>O (2,56 ml, 27,2 mmol) y DMSO (3,84 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (x 3), se secó y se sometió a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/4) para dar 61 mg (5%) de M15 en forma de un subproducto; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 7,20 (dd, J = 8,4,1,9 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,57 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,74 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 4,25 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,21-4,10 (m, 3 H), 3,15 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 527 (M+Na<sup>+</sup>).



Compuesto 25

10 **Ácido {2-metil-4-[2-metilsulfanilmetoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-fenoxi}-acético**

Siguiendo el *procedimiento general 2* del **Ejemplo A** se dio el **Compuesto 25** (92%); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,45 (s a, 1 H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,25 (s, 1 H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,59 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,74 (d, J = 3,0 Hz, 2 H), 4,63 (s, 2 H), 4,19-4,10 (m, 3 H), 3,16 (d, J = 5,7 Hz, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 499 (M+Na<sup>+</sup>).

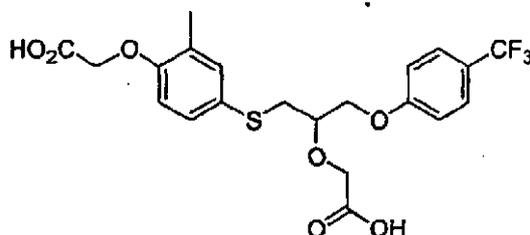


M16

15 **Éster etílico del ácido {4-[2-metoxycarbonilmetoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético**

Siguiendo el *procedimiento general 4* del **Ejemplo L** se dio M16; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,24 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,4,2,2 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 6,57 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,28-4,23 (m, 5 H), 4,19-4,13 (m, 2 H), 3,89-3,86 (m, 1 H), 3,69 (s, 2 H), 3,25-3,14 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 539 (M+Na<sup>+</sup>).

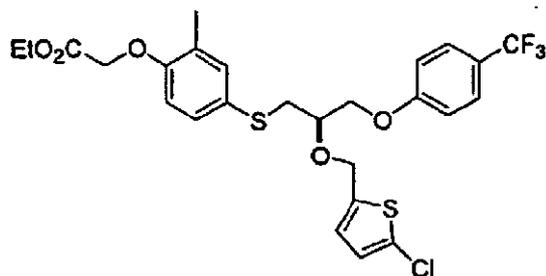
20



Compuesto 26

**Ácido {4-[2-carboximetoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético**

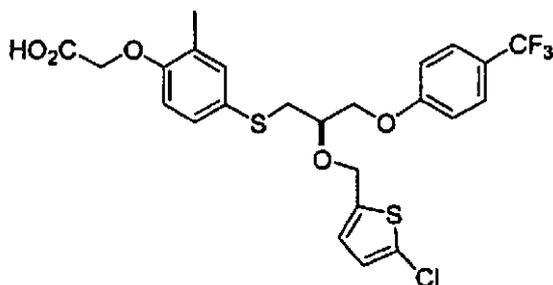
25 Siguiendo el *procedimiento general 2* del **Ejemplo A** se dio el **Compuesto 26** (97%); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 7,22 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 4,24 - 4,15 (m, 4 H), 3,88 - 3,84 (m, 1 H), 3,20 - 3,16 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 497 (M+Na<sup>+</sup>).



M17

**Éster etílico del ácido {4-[2-(5-cloro-tiofen-2-ilmetoxi)-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético**

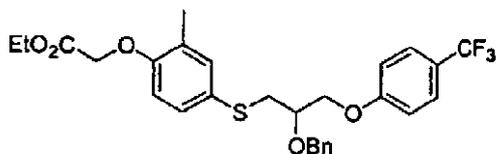
5 Reemplazando NaH por bis(trimetilsilil)amida sódica y siguiendo el *procedimiento general 4* se dio M17 (26%);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,20 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,72 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 6,63 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,67 (d, J = 1,5 Hz, 2 H), 4,59 (s, 2 H), 4,26 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,18 (dd, J = 10,1, 3,9 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 10,1, 5,5 Hz, 1 H), 3,92-3,85 (m, 1 H), 3,09 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 597 (M+Na+).



Compuesto 27

**Ácido 4-[2-(5-cloro-tiofen-2-ilmetoxi)-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metoxi-fenoxi}-acético**

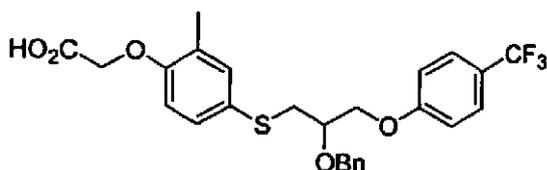
10 Siguiendo el *procedimiento general 2* del **Ejemplo A** se dio el **Compuesto 27** (93%);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,11 (s, 1 H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,68 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 4,36 (s, 2 H), 4,13-4,02 (m, 2 H), 3,89-3,84 (m, 1 H), 3,05 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 2,11 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 545 (M-H+).



M18

**Éster etílico del ácido {4-[2-benciloxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético**

20 Siguiendo el *procedimiento general 4* del **Ejemplo L** se dio M18 (78%);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,31-7,25 (m, 5 H), 7,19 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,55 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,62 (d, J = 4,9 Hz, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 4,25 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,20-4,11 (m, 2 H), 3,87 (m, 1 H), 3,14 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 557 (M+Na+).

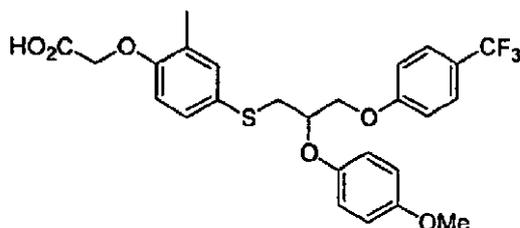


## Compuesto 28

## Ácido {4-[2-benciloxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}acético

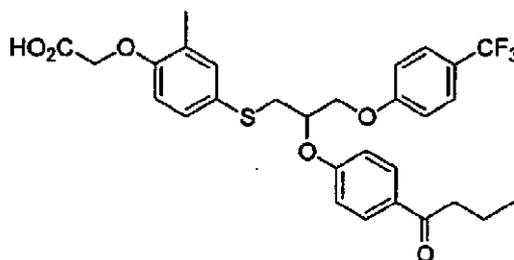
5 Siguiendo el *procedimiento general 2* del **Ejemplo A** se dio el **Compuesto 28** (93%);  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2 H), 7,31-7,25 (m, 5 H), 7,19 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,14 (dd,  $J = 8,4, 2,2$  Hz, 1H), 6,88 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2 H), 6,56 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 4,63 (m, 4 H), 4,20-4,08 (m, 2 H), 3,88 (m, 1 H), 3,15 (d,  $J = 6,7$  Hz, 2 H), 2,19 (s, 3 H); MS (ES)  $m/z$ : 529 (M+Na+).

## Ejemplo N



## Compuesto 29

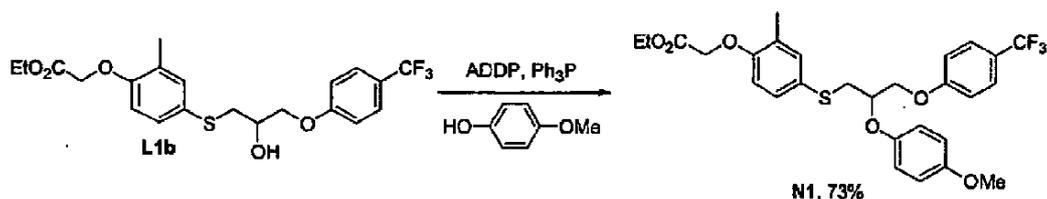
10 **Ácido {4-[2-(4-metoxi-fenoxi)-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético**



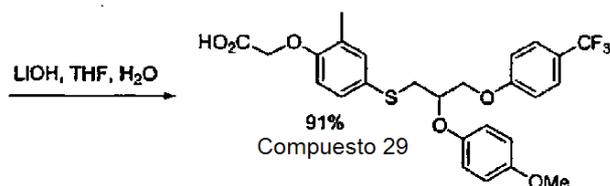
## Compuesto 30

**Ácido {4-[2-(4-butiril-fenoxi)-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético**

## Esquema N



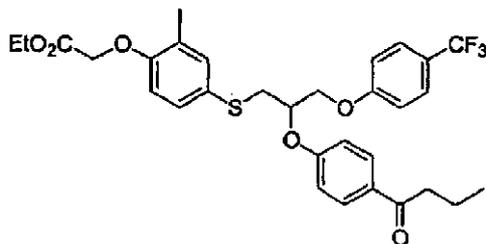
Éster etílico del ácido {4-[2-(4-metoxi-fenoxi)-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



15 A una mezcla de L1b (122 mg, 0,275 mmol) y 4-metoxifenol (51 mg, 0,41 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se le añadió lentamente 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (104 mg, 0,412 mmol) seguido de una solución de trifetilfosfina (108 mg, 0,412 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó a la misma temperatura durante una noche y se filtró. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/7) para proporcionar 110 mg (73%) de N1; MS (ES)  $m/z$ : 573 (M+Na+). Siguiendo el

20

procedimiento general 2 del **Ejemplo A** se dio el **Compuesto 29** (91%); MS (ES) m/z: 545 (M+Na+).

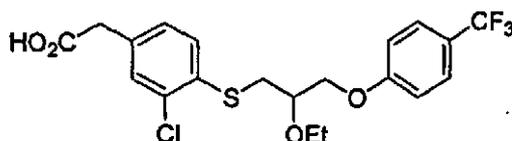


N2

**Éster etílico del ácido {4-[2-(4-butiril-fenoxi)-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético**

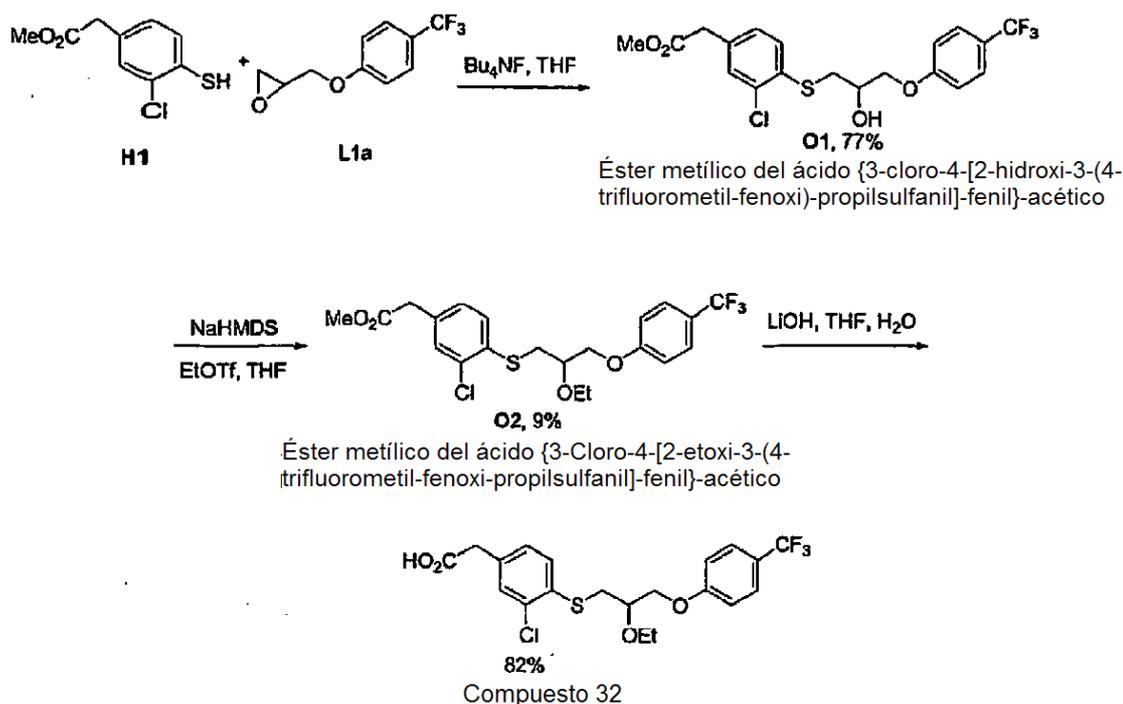
A una mezcla de L1b (105 mg, 0,236 mmol) y 1-(4-hidroxifenil)-butan-1-ona (59 mg, 0,36 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) a 0°C se le añadió lentamente 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (91 mg, 0,36 mmol) seguido de una solución de trifenilfosfina (94 mg, 0,36 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó a la misma temperatura durante una noche y se filtró. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/7) para proporcionar 95 mg (68%) de N2; MS (ES) m/z: 613 (M+Na+). Siguiendo el procedimiento general 2 del **Ejemplo A** se dio el **Compuesto 30** (95%); MS (ES) m/z: 585 (M+Na+).

10 **Ejemplo O**



Compuesto 32

**Esquema O**



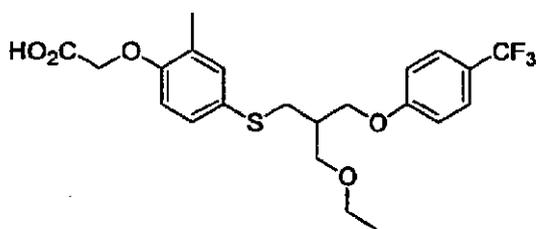
15 A una mezcla de L1 a (171 mg, 0,784 mmol) y éster metílico del ácido (3-cloro-4-mercaptofenil)acético H1 (170 mg, 0,787 mmol; documento WO99/32465) en THF (3 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M en THF (0,12

ml, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/3) para dar 261 mg (77%) de O1;  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,53 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 7,38 (dd,  $J = 8,1$  Hz, 1 H), 7,32 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,12 (dd,  $J = 8,1, 1,8$  Hz, 1H), 6,94 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 4,15-4,09 (m, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 3,55 (s, 2 H), 3,27 (dd,  $J = 13,8, 5,4$  Hz, 1 H), 3,16 (dd,  $J = 13,7, 6,5$  Hz, 1H), 2,75 (s a, 1 H); MS (ES)  $m/z$ : 457 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ). Anál. Calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{O}_4\text{S}$ : C, 52,48; H, 4,17. Encontrado: C, 52,50; H, 4,27.

Una solución de O1 (368 mg, 0,848 mmol) en THF (2,4 ml) se trató con NaHMDS 1,0 M en THF (0,85 ml, 0,85 mmol) a  $-78^\circ\text{C}$  durante 15 min. A la mezcla se le añadió EtOTf (151 mg, 0,849 mmol) y el baño de refrigeración se retiró. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Los extractos se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano) para dar 37 mg (9%) de O2;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 7,36 (dd,  $J = 8,1$  Hz, 1 H), 7,29 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 7,10 (dd,  $J = 8,1, 1,8$  Hz, 1 H), 6,95 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2 H), 4,14 (dd,  $J = 4,9, 1,4$  Hz, 2 H), 3,85 (m, 1 H), 3,70 (s, 3H), 3,66 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 3,54 (s, 2 H), 3,28 (dd,  $J = 13,6, 6,2$  Hz, 1 H), 3,19 (dd,  $J = 13,6, 5,8$  Hz, 1 H), 1,20 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H); MS (ES)  $m/z$ : 485 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

15 Siguiendo el *procedimiento general 2* del **Ejemplo A** se dio el **Compuesto 32** (82%);  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  7,56 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2 H), 7,45 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1 H), 7,32 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1 H), 7,16 (dd,  $J = 8,1, 1,4$  Hz, 1 H), 7,04 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2 H), 4,22-4,14 (m, 2 H), 3,86 (m, 1 H), 3,65 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 3,30-3,28 (m, 1 H), 3,22 (dd,  $J = 13,8, 6,1$  Hz, 1 H), 1,15 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); MS (ES)  $m/z$ : 471 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

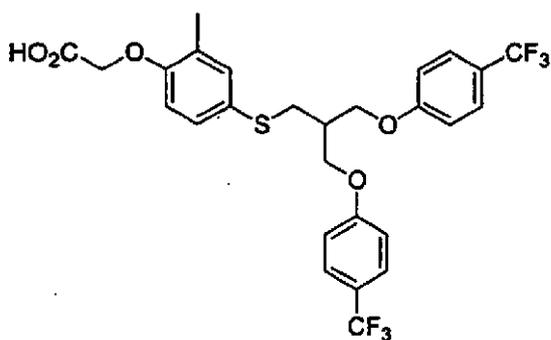
### Ejemplo P



20

Compuesto 33

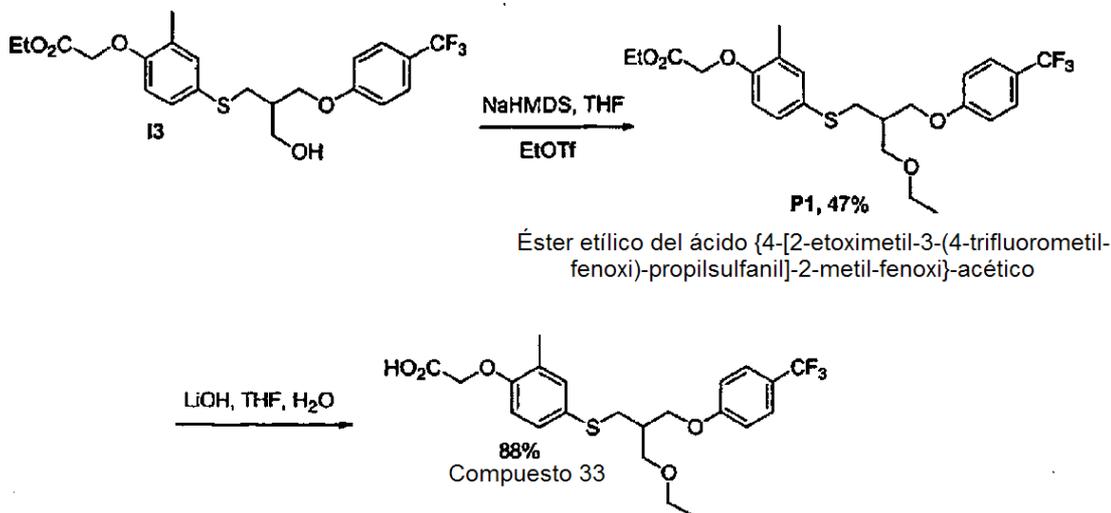
Ácido {4-[2-etoimetil-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético



## Compuesto 34

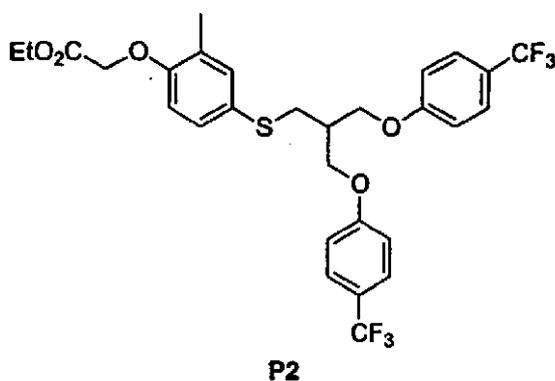
Ácido {2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenoxi)-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-propilsulfanil]-fenoxi}-acético

## Esquema P



5 A una solución de 13 (126 mg, 0,275 mmol) en THF (2 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$  se le añadió bis(trimetilsilil)amida sódica 1,0 M (0,27 ml, 0,27 mmol) en THF. Después de agitar durante 5 min, se introdujo trifluorometanosulfonato de etilo (48 mg, 0,27 mmol) y el baño de refrigeración se retiró. La mezcla se agitó durante 30 min, se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (x 3). Los extractos se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/7) para proporcionar 62 mg (47%) de P1;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,51 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,21 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,58 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,25 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,12 (dd, J = 9,3, 5,4 Hz, 1 H), 4,06 (dd, J = 9,3, 5,4 Hz, 1 H), 3,58-3,55 (m, 2 H), 3,44 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,04 (d, J = 6,7 Hz, 2 H), 2,29 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 509 (M+Na<sup>+</sup>).

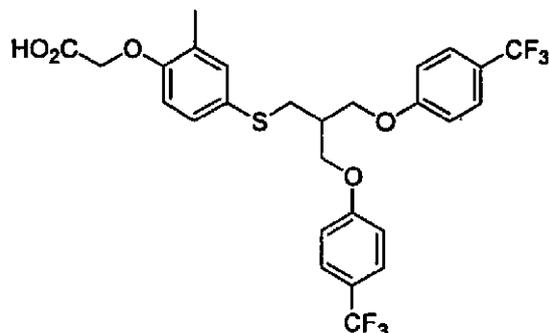
15 Siguiendo el *procedimiento general 2* del **Ejemplo A** se dio el **Compuesto 33** (88%);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 7,14 (d, J = 8,3, 1H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,57 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 4,11 (dd, J = 9,3, 5,4 Hz, 1 H), 4,04 (dd, J = 9,3, 5,4 Hz, 1 H), 3,57-3,54 (m, 2 H), 3,44 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,02 (d, J = 6,7 Hz, 2 H), 2,27 (m, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 481 (M+Na<sup>+</sup>). Anál. Calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$ : C, 57,63; H, 5,50. Encontrado: C, 57,77; H, 5,42.



20 **Éster etílico del ácido {2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenoxi)-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-propilsulfanil]-fenoxi}-acético**

25 A una mezcla de 13 (104 mg, 0,227 mmol), trifluorometilfenol (56 mg, 0,35 mmol) y trifetilfosfina (91 mg, 0,35 mmol) en THF (3 ml) a  $0^{\circ}\text{C}$  se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (70 mg, 0,35 mmol). La mezcla se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 30 min y a temperatura ambiente durante 7 h, se concentró y se sometió a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/8) para proporcionar 110 mg (79%) de P2;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52 (d, J = 8,6 Hz, 4 H),

7,22 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 6,56 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,26 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,21-4,16 (m, 4 H), 3,14 (d, J = 6,7 Hz, 2 H), 2,54 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 625 (M+Na<sup>+</sup>). Anál. calc. para C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>F<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: C, 57,80; H, 4,68. Encontrado: C, 57,92; H, 4,52.



5

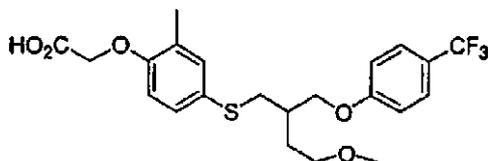
Compuesto 34

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

Siguiendo el *procedimiento general 2* del **Ejemplo A** se dio el **Compuesto 34** (84%); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 4 H), 7,22 (m, 2 H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 4 H), 6,66 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,22 (m, 4 H), 3,16 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 2,50 (m, 1 H), 2,14 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 597 (M+Na<sup>+</sup>). Anál. calc. para C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>F<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: C, 56,44; H, 4,21. Encontrado: C, 56,08; H, 4,01.

10

## Ejemplo Q

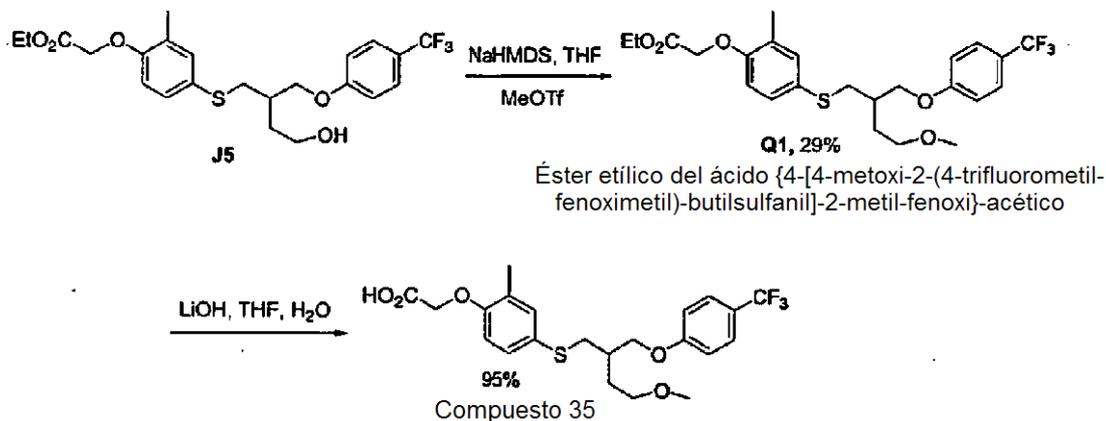


Compuesto 35

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

15

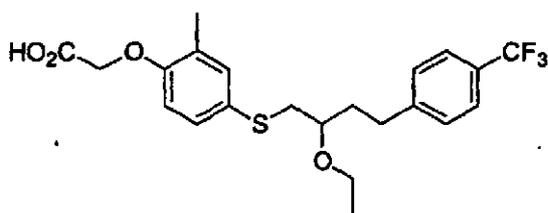
## Esquema Q



A una solución de J5 (117 mg, 0,248 mmol) en THF (2 ml) a -78°C se le añadió bis(trimetilsilil)amida sódica 1,0 M (0,25 ml, 0,25 mmol) en THF. Después de agitar durante 5 min, se introdujo trifluorometanosulfonato de metilo (41 mg, 0,25 mmol) y el baño de refrigeración se retiró. Después de aumentar la temperatura hasta la temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (x 3). Los extractos se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/6) para proporcionar 35 mg (29%) de Q1; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,19 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz,

20

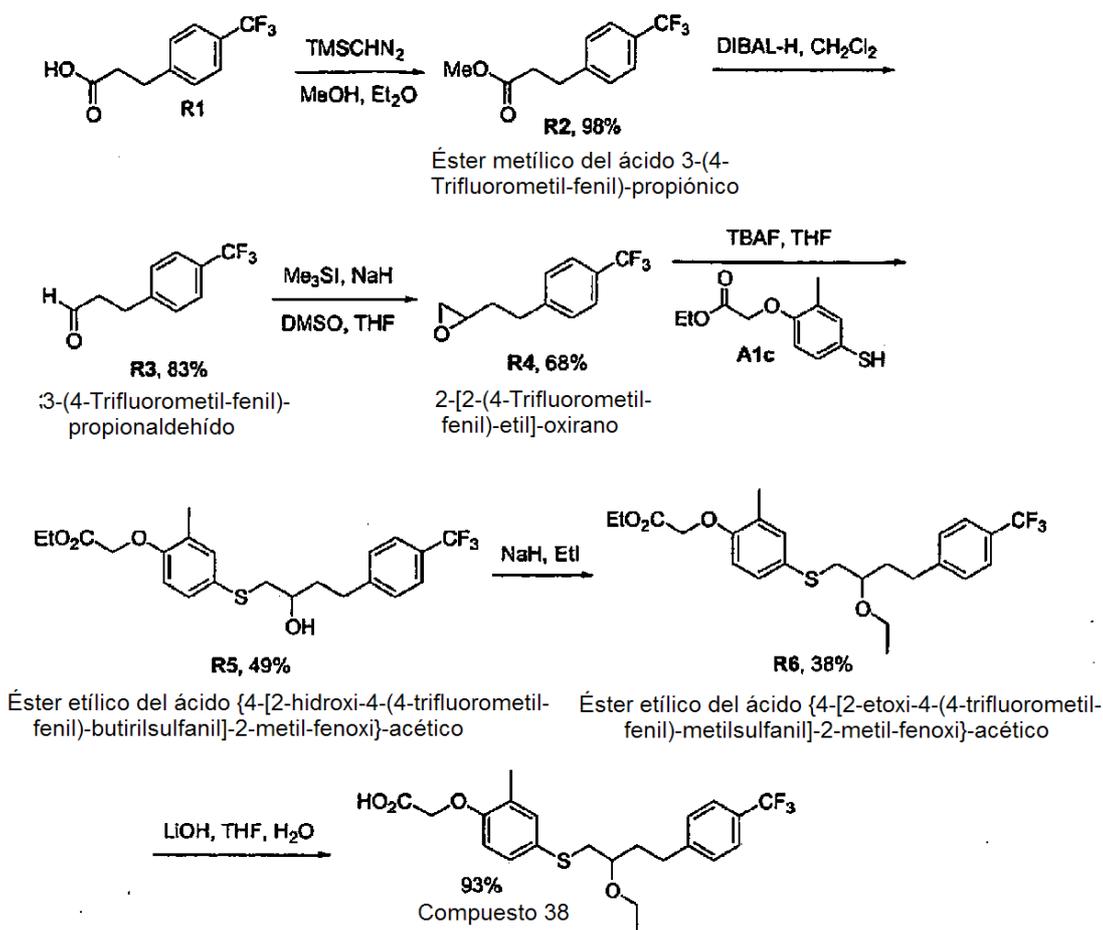




Compuesto 38

Ácido {4-[2-etoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

## Esquema R



5

A una solución de R1 (1,00 g, 4,59 mmol) en Et<sub>2</sub>O (20 ml) y MeOH (10 ml) se le añadió (trimetilsilil)diazometano 1,0 M (9,16 ml, 9,16 mmol) en hexano. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo se disolvió en Et<sub>2</sub>O, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó y se concentró para dar 1,04 g (98%) de R2; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 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 (M+Na<sup>+</sup>).

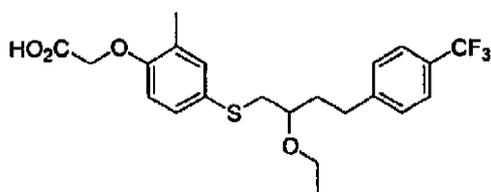
A una solución de R2 (1,10 g, 4,74 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) a -78°C se le añadió hidruro de diisobutilaluminio 1,0 M (4,74 ml, 4,74 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 10 min y se inactivó con HCl al 10% en MeOH (5 ml). Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna para proporcionar 796 mg (83%) de R3; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,82 (d, J = 1,0 Hz 1H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 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).

Una mezcla de NaH (52 mg, 1,3 mmol; al 60% en aceite mineral) en DMSO (15 ml) se calentó a 70°C durante 30 min y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de diluir con THF (10 ml), a la mezcla se le añadió lentamente a 0°C una solución de yoduro de trimetilsulfonio (306 mg, 1,50 mmol) en DMSO (10 ml). Después de

agitar durante 10 min a 0°C, se introdujo una solución de R3 (202 mg, 1,00 mmol) en THF (10 ml). La agitación se continuó durante 1 h a 0°C y la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Los extractos se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/7) para proporcionar 147 mg (68%) de R4; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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, 1H), 1,98-1,73 (m, 2 H).

Una mezcla de R4 (251 mg, 1,16 mmol), éster etílico del ácido (4-mercapto-2-metilfenoxi)acético A1c (394 mg, 1,74 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (0,12 ml, 0,12 mmol; 1,0 M en THF) en THF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/5) para dar 250 mg (49%) de R5; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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, 1H), 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,26 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 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 a, 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+).

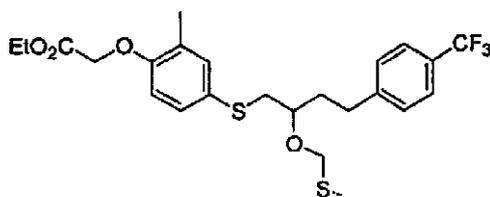
Una solución de R5 (44 mg, 0,10 mmol) en THF (0,5 ml) se trató con NaH (4,4 mg, 0,11 mmol; al 60% en aceite mineral) durante 30 min y se introdujo Etl (86 mg, 0,55 mmol). Después de agitar durante una noche, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Los extractos se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc/hexano) para dar 18 mg (38%) de R6; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,19 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 4,26 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,58-3,50 (m, 1 H), 3,40-3,31 (m, 2 H), 3,06 (dd, J = 13,3, 4,8 Hz, 1 H), 2,85 (dd, J = 13,3, 7,3 Hz, 1 H), 2,79-2,64 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,92-1,79 (m, 1 H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 493 (M+Na+).



Compuesto 38

#### Ácido {4-[2-etoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético

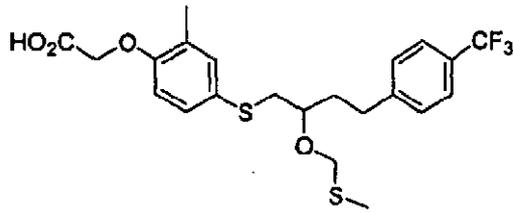
Seguendo el *procedimiento general 2* del **Ejemplo A** se dio el **Compuesto 38** (93%); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,25 (s a, 1 H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,17 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,09 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 3,61-3,51 (m, 1 H), 3,42-3,31 (m, 2 H), 3,05 (dd, J = 13,2, 4,9 Hz, 1 H), 2,84 (dd, J = 13,2, 7,1 Hz, 1 H), 2,80-2,63 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,05-1,94 (m, 1 H), 1,92-1,81 (m, 1 H), 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 441 (M-H+).



R7

#### Éster etílico del ácido {2-metil-4-[2-metilsulfanilmetoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-butilsulfanil]-fenoxi}-acético

Una mezcla de R5 (370 mg, 0,837 mmol) en Ac<sub>2</sub>O (2,5 ml) y DMSO (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se diluyó con agua y se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Los extractos se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para dar 51 mg (12%) del compuesto del título R7; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,22 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 4,67-4,58 (m, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 4,25 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,78 (m, 1 H), 3,10 (dd, J = 13,4, 4,9 Hz, 1 H), 2,91 (dd, J = 13,4, 6,9 Hz, 1 H), 2,84-2,64 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,09-1,86 (m, 2 H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 525 (M+Na+).

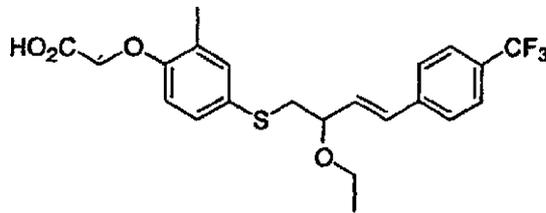


Compuesto 39

**Ácido {2-metil-4-[2-metilsulfanilmetoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-butilsulfanil]-fenoxi}-acético**

5 Siguiendo el *procedimiento general 2* del **Ejemplo A** se dio el **Compuesto 39** (90%);  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2 H), 7,23 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2 H), 7,04 (m, 2H), 6,46 (m, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,53 (s, 2 H), 3,76 (m, 1 H), 2,98 (m, 1 H), 2,88 (m, 1 H), 2,80-2,63 (m, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 2,06 (s, 3 H), 1,89 (m, 2 H); MS (ES)  $m/z$ : 473 (M-H $^+$ ).

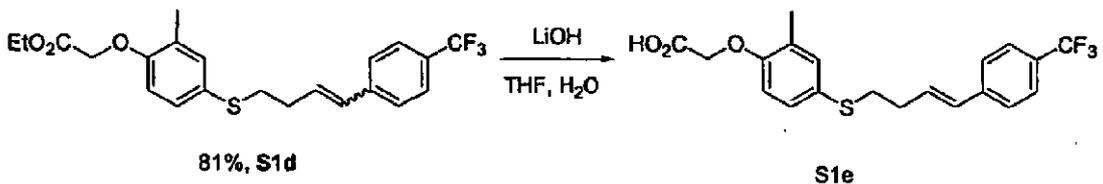
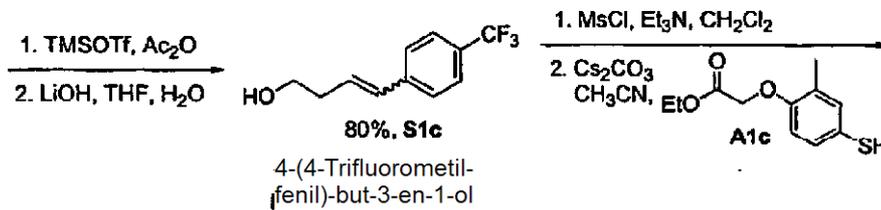
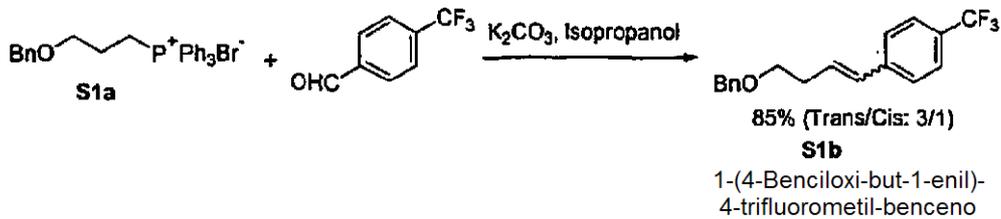
**Ejemplo S**



Compuesto 42

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

**Esquema S1**



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

Compuesto 40

Una mezcla de bromuro de (3-benciloxipropil)trifenil-fosfonio S1a (614 mg, 1,25 mmol), 4-trifluorometil-benzaldehído (174 mg, 1,00 mmol) y  $K_2CO_3$  (173 mg, 1,25 mmol) en isopropanol (1 ml) se calentó a reflujo durante 5 h y se concentró. El residuo se repartió entre agua y  $Et_2O$ . La fase orgánica se secó, se concentró y se sometió a cromatografía en columna ( $EtOAc$  al 1% en hexano) para dar 260 mg (85%) de S1b as una mezcla de trans y cis en la proporción de 3:1. Trans:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,53 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,35-7,27 (m, 5 H), 6,49 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 6,35 (dt, J = 15,9, 6,7 Hz, 1 H), 4,55 (s, 2 H), 3,61 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 2,55 (m, 2 H).

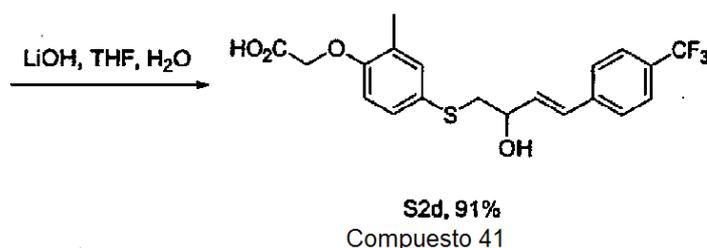
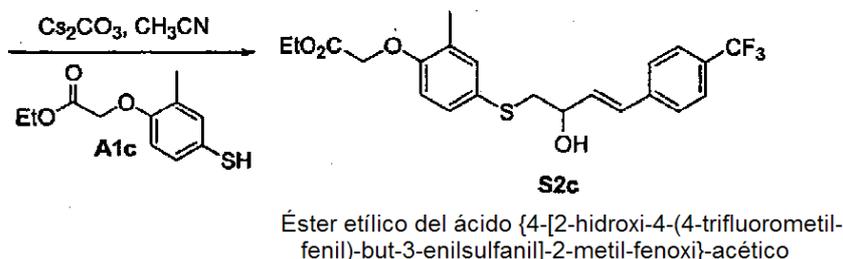
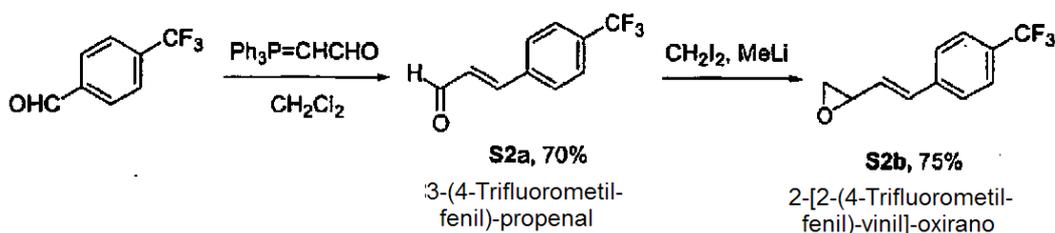
Una solución de S1b (50 mg, 0,16 mmol) en  $Ac_2O$  (0,8 ml) a  $0^\circ C$  se trató con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (142 mg, 0,640 mmol) durante 15 min y se inactivó con  $NaHCO_3$  saturado. La mezcla se extrajo con  $Et_2O$  y los extractos se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna para dar los acetatos en forma de una mezcla de productos trans y cis.

Una solución de los acetatos trans y cis (390 mg, 1,51 mmol) en THF (10 ml) se trató con LiOH 1,0 M (3 ml, 3,0 mmol) a temperatura ambiente durante una noche y se extrajo con  $Et_2O$ . Los extractos se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna para dar S1c en forma de una mezcla de alcoholes trans y cis. Trans:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,55 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 6,53 (d, J = 15,9 Hz, 1 H), 6,33 (dt, J = 15,9, 7,1 Hz, 1 H), 3,79 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 2,54-2,49 (m, 2 H); MS (ES) m/z: 239 (M+Na+).

Siguiendo el *procedimiento general 1* del **Ejemplo A** se dio el S1d (81%) en forma de un compuesto puro y una mezcla de trans y cis. Trans:  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,53 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 7,20 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1 H), 6,63 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 6,35-6,25 (m, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 4,26 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,96 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,51 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 447 (M+Na+). Anál. calc. para  $C_{22}H_{23}F_3O_3S$ : C, 62,26; H, 5,46. Encontrado: C, 62,43; H, 5,33.

Siguiendo el *procedimiento general 2* del **Ejemplo A** se dio el **Compuesto 40** S1e (92%);  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,78 (s a, 1 H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,25 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,21 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1 H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 6,35-6,25 (m, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 2,97 (m, 2 H), 2,52 (c, J = 6,9 Hz, 2 H), 2,25 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 419 (M+Na+).

## Esquema S2



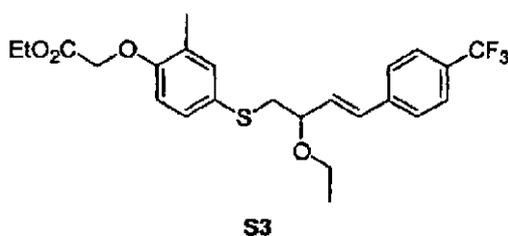
Una mezcla de 4-trifluorometilbenzaldehído (174 mg, 1,00 mmol) y (trifenilfosforanilideno)acetaldehído (396 mg, 1,30

mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, se concentró y se sometió a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/8) para dar 182 mg (70%) de S2a;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,76 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H), 7,69 (m, 4 H), 7,51 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 6,78 (dd,  $J = 16,0, 7,5$  Hz, 1H); MS (ES)  $m/z$ : 223 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

5 A una solución de S2a (425 mg, 2,13 mmol) en THF (6 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  se le añadió  $\text{CH}_2\text{I}_2$  (627 mg, 2,34 mmol) seguido de MeLi 1,5 M (1,56 ml, 2,34 mmol; complejoado con LiBr en  $\text{Et}_2\text{O}$ ). La mezcla se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente, se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Los extractos se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexano: 2/3) para proporcionar 341 mg (75%) de S2b;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,58 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,47 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2 H), 6,84 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1 H), 5,99 (dd,  $J = 16,0, 7,8$  Hz, 1 H), 3,55-3,52 (m, 1 H), 3,08 (dd,  $J = 5,1, 4,3$  Hz, 1 H), 2,79 (dd,  $J = 5,2, 2,6$  Hz, 1 H); MS (ES)  $m/z$ : 213 ( $\text{M}-\text{H}^+$ ).

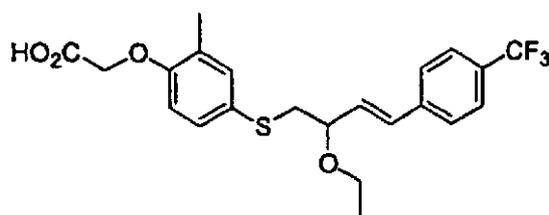
10 Siguiendo el *procedimiento general 3* del **Ejemplo E** se dio el S2c;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2 H), 7,41 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 7,26-7,24 (m, 1 H), 6,68-6,62 (m, 2 H), 6,24 (dd,  $J = 16,0, 5,8$  Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,32 (m, 1 H), 4,27 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,13 (dd,  $J = 13,7, 3,9$  Hz, 1 H), 2,92 (dd,  $J = 13,7, 8,5$  Hz, 1 H), 2,75 (s a, 1 H), 2,26 (s, 3H), 1,30 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H); MS (ES)  $m/z$ : 463 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

15 Siguiendo el *procedimiento general 2* del **Ejemplo A** se dio el S2d **Compuesto 41** (91%);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,54 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2 H), 7,40 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2 H), 7,28-7,25 (m, 2 H), 6,68-6,63 (m, 2 H), 6,24 (dd,  $J = 16,0, 5,7$  Hz, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 4,34 (m, 1H), 3,14 (m, 1 H), 2,99-2,95 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H); MS (ES)  $m/z$ : 411 ( $\text{M}-\text{H}^+$ ).



**Éster etílico del ácido {4-[2-etoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-but-3-enilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético**

20 Siguiendo el *procedimiento general 4* del **Ejemplo L** se dio S3 (35%);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,56 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2 H), 7,42 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,23 (s, 1 H), 7,19 (dd,  $J = 8,4, 2,1$  Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,57 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1 H), 6,17 (dd,  $J = 16,0, 7,3$  Hz, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 4,26 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 3,99 (c,  $J = 6,7$  Hz, 1 H), 3,60-3,52 (m, 1 H), 3,48-3,38 (m, 1 H), 3,16 (dd,  $J = 13,3, 6,3$  Hz, 1 H), 2,99 (dd,  $J = 13,3, 6,5$  Hz, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 1,30 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H), 1,21 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H); MS (ES)  $m/z$ : 491 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).



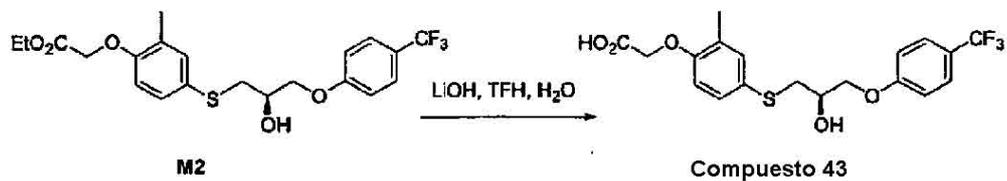
25

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

30 Siguiendo el *procedimiento general 2* del **Ejemplo A** se dio el **Compuesto 42** (93%);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,56 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,42 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 7,21 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,64-6,56 (m, 2 H), 6,21 - 6,09 (dd,  $J = 16,0, 7,3$  Hz, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 4,00 (c,  $J = 6,6$  Hz, 1 H), 3,61-3,53 (m, 1 H), 3,49-3,39 (m, 1 H), 3,16-2,97 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 1,21 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H); MS (ES)  $m/z$ : 463 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

## Ejemplo T

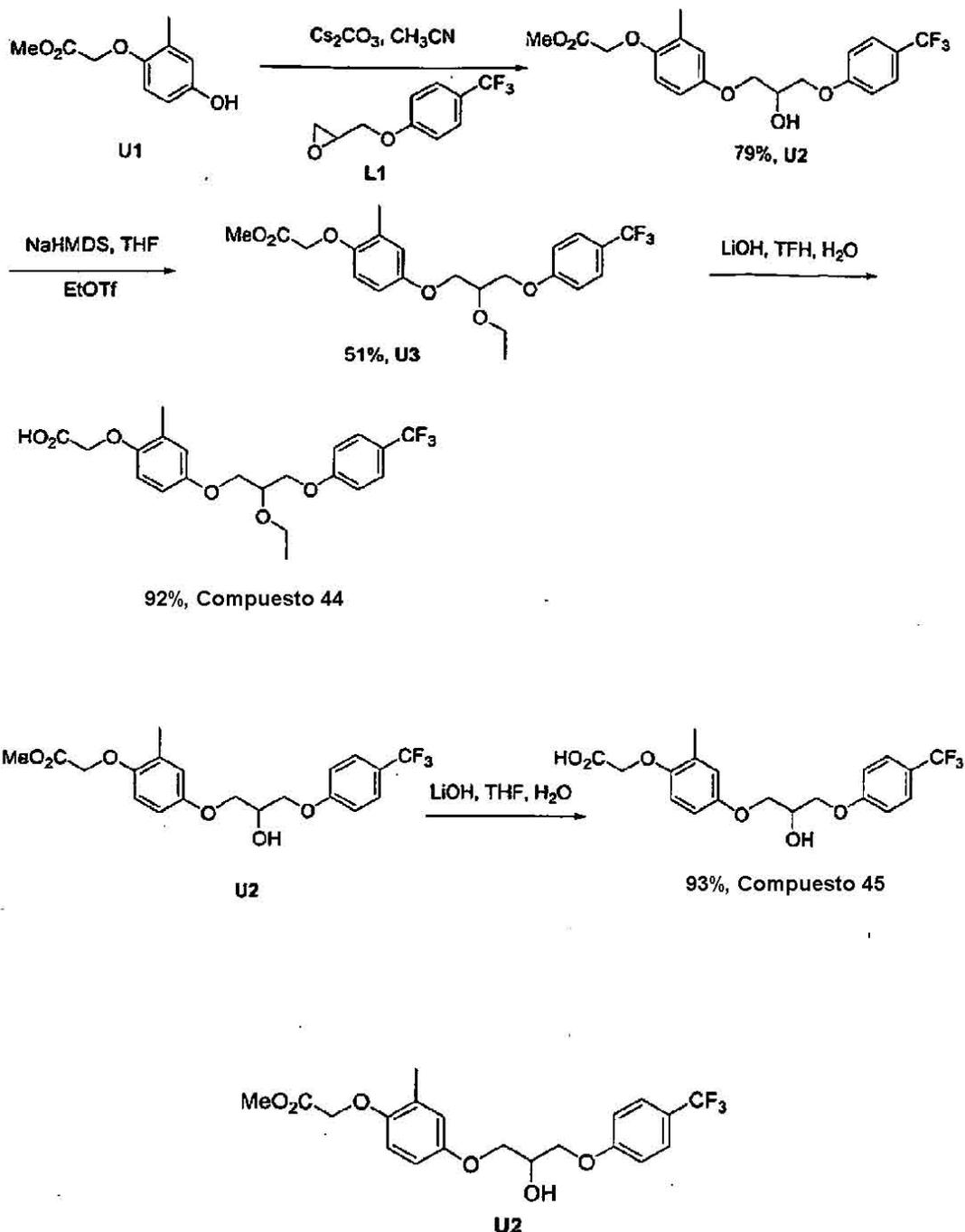
## Esquema T



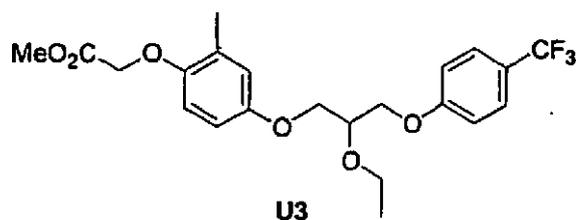
5 Siguiendo el *procedimiento general 2* del **Ejemplo A** y usando **M2** se dio el **Compuesto 43** (90%);  $[\alpha]_D^{+54,5^\circ}$  (c 1,0, MeOH);  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,54 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,23 (m, 2 H), 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,69 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 3,96-4,12 (m, 3 H), 3,13 (dd, J = 6,5, 13,8 Hz, 1 H), 3,02 (dd, J = 5,8, 13,8 Hz, 1 H), 2,18 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 439 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ). Anál. calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$ : C, 54,80; H, 4,60. Encontrado: C, 54,94; H, 4,51.

## Ejemplo U

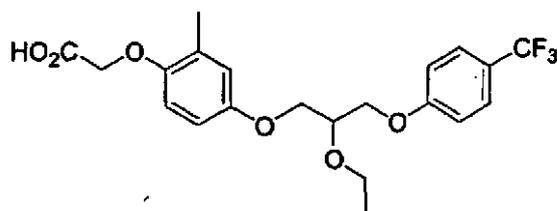
## Esquema U



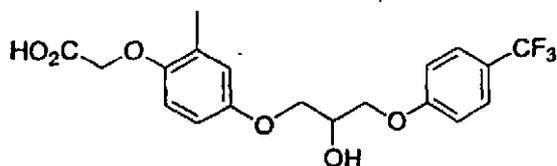
5 Una mezcla de éster metílico del ácido (4-hidroxi-2-metil-fenoxi)-acético **U1** (196,2 mg, 1,0 mmol), que puede prepararse fácilmente de acuerdo con, por ejemplo, Sznajdman y col., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 13 (2003) 1517-1521, **L1** (327,3 mg, 1,5 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (488,8 mg, 1,5 mmol) en acetonitrilo (4 ml), se calentó a reflujo durante 4 h. Se añadieron agua y éter, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se combinaron, se secaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc/hexano: 1/2) para dar 327,4 mg (79%) de **U2**;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 6,99 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 6,67 (m, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 4,37 (m, 1 H), 4,18 (m, 2 H), 4,10 (m, 2 H), 3,79 (s, 3H), 2,56 (s a, 1 H), 2,27 (s, 3 H); MS (ES)  $m/z$ : 437 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).



Reemplazando **O1** por **U2** y siguiendo el procedimiento para la preparación de **O2** del **Ejemplo O** se dio **U3** (51%);  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,54 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2 H), 6,99 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2 H), 6,76 (s, 1H), 6,66 (m, 2 H), 4,59 (s, 2 H), 4,23 (m, 1 H), 4,15 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 4,01 (m, 1 H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (c,  $J = 6,9$  Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,25 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H); MS (ES)  $m/z$ : 465 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).



Siguiendo el *procedimiento general 2* del **Ejemplo A** se dio el **Compuesto 44** (92%);  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,54 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2 H), 6,98 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 6,68 (m, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 4,23 (m, 1 H), 4,17 (m, 1 H), 4,09 (m, 2 H), 4,01 (m, 1 H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,25 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H); MS (ES)  $m/z$ : 427 ( $\text{M}-\text{H}^+$ ).



Siguiendo el *procedimiento general 2* del **Ejemplo A**, la hidrólisis de **U2** dio el **Compuesto 45** (93%);  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,57 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2 H), 7,10 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2 H), 6,79 (s, 1 H), 6,72 (m, 2 H), 4,59 (s, 2 H), 4,26 (m, 1 H), 4,11-4,21 (m, 2 H), 4,06 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H); MS (ES)  $m/z$ : 423 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

#### D. Formulaci3n y Administraci3n

Los presentes compuestos son agonistas de PPAR delta y, por lo tanto, son 3tiles para tratar o inhibir la progresi3n de afecciones mediadas por PPAR delta, tales como diabetes, enfermedades cardiovasculares, S3ndrome Metab3lico X, hipercolesterolemia, hipo-HDL-colesterolemia, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia, aterosclerosis, obesidad y complicaciones de las mismas. Por ejemplo, las complicaciones de diabetes incluyen afecciones tales como neuropat3a, nefropat3a y retinopat3a.

La invenci3n se ocupa de un procedimiento para tratar un sujeto con una enfermedad mediada por el PPAR delta, comprendiendo dicho procedimiento administrar al sujeto una cantidad terap3uticamente eficaz de una composici3n farmac3utica que comprende un compuesto de la invenci3n. La invenci3n tambi3n proporciona un procedimiento para tratar o inhibir la progresi3n de la diabetes o alteraci3n de la tolerancia a la glucosa en un sujeto, en el que el procedimiento comprende administrar al sujeto una cantidad terap3uticamente eficaz de una composici3n farmac3utica que comprende un compuesto de la invenci3n.

Los compuestos de la presente invenci3n se pueden formular en diversas formas farmac3uticas con prop3sitos de administraci3n. Para preparar esta composici3n farmac3utica, se mezcla 3ntimamente una cantidad eficaz de un compuesto particular, en forma de una sal de adici3n de base o 3cido, como el ingrediente activo con un veh3culo farmac3uticamente aceptable.

Un veh3culo puede tomar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparaci3n deseada para

administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en forma farmacéutica unitaria adecuada, preferiblemente, para administración oral o inyección parenteral. Por ejemplo, para preparar las composiciones en forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Los mismos incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elíxires y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Considerando su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma farmacéutica unitaria de dosificación oral más provechosa, en cuyo caso generalmente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo 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 vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo opcionalmente comprende un agente potenciador de penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no provocan un efecto nocivo 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 diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una aplicación puntual y como un ungüento. Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I, debido a su solubilidad en agua aumentada en contraposición a la forma de base correspondiente, son más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

Es especialmente provechoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma farmacéutica unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosis. Forma farmacéutica unitaria, como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a unidades físicamente separadas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo que se calcula que produce el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico necesario. Los ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares y múltiples segregados de los mismos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido terapéuticamente activas no tóxicas de compuestos 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 halogenados, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico; ácidos sulfúrico; nítrico; fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, palmoico y similares. La expresión sal de adición también comprende los solvatos que son capaces de formar los compuestos descritos, así como las sales de los mismos. Tales solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares. A la inversa, la forma de sal se puede convertir por tratamiento con álcali en la forma de base libre.

Las formas estereoisoméricas definen todas las formas isoméricas posibles que los compuestos de Fórmula (I) pueden poseer. A menos que se mencione o indique lo contrario, la nomenclatura química de los compuestos indica la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración (R) o (S); los sustituyentes en radicales saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración cis o trans. La invención abarca formas estereoquímicamente isoméricas que incluyen diastereoisómeros, así como mezclas de los mismos en cualquier proporción de los compuestos descritos. Los compuestos descritos también pueden existir en sus formas tautoméricas. Tales formas, aunque no se indican de forma explícita en las fórmulas anteriores y siguientes, tienen por objeto incluirse dentro del alcance de la presente invención.

Los especialistas en el tratamiento de trastornos o afecciones mediadas por el PPAR delta podrían determinar fácilmente la cantidad diaria eficaz a partir de los resultados de ensayos presentados en lo sucesivo en el presente documento y otra información. En general, se considera que una dosis terapéuticamente eficaz sería de 0,001 mg/kg a 5 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de 0,01 mg/kg a 0,5 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis terapéuticamente eficaz como dos, tres, cuatro o más subdosis en intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, que contienen de 0,05 mg a 250 mg o 750 mg y, en particular, de 0,5 a 50 mg de ingrediente activo por forma farmacéutica unitaria. Los ejemplos incluyen formas farmacéuticas de 2 mg, 4 mg, 7 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg, 35 mg. Los compuestos de la invención también se pueden preparar en formulaciones de liberación temporalizada o parches subcutáneos o transdérmicos. Los compuestos descritos también se pueden formar como una pulverización u otras formulaciones tópicas o inhalables.

La dosis exacta y frecuencia de administración depende del compuesto particular de Fórmula (I) usado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, peso y condición física general del paciente particular así como otra medicación que el paciente pueda estar tomando, como lo conocen los

especialistas en la técnica. Además, es 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 receta los compuestos de la presente invención. Los intervalos de cantidad diaria eficaz mencionados en el presente documento son, por lo tanto, sólo directrices.

- 5 La siguiente sección incluye información detallada con referencia al uso de los compuestos y composiciones descritos.

### E. Uso

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

Los compuestos y composiciones descritos de acuerdo con la invención son útiles para la mejora de síntomas asociados con, el tratamiento de y la prevención de, las siguientes afecciones y enfermedades: hiperlipidemia de fase I, hiperlipidemia preclínica, hiperlipidemia de fase II, hipertensión, CAD (arteriopatía coronaria), cardiopatía isquémica e hipertrigliceridemia. Los compuestos preferidos de la invención son útiles para disminuir 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 provocan complicaciones ateroscleróticas, reduciendo de ese modo complicaciones cardiovasculares. Los compuestos preferidos también son útiles para elevar los niveles en suero de lipoproteínas de alta densidad (HDL), para disminuir los niveles en suero de triglicéridos, LDL y/o ácidos grasos libres. También es deseable disminuir la glucosa en plasma en ayunas (FPG)/HbA1c.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que incluyan, sin limitación, uno o más de los compuestos descritos y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

#### 1. Dosis

Los especialistas en la técnica serán capaces de determinar, de acuerdo con procedimientos conocidos, la dosis apropiada para un paciente, tomando en cuenta factores tales como edad, peso, salud general, el tipo de síntomas que necesitan 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 dosis diarias estarán entre 10 y 5000 mg para un sujeto adulto de peso normal. Las cápsulas, comprimidos u otras formulaciones (tales como líquidos y comprimidos recubiertos con película) pueden ser de 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 procedimientos descritos.

#### 2. Formulaciones

Las formas farmacéuticas unitarias incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, soluciones y suspensiones orales acuosas y no acuosas y soluciones parenterales envasadas en recipientes adaptados para la subdivisión en dosis individuales. Las formas farmacéuticas unitarias también se pueden adaptar a diversos procedimientos de administración, incluyendo formulaciones de liberación controlada, tales como implantes subcutáneos. Los procedimientos de administración incluyen oral, rectal, parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, local (gotas, polvos, ungüentos, geles o cremas) y por inhalación (una pulverización bucal o nasal).

Las formulaciones parenterales incluyen soluciones acuosas o no acuosas, dispersiones, suspensiones, emulsiones y polvos estériles farmacéuticamente aceptables para la preparación de las mismas. Los ejemplos de vehículos 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 vehículos para formas farmacéuticas sólidas incluyen (a) cargas o diluyentes, (b) aglutinantes, (c) humectantes, (d) agentes disgregantes, (e) retardantes de solución, (f) aceleradores de absorción, (g) adsorbentes, (h) lubricantes, (i) agentes de tampón y (j) propulsores.

Las composiciones también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsificantes y de dispersión; agentes antimicrobianos tales como parabenos, clorobutanol, fenol y ácido sórbico; agentes isotónicos tales como un azúcar o cloruro de sodio; agentes de prolongación de la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina; y agentes potenciadores de la absorción.

#### 3. Terapia de Combinación

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos. Estos agentes incluyen agentes reductores de lípidos y agentes reductores de presión arterial tales como fármacos de estatina y los fibratos.

Se conocen procedimientos en la técnica para determinar dosis eficaces con propósitos terapéuticos y profilácticos

para las composiciones farmacéuticas descritas o las combinaciones de fármaco descritas, se formulen o no en la misma composición. Con propósitos terapéuticos, la expresión "cantidad conjuntamente eficaz" como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o ser humano que busca un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando. Con propósitos profilácticos (es decir, inhibir la aparición o progresión de un trastorno), la expresión "cantidad conjuntamente eficaz" se refiere a la cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que trata o inhibe en un sujeto la aparición o progresión de un trastorno que busca un investigador, veterinario, médico u otro clínico. Por tanto, en el presente documento se describen combinaciones de dos o más fármacos en las que, por ejemplo, (a) cada fármaco se administra en una cantidad independientemente terapéuticamente o profilácticamente eficaz; (b) al menos un fármaco en la combinación se administra en una cantidad que es subterapéutica o subprofiláctica si se administra solo, pero es terapéutica o profiláctica cuando se administra en combinación con el segundo o los fármacos adicionales de acuerdo con la invención; o (c) ambos (o más) fármacos se administran en una cantidad que es subterapéutica o subprofiláctica si se administra solo, pero que es terapéutica o profiláctica cuando se administran juntos.

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

Se sabe que algunos de los siguientes agentes se unen y activan al receptor activado por el proliferador de peroxisomas gamma (PPAR $\gamma$ ) que aumenta la transcripción de genes específicos sensibles a la insulina. Los ejemplos de agonistas de PPAR-gamma son tiazolidinadionas tales como:

(1) rosiglitazona (2,4 - tiazolidinadiona, 5-((4-(2-(metil-2-piridinilamino) etoxi) fenil) metil)-, (Z)-2-buteno-dioato (1:1) o 5-((4-(2-(metil-2-piridinilamino)etoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidinadiona, conocido como AVANDIA; también conocido como BRL 49653, BRL 49653C, BRL 49653c, SB 210232, o maleato de rosiglitazona);

(2) pioglitazona (2,4-tiazolidinadiona, 5-((4-(2-(5-etil-2-piridinil) etoxi) fenil) metil) -, monoclóhidrato, (+ -) - o 5 - ((4 - (2 - (5 - etil - 2 - piridil) etoxi) fenil) metil) - 2,4 - tiazolidinadiona, conocido como ACTOS, ZACTOS, o GLUSTIN; también conocido como AD 4833, U 72107, U 72107A, U 72107E, clorhidrato de pioglitazona (USAN));

(3) troglitazona (5 - ((4 - ((3,4 - dihidro - 6 - hidroxil - 2,5,7,8 - tetrametil - 2H - 1 - benzopiran - 2 - il) metoxi) fenil) metil) - 2,4 - tiazolidinadiona, conocido como NOSCAL, REZULIN, ROMOZIN o PRELAY; también conocido como CI 991, CS 045, GR 92132, GR 92132X);

(4) isaglitazona ((+)-5-[[6-[(2-fluorofenil)metoxi]-2-naftalenil]metil]-2,4-tiazolidinadiona o 5 - ((6 - ((2 -fluorofenil) metoxi) -2 - naftalenil) metil -2,4-tiazolidinadiona o 5- (6- (2 -fluorobenciloxi) naftalen- 2 - ilmetil) tiazolidina - 2,4 - diona, también conocido como MCC-555 o neoglitazona); y

(5) 5-BTSD.

Adicionalmente, las no tiazolidinadionas que actúan como agentes sensibilizantes a la insulina incluyen, pero sin limitación:

(1) JT-501 (JTT501, PNU-1827, PNU-716-MET-0096, o PNU 182716: isoxazolidina - 3, 5 - diona, 4 - ((4 - (2 - fenil - 5 - metil) -1,3 - oxazolil) etilfenil - 4) metil -);

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

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

Otros agentes también han demostrado que tienen actividad moduladora de PPAR tal como actividad agonista de PPAR gamma, SPPAR gamma y/o PPAR delta/gamma. Los ejemplos se enumeran más adelante:

(1) AD 5075;

(2) R 119702 ((+ -) - 5 - (4 - (5 - Metoxi - 1 H - bencimidazol - 2 - ilmetoxi) bencil) tiazolin - 2, 4 - diona clorhidrato o CI 1037 o CS 011);

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

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

(5) Tularik (agonista de PPAR $\gamma$ );

- (6) CLX-0921 (agonista de PPAR $\gamma$ );
- (7) CGP-52608 (agonista de PPAR);
- (8) GW-409890 (agonista de PPAR);
- (9) GW-7845 (agonista de PPAR);
- 5 (10) L-764406 (agonista de PPAR);
- (11) LG-101280 (agonista de PPAR);
- (12) LM-4156 (agonista de PPAR);
- (13) Risarestat (CT-112);
- (14) YM 440 (Agonista de PPAR);
- 10 (15) AR-H049020 (Agonista de PPAR);
- (16) GW 0072 (4 - (4 - ((2S,5S) - 5 - (2 - (bis (fenilmetil) amino) - 2 - oxoetil) - 2 - heptil - 4 - oxo - 3 - tiazolidinil) butil) ácido benzoico);
- (17) GW 409544 (GW-544 o GW-409544);
- (18) NN 2344 (DRF 2593);
- 15 (19) NN 622 (DRF2725);
- (20) AR-H039242 (AZ-242);
- (21) GW9820 (fibrato);
- (22) GW 1929 (N - (2 - benzoilfenil) - O - (2 - (metil - 2 - piridinilamino) etil) - L - tirosina, conocido como GW 2331, agonista de PPAR alfa/ $\gamma$ );
- 20 (23) SB 219994 ((S) - 4 - (2 - (2 - benzoxazolilmetilamino) etoxi) - alfa - (2,2,2 - trifluoroetoxi) ácido benceno propanoico o 3 - (4 - (2 - (N - (2 - benzoxazolil) - N - metilamino) etoxi) fenil) - 2 (S) - (2, 2, 2 - trifluoroetoxi) ácido propiónico o ácido bencenopropanoico, 4 - (2 - (2 - benzoxazolilmetilamino) etoxi) - alfa - (2,2,2 - trifluoroetoxi) -, (alfaS) -, agonista de PPAR alfa/ $\gamma$ );
- (24) L-796449 (agonista de PPAR alfa/ $\gamma$ );
- 25 (25) Fenofibrato (Ácido propanoico, 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metil-, 1-metiletil éster, conocido como TRI-COR, LIPCOR, LIPANTIL, agonista de PPAR alfa LIPIDIL MICRO);
- (26) GW-9578 (agonista de PPAR alfa);
- (27) GW-2433 (Agonista de PPAR alfa/ $\gamma$ );
- (28) GW-0207 (agonista de PPAR $\gamma$ );
- 30 (29) LG-100641 (agonista de PPAR $\gamma$ );
- (30) LY-300512 (agonista de PPAR $\gamma$ );
- (31) NID525-209 (NID-525);
- (32) VDO-52 (VDO-52);
- (33) LG 100754 (agonista de receptor activado por el proliferador de peroxisomas);
- 35 (34) LY-510929 (agonista de receptor activado por el proliferador de peroxisomas);
- (35) bexaroteno (4 - (1 - (3,5,5,8,8 - pentametil - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil) etenil) ácido benzoico, conocido como TARGRETIN, TARGRETYN, TARGREXIN; también conocido como LGD 1069, LG 100069, LG 1069, LDG 1069, LG 69, RO 264455); y
- (36) GW-1536 (Agonista de PPAR alfa/ $\gamma$ ).
- 40 (B) Otros agentes sensibilizantes a la insulina incluyen, pero sin limitación:

- (1) INS-1 (D-chiro inositol o D -1, 2, 3, 4, 5, 6 - hexahidrox ciclohexano);
- (2) inhibidores de proteína tirosina fosfatasa 1 B (PTP-1B);
- (3) inhibidores de glucógeno sintetasa quinasa-3 (GSK3);
- 5 (4) agonistas de adrenoceptor beta 3 tales como ZD 2079 ((R) - N - (2 - (4 - (carboximetil) fenoxi) etil) - N - (2 - hidroxil - 2 - fenetil) cloruro de amonio, también conocido como ICI D 2079) o AZ 40140;
- (5) inhibidores de glucógeno fosforilasa;
- (6) inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa;
- (7) picolinato crómico, vanadil sulfato (oxisulfato de vanadio);
- (8) KP 102 (compuesto órgano-vanadio);
- 10 (9) polinicotinato crómico;
- (10) agonista del canal de potasio NN 414;
- (11) YM 268 (5, 5' - metileno - bis (1, 4 - fenileno) bismetilenobis (tiazolidina - 2, 4 - diona);
- (12) TS 971;
- (13) T 174 ((+)- 5 - (2, 4 - dioxotiazolidin - 5 - ilmetil) - 2 - (2 - naftilmetil) benzoxazol);
- 15 (14) SDZ PGU 693 ((+) - trans - 2 (S - ((4 - clorofenoxi) metil) - 7alfa - (3,4 - diclorofenil) tetrahidropirrol (2,1 - b) oxazol - 5 (6H) - ona);
- (15) S 15261 ((-) - 4 - (2 - ((9H - fluoren - 9 - ilacetil) amino) etil) ácido benzoico 2 - ((2 - metoxi - 2 - (3 - trifluorometil) fenil) etil) amino) etil éster);
- (16) AZM 134 (Alizyme);
- 20 (17) ARIAD;
- (18) R 102380;
- (19) PNU 140975 (1 - (hidrazinoiminometil) hidrazino) ácido acético;
- (20) PNU 106817 (2 - (hidrazinoiminometil) hidrazino) ácido acético;
- (21) NC 2100 (5 - ((7 - (fenilmetoxi) - 3 - quinolinil) metil) - 2,4 - tiazolidinadiona);
- 25 (22) MXC 3255;
- (23) MBX102;
- (24) ALT 4037;
- (25) AM 454;
- (26) JTP 20993 (2 - (4 - (2 - (5 - metil - 2 - fenil - 4 - oxazolil) etoxi) bencil) - ácido malónico dimetil diéster);
- 30 (27) Dexlipotam (5 (R) - (1,2 - ditiolan - 3 - il) ácido pentanoico, también conocido como (R) ácido alfa lipoico o (R)-ácido tióctico);
- (28) BM 170744 (2, 2 - Dicloro -12 - (p - clorofenil) ácido dodecanoico);
- (29) BM 152054 (5 - (4 - (2 - (5 - metil - 2 - (2 - tienil) oxazol - 4 - il) etoxi) benzotien - 7 - ilmetil) tiazolidina 4 - diona);
- 35 (30) BM 131258 (5 - (4 - (2 - (5 - metil - 2 - feniloxazol - 4 - il) etoxi) benzotien - 7 - ilmetil) tiazolidina -- diona);
- (31) CRE 16336 (EML 16336);
- (32) HQL 975 (3 - (4 - (2 - (5 - metil - 2 - feniloxazol - 4 - il) etoxi) fenil) - 2 (S) - (propilamino) ácido propiónico);
- (33) DRF 2189 (5 - ((4 - (2 - (1 - Indolil) etoxi) fenil) metil) tiazolidina - 2, 4 - diona);
- (34) DRF 554158;

- (35) DRF-NPCC;
- (36) CLX 0100, CLX0101, CLX 0900 o CLX 0901;
- (37) Inhibidores de IkappaB Quinasa (IKK B)
- (38) inhibidores proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) p38 Estimuladores de MAPK
- 5 (39) fosfatidil-inositol trifosfato
- (40) inhibidores de receptor de reciclaje de insulina
- (41) moduladores de transportador de glucosa 4
- (42) antagonistas de FNT- $\alpha$
- (43) antagonistas de antígeno 1 de diferenciación de células plasmáticas (PC-1)
- 10 (44) inhibidores de proteína de unión a lípidos de adipocitos (ALBP/aP2)
- (45) fosfoglicanos
- (46) Galparan;
- (47) Receptron;
- (48) factor de maduración de células de islote;
- 15 (49) factor potenciador de insulina (IPF o factor potenciador de insulina 1);
- (50) somatomedina C acoplada con proteína de unión (también conocida como IGF-BP3, IGF-BP3, SomatoKine);
- (51) Diab II (conocido como V-411) o Glucanin, producido por Biotech Holdings Ltd. o Volque Pharmaceutical;
- (52) inhibidores de glucosa-6 fosfatasa;
- 20 (53) proteína transportadora de glucosa y ácidos grasos;
- (54) antagonistas de receptor de glucocorticoides; y
- (55) moduladores de glutamina:fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT).
- (C) Biguanidas, que disminuyen la producción de glucosa en hígado y aumentan la captación de glucosa. Los ejemplos incluyen metforminas tales como:
- 25 (1)1- dimetilbiguanida (por ejemplo, Metformin - DepoMed, Metformin - Biovail Corporation o METFORMIN GR (polímero de retención gástrica de metformina)); y
- (2) clorhidrato de metformina (N,N-dimetilimidodicarbonimidic diamida monoclóridato, también conocido como LA 6023, BMS 207150, GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR.
- (D) Inhibidores de alfa glucosidasa, que inhiben alfa glucosidasa. La alfa glucosidasa convierte la fructosa en glucosa, retardando de ese modo la digestión de carbohidratos. Los carbohidratos no digeridos posteriormente se descomponen en el intestino, reduciendo el pico de glucosa postprandial. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación:
- 30 (1) acarbosa (D - glucosa, O - 4,6 - dideoxi - 4 - (((1 S - (1 alfa,4alfa,5beta,6alfa)) - 4,5,6 - trihidroxi - 3 - (hidroximetil) - 2 - ciclohexen -1 - il) amino) - alfa - D - glucopiranosil - (1 - 4) - O - alfa - D - glucopiranosil - (1 - 4) -, también conocido como AG - 5421, Bay -g-542, BAY-g-542, GLUCOBAY, PRECOSE, GLUCOR, PRANDASE, GLUMIDA, o ASCAROSE);
- 35 (2) Miglitol (3,4,5 - piperidinatriol, 1 - (2 - hidroxietil) - 2 - (hidroximetil) -, (2R (2alfa, 3beta, 4alfa, 5beta)) - o (2R,3R,4R,5S) - 1 - (2 - hidroxietil) - 2 - (hidroximetil - 3,4,5 - piperidinatriol, 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 - glucopiranosil - (1 - 4) - alfa-D-glucopiranosil - (1 - 4) - D - glucopiranososa);
- 40 (4) emiglitalo (4 - (2 - ((2R,3R,4R,5S) - 3,4,5 - trihidroxi - 2 - (hidroximetil) -1 - piperidinil) etoxi) éster etílico del ácido benzoico, también conocido como BAY o 1248 o MKC 542);

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

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

10 (E) Las insulinas incluyen insulina normal o de acción corta, de acción intermedia y de acción prolongada, insulina no inyectable o inhalada, insulina selectiva de tejido, glucofosfoquinina (D-chiroinositol), análogos de insulina tales como moléculas de insulina con diferencias de poca importancia en la secuencia de aminoácidos natural y miméticos de insulina de molécula pequeña (miméticos de insulina) y moduladores de endosoma. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación:

(1) Biota;

(2) LP 100;

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

15 (4) insulina aspart (insulina humana (28B - L - ácido aspártico) o B28-Asp-insulina, también conocida como insulina X14, INA-X14, NOVORAPID, NOVOMIX o NOVOLOG);

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

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

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

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

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

(10) HUMULIN 50/50 (inyección del 50% de isofano insulina y el 50% de insulina);

(11) HUMULIN 70/30 (inyección del 70% de isofano insulina y el 30% de insulina), también conocido como NOVOLIN 70/30, NOVOLIN 70/30 PenFill, NOVOLIN 70/30 Prefilled;

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

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

(14)ARIAD;

35 (15) LY 197535;

(16)L-783281; y

(17) TE-17411,

(F) Moduladores de secreción de insulina tales como:

(1) péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) y sus miméticos;

40 (2) péptido insulínotropico dependiente de glucosa (GIP) y sus miméticos;

(3) exendina y sus miméticos;

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

(4a) DPP-728 o LAF 237 (2 - pirrolidinacarbonitrilo, 1 - (((2 - ((5 - ciano - 2 - piridinil) amino) etil) amino) acetilo), conocido como NVP - DPP - 728, DPP - 728A, LAF - 237);

45 (4b) P 3298 o P32/98 (di - (3N - ((2S, 3S) - 2 - amino - 3 - metil-pentanoil) -1,3- tiazolidina) fumarato);

- (4c) TSL 225 (triptofil -1,2,3,4 - tetrahidroisoquinolina - 3 - ácido carboxílico);
- (4d) Valina pirrolidida (valpyr);
- (4e) 1-aminoalquilisoquinolinona-4-carboxilatos y análogos del mismo;
- (4f) SDZ 272-070 (1 - (L - Valil) pirrolidina);
- 5 (4 g) TMC-2A, TMC-2B o TMC-2C;
- (4h) Nitrilos de dipéptido (2-cianopirrolidinas);
- (4i) inhibidores de CD26; y
- (4j) SDZ 274-444;
- (5) antagonistas de glucagón tales como AY-279955; y
- 10 (6) agonistas de amilina que incluyen, pero sin limitación, pramlintida (AC-137, Symlin, tripro-amilina o acetato de pramlintida).

Los presentes compuestos también pueden aumentar la sensibilidad a insulina con poco o ningún aumento en peso corporal que el que se encuentra con el uso de agonistas de PPAR gamma existentes. Los agentes anti-diabéticos orales pueden incluir insulina, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, AGI, agonistas de PPAR alfa y agonistas de PPAR gamma y agonistas dobles de PPAR alfa/gamma.

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

Los ejemplos de agentes reductores de presión sanguínea incluyen agentes anti-hipertensivos, tales como inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ACE) (Accupril, Altace, Captopril, Lotensin Mavik, Monopril, Prinivil, Univasc, Vasotec y Zestril), bloqueantes adrenérgicos (tales como Cardura, Dibenzyliline, Hylorel, Hytrin, Minipress y Minizide), bloqueantes alfa/beta adrenérgicos (tales como Coreg, Normodyne y Trandate), bloqueantes del canal de calcio (tales como Adalat, Calan, Cardene, Cardizem, Covera-HS, Dilacor, DynaCirc, Isoptin, Nimotop, Norvace, Plendilo, Procardia, Procardia XL, Sula, Tiazac, Vascor y Verelan), diuréticos, antagonistas de receptor de angiotensina II (tales como Atacand, Avapro, Cozaar y Divan), bloqueantes beta adrenérgicos (tales como Betapace, Biccadren, Brevibloc, Cartrol, Inderal, Kerlone Lavatol, Lopressor, Sectral, Tenormin, Toprol-XL y Zebeta), vasodilatadores (tales como Deponit, Dilatrate, SR, Imdur, Ismo, Isordilo, Isordil Titradose, Monoket, Nitro-Bid, Nitro-Dur, Nitrolingual Spray, Nitrostat y Sorbitrate) y combinaciones de los mismos (tales como Lexxel, Lotrel, Tarka, Teczem, Lotensin HCT, Prinzide, Uniretic, Vaseretic, Zestoretic).

## 35 F. Ejemplos Biológicos

### Procedimiento de ensayo de transfección para receptores de PPAR

Células HEK293 se cultivaron en medio DMEM/F-12 complementado con FBS al 10% y glutamina (GIBCOBRL). Las células se cotransfectaron con ADN para receptor de PPAR-Gal4 (PPAR $\alpha$ ,  $\gamma$  o  $\delta$ ) e Indicador de Luciferasa Gal4 usando el Reactivo DMRIE-C. Al día siguiente, el medio se reemplazó con medio de cultivo de FBS tratado con Carbón Vegetal al 5%. Después de seis horas, las células se trataron 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 de CO<sub>2</sub> al 5%. Después las células se trataron con compuestos de ensayo o vehículo y se incubaron durante 24 horas a 37°C en una incubadora de CO<sub>2</sub> al 5%. La actividad de luciferasa se ensayó usando el Kit Steady-Glo Luciferasa Assay de Promega. El Reactivo DMRIE-C se adquirió en GIBCO N° de Cat. 10459-014. Medio de Suero Reducido OPTI-MEM I se adquirió en GIBCO N° de Cat. 31985. El kit Steady-Glo Luciferasa Assay se adquirió en Promega N° de Parte E254B.

Se han preparado y ensayado una diversidad de compuestos de ejemplo, con una variedad de resultados in vitro. Más adelante están los compuestos y datos representativos; en algunos casos, donde se muestran CE<sub>50</sub> múltiples, se tomaron múltiples mediciones. Naturalmente, los compuestos diferentes en Fórmula (I) pueden no tener actividades idénticas a cualquiera de los compuestos más adelante.

# ES 2 378 435 T3

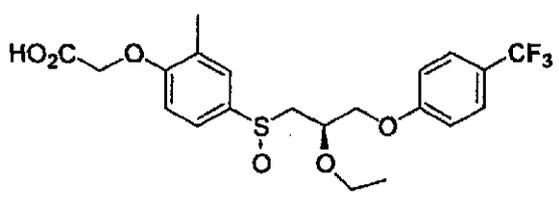
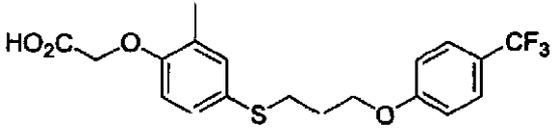
Tabla 2. Datos *in vitro*

Número de Compuesto	EC <sub>50</sub> (PPAR delta) nM
1	9,2, 5,6
2	0,02, 0,33, 0,03, 0,47, 1,5
3	0,08, 0,04
4	29,6
5	0,02, 0,08, 0,04, 0,01, 0,36, 0,36
6	3,3, 3,7, 3,3
7	211
8	215
9	16,6, 18,5
10	29,56
11	5,7
12	19,9
13	79
14	16,2, 21,5
15	0,76, 0,56, 0,88, 3,4, 5,0, 1,1
16	22,4, 27,5
17	4,2, 3,2, 1,5, 4,5, 0,69, 2,7
18	4,3, 4,3
19	7,5, 6,5
20	3,4, 14,6, 1,4
21	3,7, 4,2
22	1,3, 2,6, 1,4, 2,1, 4,2, 2,3
23	70
24	6,3, 6,6, 5,1, 6,6, 6,4, 3,7
25	25,2, 8,9, 8,8
26	126
27	11,9, 18,5
28	57,3, 67,8
29	62,1
30	23,9
31	>1000
32	11,2, 11,2
33	4,7, 4,6

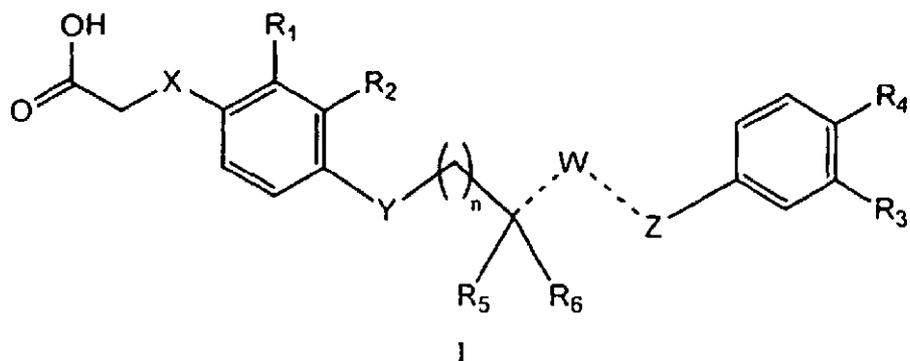
34	16,3, 17,7
35	2,3, 4,1
36	52,9
37	1,9, 2,9
38	6,9, 7,7, 19,7, 6,5, 4,6
39	12,5, 17,9
40	39,3, 43,7
41	144
42	8,0, 7,9
43	43,2
44	24,3
45	618,3

Los compuestos de la Tabla 3 también son de interés, y que se han preparado y ensayado de forma análoga:

Tabla 3. Compuestos de interés

Estructura	Datos Físicos	CE <sub>50</sub> (PPAR delta) nM
	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,50-7,58 (m, 8 H), 6,98-7,08 (m, 6 H), 4,74 (s, 2 H), 4,73 (s, 2 H), 4,06-4,22 (m, 4H), 3,84 (m, 2 H), 3,73 (m, 1 H), 3,58 (m, 1 H), 3,46 (m, 1 H), 3,23-3,36 (m, 3 H), 3,13 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,31 (s, 3H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,12 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 459 (M-H+).	>3000
	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,19 (m, 2 H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,56 (s, 2 H), 4,07 (t, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,01 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,21 (s, 3 H), 2,06 (m, 2 H); MS (ES) m/z: 423 (M+Na+).	17,6

- 5 Por tanto, la invención proporciona, entre otros:
- a. Un compuesto de Fórmula (I);



en la que

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

Y es S u O;

5 - - - - - W - - - - - representa un grupo seleccionado entre =CH-, -CH=, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, =CH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=, =CH-CH= y -CH=CH-

Z se selecciona entre O, CH y CH<sub>2</sub>, con la condición de que Y sea O y Z sea O;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halo y NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

10 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre H, halo, ciano, hidroxilo, acetilo, alquilo C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub> donde R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>, con la condición de que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> no sean los dos H;

15 R<sub>5</sub> se selecciona entre halo, fenilo, fenoxi, (fenil)alcoxi C<sub>1-5</sub>, (fenil)alquilo C<sub>1-5</sub>, heteroariloxi C<sub>2-5</sub>, heteroaril C<sub>2-5</sub>-alcoxi C<sub>1-5</sub>, heterocicliloxi C<sub>2-5</sub>, alquilo C<sub>1-9</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>2-9</sub>, alqueno C<sub>2-9</sub>-alcoxi C<sub>2-9</sub>, alqueno C<sub>2-9</sub>, alqueno C<sub>2-9</sub>-alcoxi C<sub>2-9</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alcoxi C<sub>1-7</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-5</sub>-alcoxi C<sub>1-5</sub> o cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub>-alcoxi C<sub>1-7</sub>;

R<sub>6</sub> es H cuando - - - - - W - - - - - representa un grupo seleccionado entre -CH=, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH= y -CH=CH- o

20 R<sub>6</sub> está ausente cuando - - - - - W - - - - - representa un grupo seleccionado entre =CH-, =CH-CH<sub>2</sub>- y =CH-CH=; y

n es 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

b. El compuesto como se ha definido en a, en el que X es S u O.

c. El compuesto como se ha definido en a en el que X es un enlace covalente.

25 d. El compuesto como se ha definido en b en el que X es O.

e. El compuesto como se ha definido en a en el que X Y es O.

f. El compuesto como se ha definido en a en el que Y es S.

g. El compuesto como se ha definido en a en el que Z es O.

h. El compuesto como se ha definido en a en el que Z es CH o CH<sub>2</sub>.

30 i. El compuesto como se ha definido en a en el que - - - - - W - - - - - representa -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

j. El compuesto como se ha definido en i, en el que - - - - - W - - - - - representa -CH<sub>2</sub>-.

k. El compuesto como se ha definido en a en el que - - - - - W - - - - - representa -CH=, -CH<sub>2</sub>-CH= o -CH=CH-.

l. El compuesto como se ha definido en a en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son independientemente H, halo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> o

- alcoxi C<sub>1-3</sub>.
- m. El compuesto como se ha definido en a en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente H, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, F, Cl y Br.
- n. El compuesto como se ha definido en m, en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente H, metilo, metoxi, F y Cl.
- 5 o. El compuesto como se ha definido en a en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son independientemente H, halo, ciano, hidroxilo, acilo C<sub>2-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-3</sub>.
- p. El compuesto como se ha definido en l, en el que R<sub>3</sub> es H, F, Cl, metilo y metoxi.
- q. El compuesto como se ha definido en l, en el que R<sub>4</sub> se selecciona de forma independiente de F, Cl, metilo, metoxi, trifluorometilo, fluorometilo, difluorometilo, clorodifluorometilo, diclorofluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, clorodifluorometoxi, diclorofluorometoxi y trifluorometoxi.
- 10 r. El compuesto como se ha definido en a, en el que R<sub>3</sub> se selecciona de metilo, metoxi, H, Cl, Br, I, OH, -CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>COOH o -COCH<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es H, Cl y metilo.
- s. El compuesto como se ha definido en a, en el que R<sub>5</sub> se selecciona de R<sub>5</sub> se selecciona entre alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-5</sub>-alcoxi C<sub>1-5</sub> y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alcoxi C<sub>1-7</sub>;
- 15 t. El compuesto como se ha definido en a, en el que R<sub>5</sub> se selecciona entre fenoxi, (fenil)alcoxi C<sub>1-5</sub>, (fenil)alquilo C<sub>1-5</sub>, heteroariloxi C<sub>2-5</sub>, heteroaril C<sub>2-5</sub>-alcoxi C<sub>1-5</sub>, heterociclioxi C<sub>2-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alcoxi C<sub>1-7</sub> y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>;
- u. El compuesto como se ha definido en a, en el que R<sub>6</sub> es H.
- 20 v. El compuesto como se ha definido en a, en el que R<sub>3</sub> se selecciona entre H, F, Cl, metilo y metoxi, y R<sub>4</sub> se selecciona entre F, Cl, metilo, fluorometilo, difluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y metoxi,
- w. El compuesto como se ha definido en a, en el que R<sub>1</sub> se selecciona entre H, CF<sub>3</sub>, metilo, Cl y metoxi, y R<sub>2</sub> se selecciona entre H, Cl y metilo.
- 25 x. El compuesto como se ha definido en w, en el que X es un enlace covalente.
- y. El compuesto como se ha definido en w, en el que X es un enlace covalente, Y es S, y Z es O.
- z. El compuesto como se ha definido en a, en el que X es O e Y es O.
- aa. El compuesto como se ha definido en a, en el que X es O e Y es S.
- bb. El compuesto como se ha definido en a, en el que Y es O y Z es O.
- 30 cc. El compuesto como se ha definido en a, en el que Y es S y Z es O;
- dd. El compuesto como se ha definido en a, en el que R<sub>6</sub> es H y R<sub>5</sub> se selecciona entre alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-5</sub>-alcoxi C<sub>1-5</sub>.
- eee. El compuesto como se ha definido en dd, en el que R<sub>5</sub> se selecciona entre C<sub>1-5</sub> alquilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-5</sub>, alqueno C<sub>2-5</sub> y alcoxi C<sub>1-5</sub>-alcoxi C<sub>1-5</sub>.
- 35 ff. El compuesto como se ha definido en dd, en el que R<sub>5</sub> se selecciona entre alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> y alcoxi C<sub>1-3</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>.
- gg. El compuesto como se ha definido en dd, en el que R<sub>5</sub> se selecciona entre metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, propenilo, isopropenilo, etoxi-metoxi, metoxi-metoxi, metoxi-metilo, metoxietilo, etoximetilo y etoxi-etilo.
- hh. El compuesto como se ha definido en a, en el que
- 40 R<sub>1</sub> se selecciona entre H, CF<sub>3</sub>, metilo, Cl y metoxi;
- R<sub>2</sub> se selecciona entre H, Cl y metilo;
- R<sub>3</sub> se selecciona entre H, F, Cl, metilo y metoxi; y
- R<sub>4</sub> se selecciona entre F, Cl, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi y metoxi.

ii. El compuesto como se ha definido en a, en el que

X es O;

Y es O;

R<sub>3</sub> se selecciona entre H, F, Cl, metilo y metoxi; y

5 R<sub>4</sub> se selecciona entre F, Cl, metilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y metoxi.

jj. El compuesto como se ha definido en a, en el que

X es O;

Y es S;

R<sub>3</sub> se selecciona entre H, F, Cl, metilo y metoxi; y

10 R<sub>4</sub> se selecciona entre F, Cl, metilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y metoxi.

kk. El compuesto como se ha definido en a, en el que

X es un enlace covalente;

Y es S;

R<sub>3</sub> se selecciona entre H, F, Cl, metilo y metoxi; y

15 R<sub>4</sub> se selecciona entre F, Cl, metilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y metoxi.

ii. El compuesto como se ha definido en a, en el que

Y es O;

Z es O;

R<sub>3</sub> se selecciona entre H, F, Cl, metilo y metoxi; y

20 R<sub>4</sub> se selecciona entre F, Cl, metilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y metoxi.

mm. El compuesto como se ha definido en a, en el que

Y es S;

Z es O;

R<sub>3</sub> se selecciona entre H, F, Cl, metilo y metoxi; y

25 R<sub>4</sub> se selecciona entre F, Cl, metilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y metoxi.

nn. El compuesto como se ha definido en a, en el que

R<sub>3</sub> se selecciona entre H, F, Cl, metilo y metoxi;

R<sub>4</sub> se selecciona entre F, Cl, metilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y metoxi;

30 R<sub>5</sub> se selecciona entre alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueniilo C<sub>2-7</sub>, alqueniiloxi C<sub>2-7</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> y alcoxi C<sub>1-5</sub>-alcoxi C<sub>1-5</sub>;y

R<sub>6</sub> es H.

oo. El compuesto como se ha definido en a, en el que

X es O;

Y es O;

35 R<sub>5</sub> se selecciona entre alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alqueniilo C<sub>2-4</sub>, alqueniiloxi C<sub>2-4</sub> y alcoxi C<sub>1-3</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>, y

R<sub>6</sub> es H.

pp. El compuesto como se ha definido en a, en el que

X es O;

Y es S;

R<sub>5</sub> se selecciona entre alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alqueniilo C<sub>2-4</sub>, alqueniiloxi C<sub>2-4</sub> y alcoxi C<sub>1-3</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>; y

R<sub>6</sub> es H.

5 qq. El compuesto como se ha definido en a, en el que

X es O;

Y es O;

R<sub>1</sub> se selecciona entre H, CF<sub>3</sub>, metilo, Cl y metoxi;

R<sub>2</sub> se selecciona entre H, Cl y metilo;

10 R<sub>3</sub> se selecciona entre H, F, Cl, metilo y metoxi;

R<sub>4</sub> se selecciona entre F, Cl, metilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y metoxi; y

n es 1,

rr. El compuesto como se ha definido en a, en el que

X es O;

15 Y es S;

R<sub>1</sub> se selecciona entre H, CF<sub>3</sub>, metilo, Cl y metoxi;

R<sub>2</sub> se selecciona entre H, Cl y metilo;

R<sub>3</sub> se selecciona entre H, F, Cl, metilo y metoxi; y

R<sub>4</sub> se selecciona entre F, Cl, metilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y metoxi.

20 ss. El compuesto como se ha definido en rr, en el que n= 1.

tt. El compuesto como se ha definido en ss, en el R<sub>5</sub> se selecciona entre alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, alqueniilo C<sub>2-4</sub>, alqueniiloxi C<sub>2-4</sub> y alcoxi C<sub>1-3</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>, R<sub>6</sub> es H.

uu. El compuesto como se ha definido en a, que se selecciona de

ácido acético, [4-[[2-etoxi-3-(4-trifluorometil)fenoxi]-propil]tio]-2-metilfenoxi]-

25 ácido acético, [4-[[2R)-2-etoxi-3-(4-trifluorometil)fenoxi]-propil]tio]-2-metilfenoxi]- y

ácido acético, [4-[[2S)-2-etoxi-3-(4-trifluorometil)fenoxi]-propil]tio]-2-metilfenoxi]-

vv. El compuesto como se ha definido en a, que es ácido acético, [4-[[2-etoxi-3-(4-trifluorometil)fenoxi]-propil]tio]-2-metilfenoxi]-.

30 ww. El compuesto como se ha definido en a, que es ácido acético, ácido acético, [4-[[2R)-2-etoxi-3-(4-trifluorometil)fenoxi]-propil]tio]-2-metilfenoxi]-.

xx. El compuesto como se ha definido en a, que es ácido acético, ácido acético, [4-[[2S)-2-etoxi-3-(4-trifluorometil)fenoxi]-propil]tio]-2-metilfenoxi]-.

yy. Un compuesto como se ha definido en a, seleccionado de

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

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

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

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

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

Ácido {4-[2-etoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-butil-sulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

Ácido {3-cloro-4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propil-sulfanil]-fenil}-acético;

Ácido {4-[2-etoximetil-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propil-sulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

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

5      Ácido {4-[2-(5-clorotiofen-2-ilmetoxi)-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propil-sulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético.

zz. Un compuesto como se ha definido en a, seleccionado de

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

Ácido {4-[5-ciano-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-pent-4-enil-sulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

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

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

Ácido {4-[2-benciloxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propil-sulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

Ácido {4-[2-(4-butil-fenoxi)-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propil-sulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

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

Ácido {2-metil-4-[2-metilsulfanilmetoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-butil-sulfanil]-fenoxi}-acético;

15      Ácido {4-[2,4-dietoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-butil-sulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético; y

Ácido {4-[2-etoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-but-3-enil-sulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético.

aaa. Un compuesto como se ha definido en a, seleccionado de

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

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

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

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

Ácido {2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piran-2-ilmetilsulfanil]-fenoxi}-acético;

Ácido {2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-but-3-enil-sulfanil]-fenoxi}-acético.

bbb. Un compuesto como se ha definido en a, seleccionado de

25      Ácido (R)-{4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-propil-sulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

Ácido (R)-{4-[3-(4-cloro-fenoxi)-2-etoxi-propil-sulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

Ácido (R)-{4-[3-(4-terc-butil-fenoxi)-2-etoxi-propil-sulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;

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

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

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

Ácido (R)-{3-cloro-4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-propil-sulfanil]-fenil}-acético;

Ácido (R)-{3-cloro-4-[3-(4-cloro-fenoxi)-2-etoxi-propil-sulfanil]-fenil}-acético;

Ácido (R)-{4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propil-sulfanil]-2-metil-fenilsulfanil}-acético;

Ácido (R)-{4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-propil-sulfanil]-2-metil-fenilsulfanil}-acético;

35      Ácido (R)-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butil-sulfanil]-fenilsulfanil}-acético; y

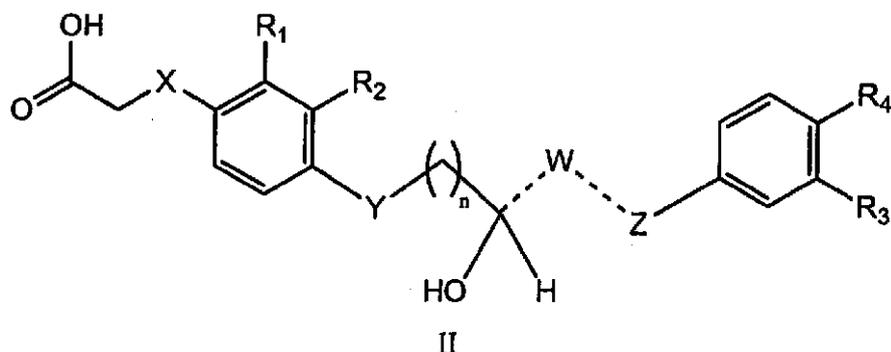
Ácido (R)-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-butil-sulfanil]-fenilsulfanil}-acético.

ccc. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en cualquiera de a, aa, dd,

ee, ff, hh, jj, kk, mm, nn, pp, rr, ss, tt, uu, yy, zz, aaa y bbb.

ddd. Una composición como se ha definido en ccc para usar en el tratamiento o inhibición de la progresión de una afección mediada por PPAR-delta.

ee. Un compuesto de Fórmula (II):



5

en la que

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

Y es S u O;

----- W ----- representa un grupo seleccionado entre -CH=, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH= y -CH=CH-;

10

Z se selecciona entre O, CH y CH<sub>2</sub>, con la condición de que Y sea O, Z sea O;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halo y NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

15

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre H, halo, ciano, hidroxilo, acetilo, C<sub>1-5</sub> alquilo, alcoxi C<sub>1-4</sub> y NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub> donde R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>, con la condición de que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> no sean los dos H; y

n es 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

fff. El compuesto como se ha definido en eee, en el que X es S u O.

ggg. El compuesto como se ha definido en fff, en el que X es O.

20

hhh. El compuesto como se ha definido en eee, en el que X es un enlace covalente.

iii. El compuesto como se ha definido en eee, en el que Y es O.

jjj. El compuesto como se ha definido en eee, en el que Y es S.

kkk. El compuesto como se ha definido en eee, en el que Z es O.

lll. El compuesto como se ha definido en eee, en el que Z es CH o CH<sub>2</sub>.

25

mmm. El compuesto como se ha definido en eee, en el que W ----- representa -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

nnn. El compuesto como se define en la reivindicación 65, en el que ----- W ----- representa -CH<sub>2</sub>-.

ooo. El compuesto como se ha definido en eee, en el que ----- W ----- representa -CH=, -CH<sub>2</sub>-CH=, o CH=CH-.

ppp. El compuesto como se ha definido en eee, en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre H, halo, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-3</sub>.

30

qqq. El compuesto como se ha definido en eee, en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, F, Cl y Br.

- rrr. El compuesto como se ha definido en qqq, en el que  $R_1$  y  $R_2$  se seleccionan independientemente entre H, metilo, metoxi, F y Cl.
- sss. El compuesto como se ha definido en eee, en el que  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente entre H, halo, ciano, hidroxilo, acilo  $C_{2-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  y  $C_{1-3}$  alcoxi.
- 5 ttt. El compuesto como se ha definido sss, en el que  $R_3$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, metilo y metoxi.
- uuu. El compuesto como se ha definido sss, en el que  $R_4$  se selecciona independientemente entre F, Cl, metilo, metoxi, trifluorometilo, fluorometilo, difluorometilo, clorodifluorometilo, diclorofluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, clorodifluorometoxi, diclorofluorometoxi y trifluorometoxi.
- 10 vvv. El compuesto como se ha definido en eee, en el que  $R_3$  se selecciona de H, F, Cl, metilo y metoxi; y  $R_4$  se selecciona entre F, Cl, metilo, fluorometilo, difluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y metoxi.
- xxx. El compuesto como se ha definido em eee, en el que  $R_1$  se selecciona de H,  $CF_3$ , metilo, Cl y metoxi, y  $R_2$  se selecciona de H, Cl y metilo.
- 15 yyy. El compuesto como se ha definido en xxx, en el que X es un enlace covalente.
- zzz. El compuesto como se ha definido en yyy, en el que X es un enlace covalente, Y es S y Z es O.
- aaaa. El compuesto como se ha definido en eee, en el que X es O e Y es O.
- bbbb. El compuesto como se ha definido en eee, en el que X es O e Y es S.
- cccc. El compuesto como se ha definido en eee, en el que Y es O y Z es O.
- 20 dddd. El compuesto como se ha definido en eee, en el que Y es S y Z es O.
- eeee. El compuesto como se ha definido en eee, en el que
- $R_1$  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;
- 25  $R_4$  se selecciona entre F, Cl, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometilo, difluorometoxi y metoxi.
- ffff. El compuesto como se ha definido en eee, en el que
- X es O;
  - Y es O;
- 30  $R_3$  se selecciona entre H, F, Cl, metilo y metoxi; y
- $R_4$  se selecciona entre F, Cl, metilo,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  y metoxi.
- gggg. El compuesto como se ha definido en eee, en el que
- X es O;
  - Y es S;
- 35  $R_3$  se selecciona entre H, F, Cl, metilo y metoxi; y
- $R_4$  se selecciona entre F, Cl, metilo,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  y metoxi.
- hhhh. El compuesto como se ha definido en eee, en el que
- X es un enlace covalente;
  - Y es S;
- 40  $R_3$  se selecciona entre H, F, Cl, metilo y metoxi; y
- $R_4$  se selecciona entre F, Cl, metilo,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  y metoxi.

iii. El compuesto como se ha definido en eee, en el que

Y es O;

Z es O;

R<sub>3</sub> se selecciona entre H, F, Cl, metilo y metoxi; y

5 R<sub>4</sub> se selecciona entre F, Cl, metilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y metoxi.

jjjj. El compuesto como se ha definido en eee, en el que

Y es S;

Z es O;

R<sub>3</sub> se selecciona entre H, F, Cl, metilo y metoxi; y

10 R<sub>4</sub> se selecciona entre F, Cl, metilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y metoxi.

kkkk. El compuesto como se ha definido en eee, en el que

R<sub>3</sub> se selecciona entre H, F, Cl, metilo y metoxi; y

R<sub>4</sub> se selecciona entre F, Cl, metilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y metoxi.

llll. El compuesto como se ha definido en eee, en el que

15 X es O;

Y es O;

R<sub>1</sub> se selecciona entre H, CF<sub>3</sub>, metilo, Cl y metoxi;

R<sub>2</sub> se selecciona entre H, Cl y metilo;

R<sub>3</sub> se selecciona entre H, F, Cl, metilo y metoxi;

20 R<sub>4</sub> se selecciona entre F, Cl, metilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y metoxi; y

n es 1.

mmmm. El compuesto como se ha definido en eee, en el que

X es O;

Y es S;

25 R<sub>1</sub> se selecciona entre H, CF<sub>3</sub>, metilo, Cl y metoxi;

R<sub>2</sub> se selecciona entre H, Cl y metilo;

R<sub>3</sub> se selecciona entre H, F, Cl, metilo y metoxi; y

R<sub>4</sub> se selecciona entre F, Cl, metilo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y metoxi.

nnnn. El compuesto como se ha definido en mmmm, en el que n= 1.

30 oooo. El compuesto como se ha definido en eee, que se selecciona de

ácido acético, {4-[(2R)-2-hidroxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-;

ácido acético, {4-[(2S)-2-hidroxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-; y

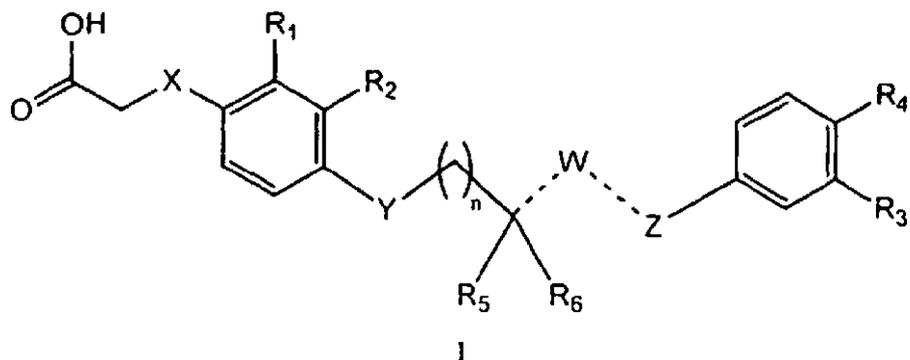
ácido {4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propoxi]-2-metil-fenoxi}-acético

35 pppp. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en cualquiera de eee, bbbb, eeee, gggg, hhhh, jjjj, kkkk, llll, mmmm, nnnn y oooo.

qqqq. Una composición como se ha definido en pppp, para usar en el tratamiento o inhibición de la progresión , bbbb, eeee, gggg, hhhh, jjjj, kkkk, llll, mmmm, nnnn y oooo.de una afección mediada por PPR-delta.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento, prevención o inhibición de la progresión de una afección directa o indirectamente mediada por PPAR delta, en la que dicha afección es diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico X, hipercolesterolemia; hipo-colesterolemia HDL, hipercolesterolemia LDL, dislipidemia, aterosclerosis y obesidad; o

10 para su uso en la mejora de los síntomas asociados con el tratamiento, o la prevención, de una afección mediada por PPAR delta seleccionada de hiperlipidemias en fase I, hiperlipidemias preclínica, hiperlipidemias en fase II, hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias (CAD) o cardiopatía coronaria e hipertrigliceridemia;

en la que

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

Y es S u O;

----- W ----- representa =CH-, -CH=, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, =CH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=, =CH-CH= y -CH=CH-

15 Z es O, CH y CH<sub>2</sub>, con la condición de que Y sea O y Z sea O;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se son independientemente H, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halo y NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son independientemente H, halo, ciano, hidroxilo, acetilo, alquilo C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub> donde R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>, con la condición de que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> no sean los dos H;

20 R<sub>5</sub> es halo, fenilo, fenoxi, (fenil)alcoxi C<sub>1-5</sub>, (fenil)alquilo C<sub>1-5</sub>, heteroariloxi C<sub>2-5</sub>, heteroaril C<sub>2-5</sub>-alcoxi C<sub>1-5</sub>, heterocicliloxi C<sub>2-5</sub>, alquilo C<sub>1-9</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>2-9</sub>, alqueno C<sub>2-9</sub>, alqueno C<sub>2-9</sub>, alqueno C<sub>2-9</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alcoxi C<sub>1-7</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-5</sub>-alcoxi C<sub>1-5</sub> o cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub>-alcoxi C<sub>1-7</sub>;

R<sub>6</sub> es H cuando ----- W ----- representa -CH=, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH= o -CH=CH- o

25 R<sub>6</sub> está ausente cuando ----- W ----- representa un grupo seleccionado entre =CH-, =CH-CH<sub>2</sub>- o -CH-CH=; y

n es 1 ó 2;

2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que es uno cualquiera de los siguientes compuestos:

30 ácido, [4-[[2-etoxi-3-[4-(trifluorometil)fenoxi]propil]tio]-2-metilfenoxi]-acético;

ácido, [4-[[[(2R)-2-etoxi-3-[4-(trifluorometil)fenoxi]propil]tio]-2-metilfenoxi]- acético;

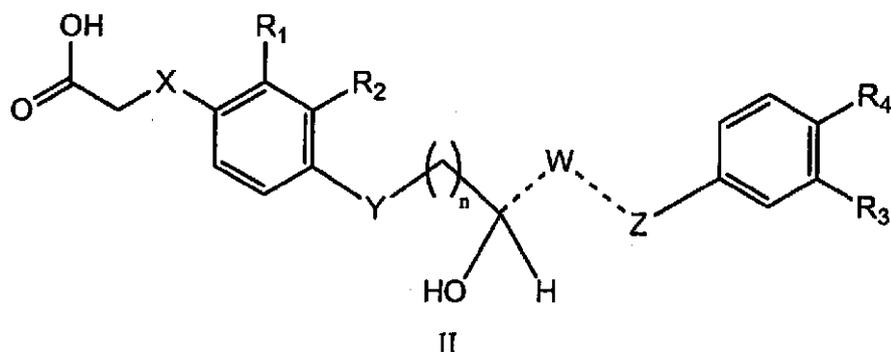
ácido, [4-[[[(2S)-2-etoxi-3-[4-(trifluorometil)fenoxi]propil]tio]-2-metilfenoxi]- acético;

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

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

- Ácido {4-[4-ciano-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- Ácido (R)-{4-[2-aliloxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- Ácido (R)-{4-[2-metoximetoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- Ácido {4-[2-etoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- 5      Ácido {3-cloro-4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-fenil}-acético;
- Ácido {4-[2-etoximetil-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- Ácido {4-[4-etoxi-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- Ácido {4-[2-(5-clorotiofen-2-ilmetoxi)-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- Ácido {4-[3-ciano-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- 10     Ácido {4-[5-ciano-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-pent-4-enilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- Ácido {3-cloro-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-fenil}-acético;
- Ácido {2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenoxi)-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-propilsulfanil]-fenoxi}-acético;
- Ácido {4-[2-benciloxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- Ácido {4-[2-(4-butil-fenoxi)-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- 15     Ácido {2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propenilsulfanil]-fenoxi}-acético;
- Ácido {2-metil-4-[2-metilsulfanilmetoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-butilsulfanil]-fenoxi}-acético;
- Ácido {4-[2,4-dietoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- Ácido {4-[2-etoxi-4-(4-trifluorometil-fenil)-but-3-enilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- Ácido {4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-fenoxi}-acético;
- 20     Ácido {2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-heptilsulfanil]-fenoxi}-acético;
- Ácido {4-[4-metoxi-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- Ácido {2-metil-4-[3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-fenoxi}-acético;
- Ácido {2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piran-2-ilmetilsulfanil]-fenoxi}-acético;
- Ácido {2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-but-3-enilsulfanil]-fenoxi}-acético;
- 25     Ácido (R)-{4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- Ácido (R)-{4-[3-(4-cloro-fenoxi)-2-etoxi-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- Ácido (R)-{4-[3-(4-terc-butil-fenoxi)-2-etoxi-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- Ácido (R)-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-butilsulfanil]-fenoxi}-acético;
- Ácido (R)-{4-[2-(4-cloro-fenoximetil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- 30     Ácido (R)-{4-[2-(4-terc-butil-fenoximetil)-butilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-acético;
- Ácido (R)-{3-cloro-4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-propilsulfanil]-fenil}-acético;
- Ácido (R)-{3-cloro-4-[3-(4-cloro-fenoxi)-2-etoxi-propilsulfanil]-fenil}-acético;
- Ácido (R)-{4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenilsulfanil}-acético;
- Ácido (R)-{4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenilsulfanil}-acético;
- 35     Ácido (R)-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenoximetil)-butilsulfanil]-fenilsulfanil}-acético; y
- Ácido (R)-{2-metil-4-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-butilsulfanil]-fenilsulfanil}-acético.

3. Un compuesto de Fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento, prevención o inhibición de la progresión de una afección directa o indirectamente mediada por PPAR delta, en la que dicha afección es diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico X, hipercolesterolemia; hipo-colesterolemia HDL, hipercolesterolemia LDL, dislipidemia, aterosclerosis u obesidad; o

para su uso en la mejora de los síntomas asociados con el tratamiento, o la prevención, de una afección mediada por PPAR delta seleccionada de hiperlipidemias en fase I, hiperlipidemias preclínica, hiperlipidemias en fase II, hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias (CAD) o cardiopatía coronaria e hipertrigliceridemia;

en la que

X es un enlace covalente, S u O;

Y es S u O;

----- W ----- representa -CH=, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH= y -CH=CH-;

Z es O, CH y CH<sub>2</sub>, con la condición de que Y sea O, Z sea O;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente H, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, halo y NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son independientemente H, halo, ciano, hidroxilo, acetilo, alquilo C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub> donde R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son independientemente H o alquilo C<sub>1-3</sub>, con la condición de que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> no sean los dos H;

n es 1 ó 2;

4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, que es uno cualquiera de los siguientes compuestos:

ácido, {4-[(2R)-2-hidroxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}- acético;

ácido, {4-[(2S)-2-hidroxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}- acético; y

ácido {4-[2-etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propoxi]-2-metil-fenoxi}-acético.

5. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, que además comprende un agente farmacéuticamente activo adicional.

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que dicho agente farmacéuticamente activo adicional se selecciona de agentes hipolipemiantes y/o agentes reductores de la presión arterial.

8. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en el que dicha dislipidemia incluye hipertrigliceridemia e hiperlipidemias mixta.