

HUMBERTO RUBIO & CIA.**ABOGADOS**

Carretera 7 No. 74-64 Oficina 506
Teléfonos 313 24 08 - 313 24 12 - 313 24 23 - 313 17 59
Fax: (571) 313 16 - 47 - (571) 313 23 67
Email: rubiolaw@uncle.com
Apartado Aéreo 21848
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

230

Señor

**SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES****E. S. D.**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO	
Radicación : 00063829 02003021	Folios: 68
Fecha (RCD): 2023-09-26 14:39:14	
Trasite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLETEN	
Dependencia: 2028 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	

REF. Expediente:

00-063.829

Patente de Invención:

**"MODULADORES DE LOS
RECEPTORES ACTIVADOS DEL
PROLIFERADOR DE
PEROXISOMAS"**

Titulares:

**ELI LILLY AND COMPANY
LIGAND PHARMACEUTICALS
INCORPORATED****DESTINO: 09**

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, vecino de Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, Abogado en ejercicio portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007, expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, en carácter de apoderado de las Sociedades **ELI LILLY AND COMPANY** y **LIGAND PHARMACEUTICALS INCORPORATED**; encontrándome dentro del termino legal establecido en el Artículo 4° del Convenio de París, me permito anexar los siguientes documentos:

- 1.- Copia certificada de la Solicitud No. **60/151,162** de 27 de agosto de 1.999, expedida por la Autoridad Competente, junto con su respectiva traducción al Castellano; base de la prioridad reivindicada en la solicitud de registro de la Patente de Invención citada en la referencia; todo de conformidad con el Artículo 4° del Convenio de la Unión de París y el Concepto 5 de enero de 1.999 de la SIC.

Atentamente,

Be'

HUMBERTO RUBIO CAMACHO
C.C. 17'192.062 de Bogotá
T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura
COD 4134

00/1142-1143-01/PI

282 281
2

TRADUCCIÓN DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES, HOY 25 DE SEPTIEMBRE DEL 2000 EN LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTÁ D.C., REPÚBLICA DE COLOMBIA.

NOTA DEL TRADUCTOR: DE LOS DOCUMENTOS QUE SE TRADUCEN A CONTINUACIÓN FORMA PARTE DE UN PAQUETE DE DOCUMENTOS PERTINENTES A UNA PATENTE SOLICITADA EN ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA, TODOS LOS CITADOS DOCUMENTOS ESTÁN UNIDOS MEDIANTE UN GANCHO.

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A TODOS A QUIENES ESTE DOCUMENTO LES INTERESE:

EL DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos.

Agosto 17, 2000

CERTIFICA QUE LO ANEXO AQUÍ ES UNA COPIA VERDADERA DE LOS ARCHIVOS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA DE AQUELLOS PAPELES DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA ABAJO Y QUE CUMPLEN LOS REQUERIMIENTOS PARA CONCEDERLE UNA FECHA DE PRESENTACIÓN BAJO 35 USC 111.

SOLICITUD NUMERO 60/151,162
FECHA PRESENTACIÓN: Agosto 27, 1999

Mediante la autoridad otorgada por
EL COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

(fdo)
N. WILLIAMS
Funcionario Certificador

NOTA DEL TRADUCTOR: EN LA PARTE INFERIOR IZQUIERDA DEL DOCUMENTO HAY UN SELLO DORADO Y EN ALTO RELIEVE DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

PA 291000

THE UNITED STATES OF AMERICA**TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:****UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE****United States Patent and Trademark Office****August 17, 2000**

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM
THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK
OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT
APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A
FILING DATE UNDER 35 USC 111.**

APPLICATION NUMBER: 60/151,162**FILING DATE: August 27, 1999**

**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**


N. WILLIAMS
Certifying Officer

284
A / PROV 5
283

Modified PTO/SP/16 (8-95)
Approved for use through 04/11/98, OMB 0851-0037
Patent and Trademark Office, U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR 1.53 (c)

Docket Number	P-13179	Type a plus sign (+ inside this box ->)	+
---------------	---------	---	---

INVENTOR(s)/APPLICANT(s)			
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE NAME	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)
Brooks	Dawn	Alisa	Indianapolis, Indiana
Dominiani	Samuel	James	Indianapolis, Indiana
Rito	Christopher	John	Mooreville, Indiana
Shuker	Anthony	John	Atlanta, Georgia

TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)
SUBSTITUTED OXAZOLE COMPOUND, ITS SYNTHESIS, AND USE

CORRESPONDENCE ADDRESS					
Eli Lilly and Company Patent Division/D.C. 1104 Lilly Corporate Center Indianapolis, Indiana 46285					
STATE	IN	ZIP CODE	46285	COUNTRY	USA

ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)				
☒ Specification	Number of pages	18	☐ Small Entity Statement	
☐ Drawing(s)	Number of Sheets		☐ Other (Specify)	

METHOD OF PAYMENT (check one)			PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT (\$)	\$150.00
☐ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees				
☒ The Assistant Commissioner is hereby authorized to charge filing fees and credit Deposit Account	05-0840			

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No.

☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:

Respectfully submitted,
SIGNATURE Barbara L. Twardzik Date 08/27/99

TYPED or PRINTED NAME BARBARA L. TWARDZIK REGISTRATION NO. 36,386
(if appropriate)

☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT FILING ONLY

"Express Mail" mailing label number <u>EL342551943US</u> Date of Deposit <u>August 27, 1999</u>	
I hereby certify that this paper or fee is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 C.F.R. 1.10 on the date indicated above and is addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C., 20231.	
<u>Olga M. Franz</u> Printed Name	<u>Olga M. Franz</u> Signature

SUBSTITUTED OXAZOLE COMPOUND, ITS SYNTHESIS, AND USE

FIELD OF INVENTION

This invention relates to the fields of pharmaceutical and organic chemistry and provides a novel substituted oxazole which is useful in the treatment of the various medical indications associated with Syndrome X, NIDDM, endocrine and cardiovascular disorders; and the method of synthesizing this compound.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPARs) are members of the nuclear hormone receptor super family which are ligand-activated transcription factors regulating gene expression. Various subtypes of PPARs have been discovered. These include PPAR alpha, PPAR beta or NUC1, PPAR gamma and PPAR delta.

The PPAR alpha receptor subtypes are reported to be activated by medium and long-chain fatty acids. They are involved in stimulating beta-oxidation of fatty acids and with the activity of fibrates which reportedly produce a substantial reduction in plasma triglycerides and moderate reduction in LDL cholesterol. The PPAR gamma receptor subtypes are reportedly involved in activating the program

"Express Mail" mailing label number	EL34255194308
Date of Deposit	August 27, 1999
I hereby certify that this paper or fee is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 C.F.R. 1.10 on the date indicated above and is addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231.	
<i>Olga M. Franz</i>	<i>Olga M. Franz</i>
Printed Name	Signature

286
7
285

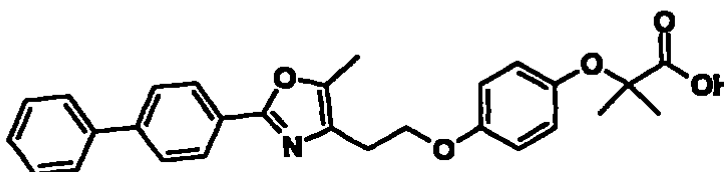
of adipocyte differentiation and are not involved in stimulating peroxisome proliferation in the liver.

Substituted oxazoles have been shown to be modulators of PPAR alpha and gamma subtype receptors and are contemplated as being useful in the treatment of the various medical indications associated with Syndrome X, including hyperglycemia, obesity, dyslipidemia, atherosclerosis; NIDDM (Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus or Type 2 Diabetes); impaired glucose tolerance and other endocrine disorders; cardiovascular disorders and diseases including heart failure; and the like.

In response to the need for new pharmaceutical agents which are capable of preventing, treating and/or alleviating these disorders and diseases, the present invention provides the instant substituted oxazole which have been shown to bind to the PPAR alpha and gamma subtype receptors. Thus it is the object of this invention to describe this compound. Further objects are to describe the process for the preparation of this compound and the method of using same.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to a compound of the following Formula I and methods of preparing and using this compound.



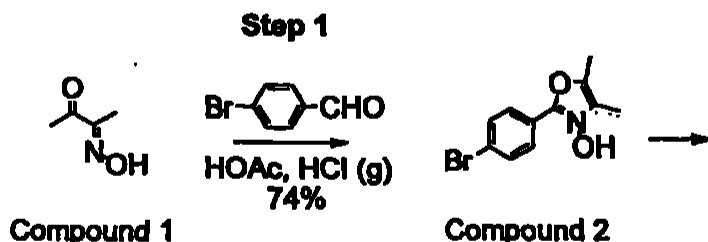
Formula I

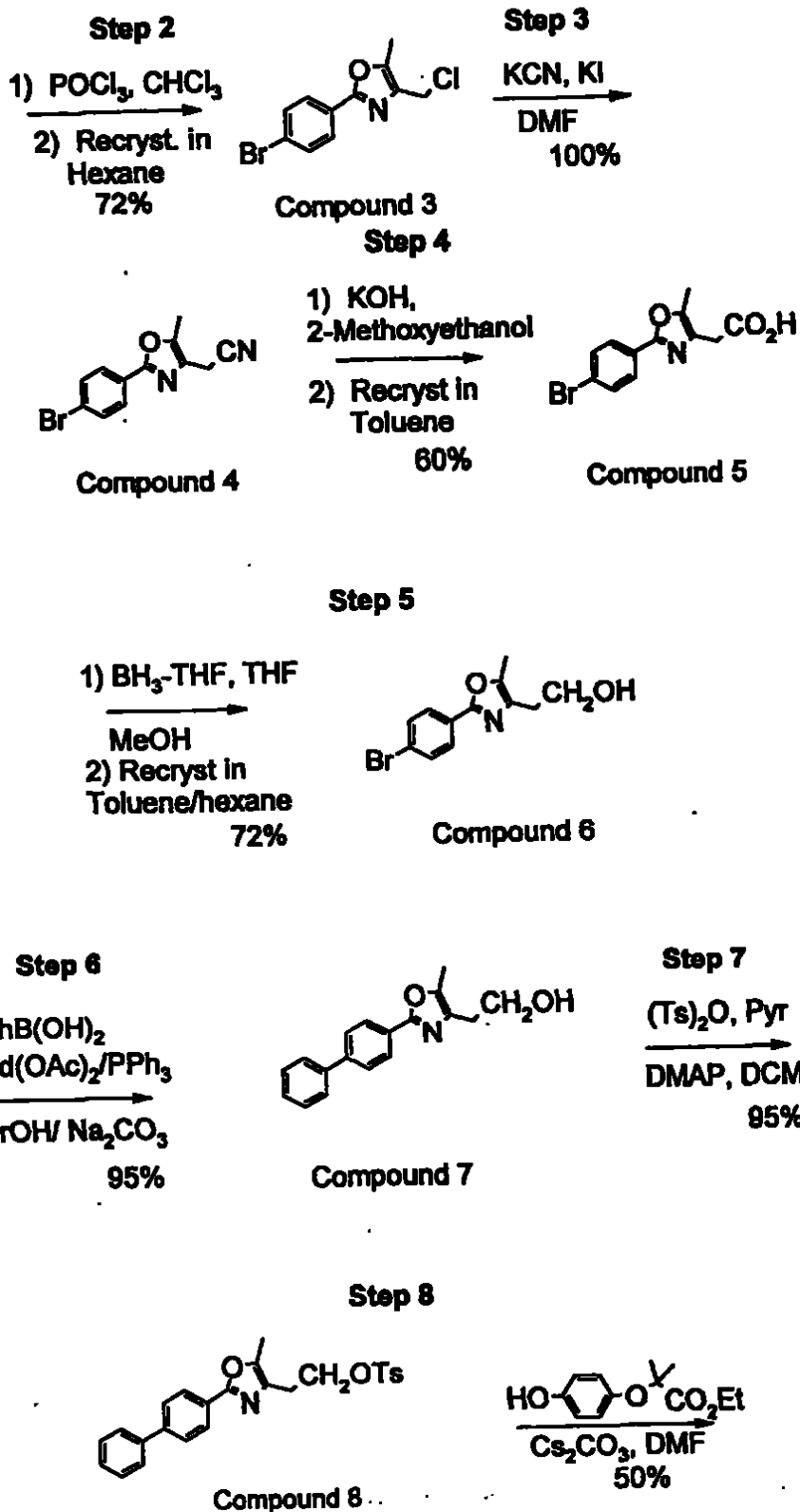
The method of making the compound of Formula I comprises the steps of: (1) condensing a dione-monooxime

Compound 1 with a halogen substituted aromatic aldehyde to generate a corresponding oxazole n-oxide Compound 2; (2) treating the oxazole n-oxide with phosphoryl chloride to provide a corresponding alkyl chloride Compound 3; (3) converting the chloride to a corresponding nitrile Compound 4; (4) converting the nitrile to a corresponding carboxylic acid Compound 5; (5) reducing the acid to an alcohol Compound 6; (6) converting the corresponding alcohol to a biphenyl oxazoleethanol Compound 7 by Suzuki coupling; (7) converting the biphenyl oxazoleethanol to an oxazole tosylate Compound 8; (8) converting the tosylate to an ester Compound 9; and (9) hydrolyzing the resulting ester to an acid Compound 10 followed by salt formation to yield Compound 11.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

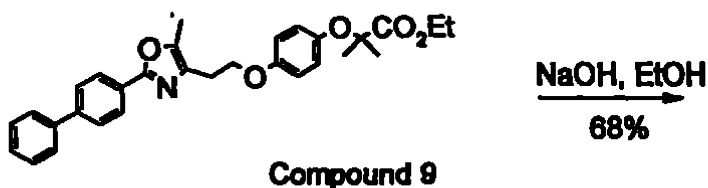
One aspect of the present invention includes the compound of Formula I and a further aspect is the synthesis of this compound which is described in the following scheme.





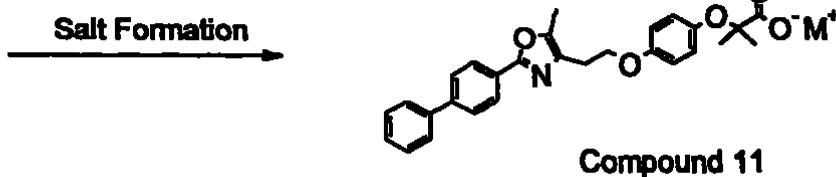
289
288 10

Step 9



Compound 10

Step 10



Overall yield: 4.87%

10

Experimental

General: Infrared spectra were recorded on a Perkin Elmer 781 spectrometer. ^1H NMR spectra were recorded on a QE 300 MHz and a Bruker 500 MHz spectrometer at ambient temperature. Data were reported as follows: chemical shift in ppm from internal standard tetramethylsilane on the scale, multiplicity (b = broad, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qn = quintet and m = multiplet), integration, coupling constant (Hz) and assignment. ^{13}C NMR were recorded on a QE 300 MHz (75.5 MHz) and Bruker 500 MHz (125 MHz) spectrometer at ambient temperature. Chemical

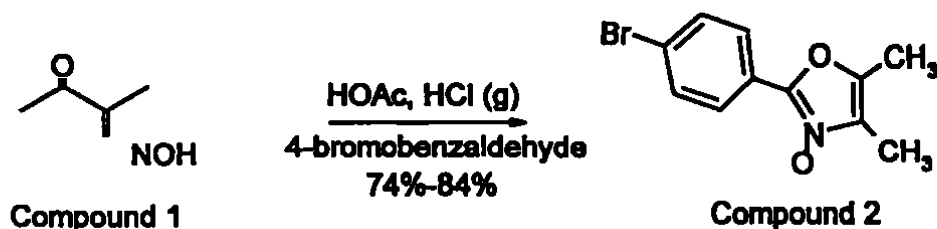
shifts were reported in ppm from tetramethylsilane on the d scale, with the solvent resonance employed as the internal standard (CDCl₃ at 77.0 ppm and DMSO-d₆ at 39.5 ppm).

Combustion analyses were performed by Eli Lilly & Company

5 Microanalytical Laboratory. High resolution mass spectra were obtained on VG ZAB 3F or VG 70 SE spectrometers.

Analytical thin layer chromatography was performed on EM Reagent 0.25 mm silica gel 60-F plates. Visualization was accomplished with UV light.

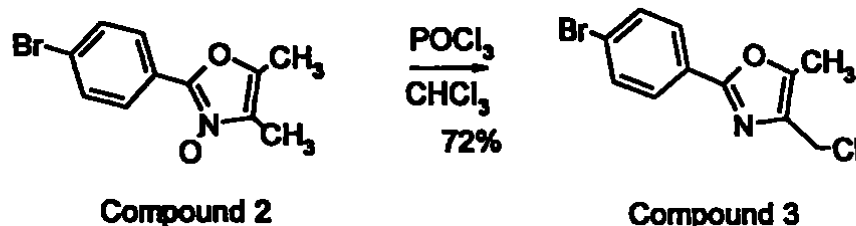
10



Compound 2: A solution of 2,3-butanedione monooxime (50 g, 0.49 mol) and 4-bromo-benzaldehyde (101 g, 0.54 mol) in acetic acid (500 mL) was cooled to 0 °C and then gaseous HCl was bubbled through the solution for 35 min while the reaction was stirred in an ice bath. Diethyl ether (500 mL) was then added to the reaction to precipitate the product and the resultant slurry stirred 45 min at 0 °C before being filtered. The solids were rinsed with Et₂O (50 mL), taken up in water (1 L) and conc. NH₄OH (60 mL) added to the slurry. This mixture was extracted with CHCl₃, the organic layer was dried (MgSO₄), and the solvent removed in vacuo to give 97.4 g (74%) of Compound 2 as a white solid. The compound should be used directly within 24-48 h: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.34 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); ¹³C (125 MHz, CDCl₃) 142.1, 131.9, 129.5, 126.3, 124.1, 122.2, 11.1, 6.2; IR (KBr) 1685,

1529, 1418, 1377, 1233, 1165 cm^{-1} ; UV (EtOH) max 307 nm (24371); HRMS (TOF) m/z calc'd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}^{79}\text{BrNO}_2$: 267.997, found 267.9951. Ref.: JZ5-LCZ-126 & 137.

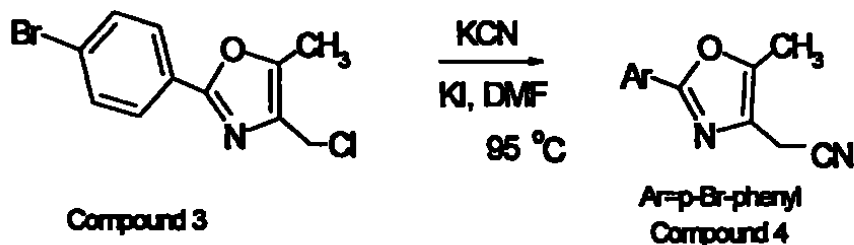
5



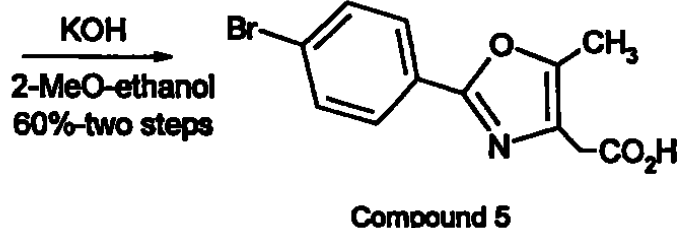
Compound 3: 2-(4-Bromophenyl)-4-(chloromethyl)-5-methyloxazole

A solution of Compound 2 (96.6 g, 0.36 mol) in CHCl_3 (0.90 L) was treated dropwise with phosphorous oxychloride (61.1 g, 0.40 mol) allowing the reaction to exotherm and then was stirred at reflux for 30 min. The reaction was then cooled to room temperature and washed with water (2 x 1 L). The combined aqueous washes were back extracted with CH_2Cl_2 (2 x 400 mL). The organic layers were dried (MgSO_4), and the solvent removed in vacuo to give crude product that was recrystallized from hot hexanes (300 mL), decanting the hot supernate away from a dark oily material. The remaining dark oil was agitated in additional hot hexanes (200 mL) and the combined supernates were cooled to 0 $^\circ\text{C}$ to crystallize the product which was isolated by filtration to give 74.2 g (72%) of Compound 3 as a lime-green powder: R_f = 0.39 in 20% EtOAc/hexanes; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.88–7.86 (m, 2H), 7.59–7.56 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 2.42 (s, 3H); ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 159.2, 146.9, 133.2, 132.0, 127.6, 126.1, 124.7, 37.1, 11.5; IR (KBr) 2970, 1633, 1599, 1481, 1401, 1258, 1117, 1008 cm^{-1} ; UV (EtOH) max 281 nm (21349); HRMS (FAB) m/z calc'd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}^{79}\text{BrClNO}$: 285.9634, found 285.9641; Anal.

Calc'd for $C_{11}H_9ClBrNO$: C, 46.11; H, 3.17; N, 4.89; Cl, 12.37; Br, 27.88. Found C, 46.28; H 3.07; N, 4.81; Cl, 12.36; Br, 27.88. Ref.: JZ5-LCZ-127 & 138.



5



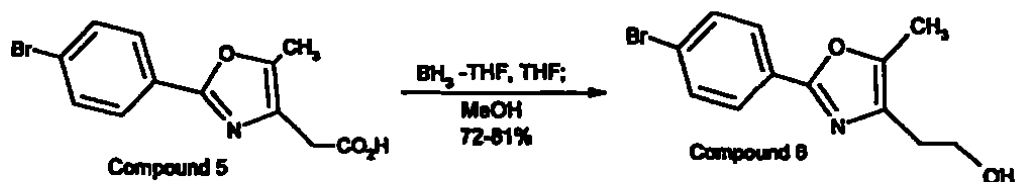
Compound 5: 2-(4-Bromophenyl)-5-methyl-4-oxazoleacetic acid

- 10 To a solution of Compound 3 (64.8 g, 0.23 mol) in DMF (400 mL) was added powdered potassium cyanide (22.1 g, 0.34 mol) and potassium iodide (28.6 g, 0.17 mol) and the resultant mixture was heated to 85 °C for 3.5 h. The reaction mixture was then cooled to room temperature.
- 15 Potassium carbonate (5 g) was dissolved in water (800 mL) and added dropwise to the reaction to precipitate the product (stir vigorously 15 min following addition) which was isolated by filtration and washed with water (2 x 400 mL). The crude nitrile Compound 4 was carried on as is in
- 20 the next step without purification. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 7.85 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

The crude nitrile Compound 4 (assume 0.22 mol) was combined with 2-methoxyethanol (630 mL) and 85% solid KOH

293
14
292

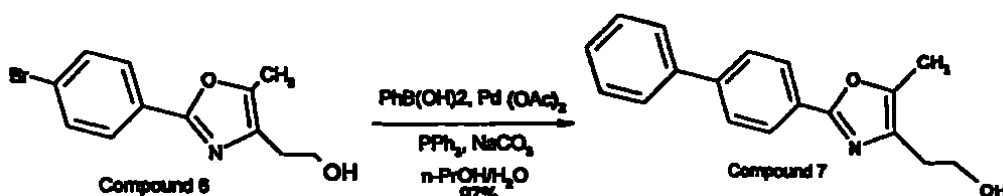
(74.6 g, 1.33 mol) in water (360 mL) was added to the reaction. The mixture was heated to reflux for 3 h, cooled, quenched with 2 M HCl (500 mL), and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried (MgSO₄), and the solvent removed in vacuo, using toluene to azeotropically remove residual 2-methoxyethanol. The crude product (57.3 g) was recrystallized from toluene (450 mL) to give 39.8 g (60%) of acid Compound 5 as an off-white powder: R_f = 0.23 in 10% MeOH/CH₂Cl₂; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 9.00 (br s, 1H), 7.85-7.83 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); ¹³C (125 MHz, CDCl₃) 173.8, 159.0, 146.2, 132.0, 129.1, 127.6, 125.9, 124.7, 31.5, 10.2; IR (CHCl₃) 2923, 1699, 1641, 1481, 1428, 1306, 1234, 1010, 829, 727 cm⁻¹; UV (EtOH) max 288 nm (19626). Ref.: JZ5-LCZ-129 & 140.



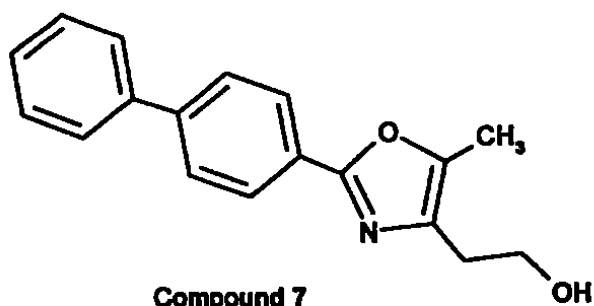
Compound 6: 2-(4-Bromophenyl)-5-methyl-4-oxazoleethanol A solution of Compound 5 (39.1 g, 0.13 mol) in dry THF (175 mL) was treated dropwise with borane-THF complex (227 mL of a 1.0 M solution in THF, 1.3 mol) over 2 h (reaction temperature to 35 °C). After stirring 2 h at room temperature under N₂, the reaction was quenched with slow addition of methanol (60 mL) and stirred overnight at room temperature. The reaction was diluted with 1 N NaOH (50 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (2 x 200 mL). The organic layer was washed with H₂O (3 x 100 mL), dried (MgSO₄), and the solvent removed in vacuo to give 38.7 g of crude product that was recrystallized from toluene (200 mL, wash solid

294
29345

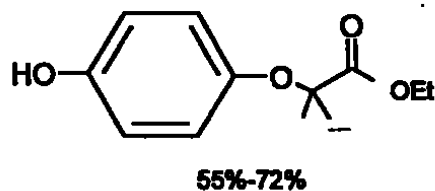
with cold hexanes) to give 26.9 g (72%) of alcohol Compound 6 as a white powder: $R_f = 0.37$ in 10% MeOH/CH₂Cl₂; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.84-7.82 (m, 2H), 7.57-7.55 (m, 2H), 3.91 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.14 (t, $J = 6$ Hz, OH), 2.72 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H); ¹³C (125 MHz, CDCl₃) 158.7, 144.5, 134.2, 131.9, 127.4, 126.4, 124.3, 61.8, 28.1, 10.1; IR (KBr) 3293, 2948, 1642, 15985, 1480, 1472, 1401, 1053, 1003, 836, 734 cm⁻¹; UV (EtOH) λ_{max} 290 nm (20860); Anal. Calc'd for C₁₂H₁₂BrNO₂: C, 51.09; H, 4.29; N, 4.96; Br, 28.32. Found C, 51.31; H 4.06; N, 4.90; Br, 28.19. Ref.: HS0-LBH-240.



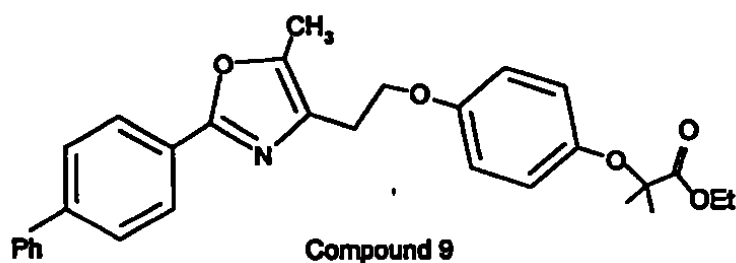
Compound 7: 2-(4-Biphenyl)-5-methyl-4-oxazoleethanol: 2-(4-Bromophenyl)-5-methyloxazole Compound 6 (10.0 g, 35.0 mmol) and phenylboronic acid (4.5 g, 38.0 mmol) were dissolved in n-propanol (120 mL) before adding triphenylphosphine (165.2 mg, 0.63 mmol), palladium acetate (46 mg, 2.1 mmol), and Na₂CO₃ (4.5 g, 42 mmol dissolved in 30 mL distilled H₂O). The solution was heated to reflux and stirred for 1.5 h. After cooling to ambient temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure and then partitioned between CH₂Cl₂ (100 mL) and 1N NaOH (100 mL). The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 50 mL) and the combined organic phases were dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure to provide the biphenyloxazole alcohol Compound 7 (9.5 g, 97% yield) as a white solid which was used directly without further purification. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.01 (d, 2H), 7.77-7.50 (m, 4H), 7.46 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 3.91 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.18 (t, $J = 6$ Hz, OH), 2.72 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H). Ref: X41-LDB-100.



1. Ts_2O , pyr., DMAP, CH_2Cl_2
2. DMF, Cs_2CO_3



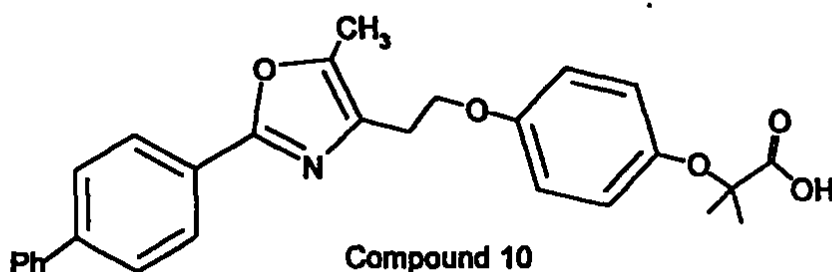
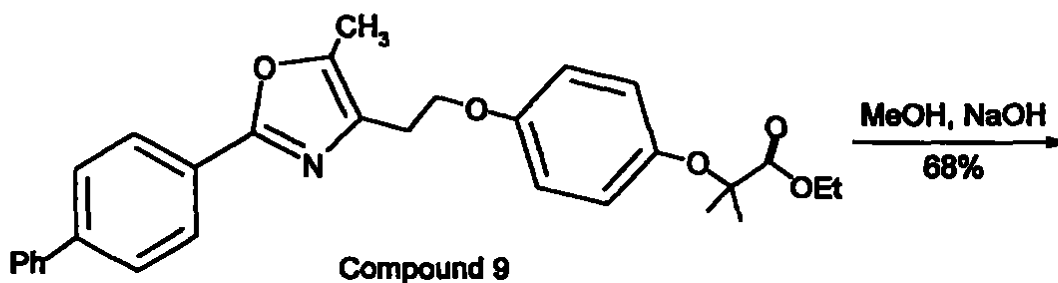
5



Compound 9: To a solution of Compound 7 (15.8 g, 56.6 mmol) in CH_2Cl_2 (250 mL) at room temperature under N_2 was added

pyridine (14.7 g, 185 mmol, 15.0 mL) and DMAP (2.03 g, 16.6 mmol) followed by portionwise addition of tosyl anhydride (24.57 g, 75.2 mmol). The reaction exothermed to 32 °C and was stirred 30 min before additional 2.3 of tosyl anhydride was added. The mixture was diluted with 100 mL of CH₂Cl₂ and stirred vigorously with 1N HCL (150 mL) for 15 min, and then the organic phase was dried (MgSO₄) and filtered through a pad of silica gel (100 mL, packed with CH₂Cl₂). After rinsing the silica gel with EtOAc (100 mL) the solution was concentrated to a white solid (23.3 g, 95%) which was used without further purification: R_f (tosylate Compound 8) = 0.51 in 60% EtOAc/hexanes; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.97 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.66 (t, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 4.37 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

A mixture of the tosylate (14.9 g, 34.3 mmol), phenol (6.15 g, 27.4 mmol) and Cs₂CO₃ (12.0 g, 36.8 mmol) was heated at 55 °C in DMF (110 mL) for 18 h. The reaction was partitioned between EtOAc (160 mL) and H₂O (180 mL), and the aqueous phase extracted with EtOAc (150 mL). The combined organic phases were dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure to an oil which was purified by column chromatography (600 mL SiO₂, 10% EtOAc/hexanes to 20% EtOAc/hexanes) to provide Compound 9 (6.25 g, 47%) as a colorless, viscous oil: R_f = 0.48 in 35% EtOAc/hexanes; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05-8.03 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 4H), 7.46 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 6.83-6.77 (m, 4H), 4.22 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.27 (t, J = 9.2 Hz, 3H). Ref.: ER2-LRM-292C & HS0-LBH-284.



- Compound 10:** Oil Compound 9 (12.0 g, 24.7 mmol) was dissolved in MeOH (200 mL) and 2N NaOH (150 mL) was added. The resulting cloudy solution became clear after 30 min and the reaction was stirred vigorously overnight. The solution was concentrated under reduced pressure, diluted with H₂O (100 mL) and acidified to pH = 1 with 5N HCl. The mixture was extracted with EtOAc (2 x 200 mL), dried (MgSO₄), and concentrated under reduced pressure to provide an oil. The oil (8.23 g) was recrystallized from EtOAc (24 mL) and hexanes (56 mL) to afford Compound 10 (7.57 g, 67%) as colorless needles after drying at 50 °C under vacuum for 6 h: R_f = 0.14 in 35% EtOAc/hexanes; mp 123–124 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.66–7.63 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91–6.79 (m, 4H), 4.21 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.53 (s, 6H); MS m/e calcd. for C₂₈H₂₈NO₅ (M⁺+1) 458.2; found 458.2. Ref. HS0-LBH-286 & ER2-YYR-01C.

By virtue of its acidic moiety a compound of Formula I forms salts with pharmaceutically acceptable bases. Such a pharmaceutically acceptable salt may be made with a base which affords a pharmaceutically acceptable cation, which includes alkali metal salts (especially sodium and potassium), alkaline earth metal salts (especially calcium and magnesium), aluminum salts and ammonium salts, as well as salts made from physiologically acceptable organic bases such as triethylamine, morpholine, piperidine and triethanolamine. The potassium and sodium salt forms are particularly preferred.

Binding Assay

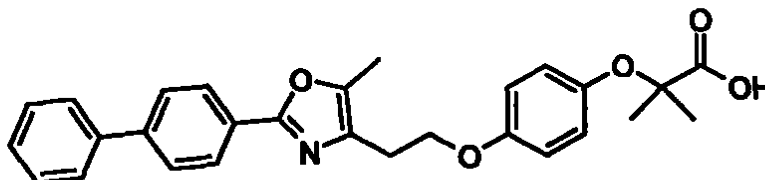
The binding assay utilized is an adaptation to the ABCD binding. Streptavidin-coated yttrium silicate SPA beads (Amersham Pharmacia Biotech) were incubated with biotinylated oligonucleotide corresponding to the DNA sequence derived from the known PPAR DNA response element. The DNA-bead mix was then spun to remove unbound DNA, and a heterodimer receptor mix, either PPAR γ and RXR α or PPAR α and RXR α was added. The complex receptor-DNA-bead mix was then added to the radiolabeled PPAR α and PPAR γ ligands for PPAR γ or PPAR α binding assay. The binding of test compounds to PPAR γ or PPAR α receptors was determined by the degree of competition of binding of the corresponding radiolabeled ligand. The specific binding was determined by subtracting non specific binding obtained in the presence of large quantities of cold standard PPAR α and PPAR γ ligands. IC50 values were derived from a dose response curve obtained for each test compound assayed in PPAR γ and PPAR α binding.

299
298

The following claims are illustrative and are not intended to limit the scope of the invention.

We claim:

1. A compound having the structure of Formula I and salts thereof:



Formula I

2. A method of making the compound of formula I, comprising the steps of:
- (1) condensing a dione-monooxime with a halogen substituted aromatic aldehyde to generate a corresponding oxazole n-oxide;
 - (2) treating the oxazole n-oxide with phosphoryl chloride to provide a corresponding alkyl chloride;
 - (3) converting the chloride to a corresponding nitrile;
 - (4) converting the nitrile to a corresponding carboxylic acid;
 - (5) reducing the acid to an alcohol;
 - (6) converting the alcohol to a biphenyl oxazoleethanol by Suzuki coupling;
 - (7) converting the biphenyl oxazoleethanol to an oxazole tosylate;
 - (8) converting the tosylate to an ester; and

301
22
300

(9) hydrolyzing the resulting ester to an acid.

3. A method of treating NIDDM, comprising:
administering an effective amount of a compound of
Formula I to a patient in need of such treatment.
4. A method of treating Syndrome X, comprising:
administering an effective amount of a compound of
Formula I to a patient in need of such treatment.
5. A method of treating cardiovascular disorders,
comprising: administering an effective amount of
a compound of Formula I to a patient in need of
such treatment.

5

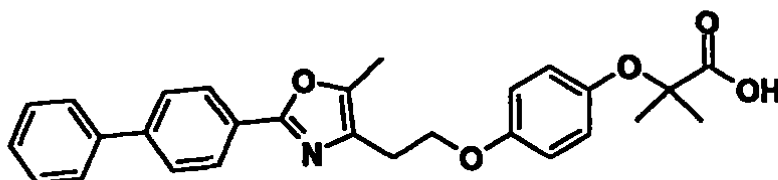
10

15

ABSTRACT

SUBSTITUTED OXAZIDE COMPOUND, ITS SYNTHESIS, AND USE

- 5 The present invention provides a compound having the structure of Formula I;

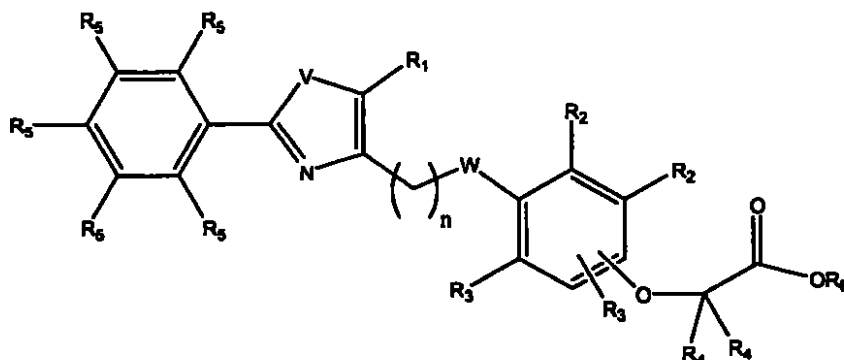


Formula I

- 10 a method of making this compound which comprises condensing a dione-monooxime with a halogen substituted aromatic aldehyde to generate an oxazole n-oxide, converting this sequentially to an alkyl chloride, nitrile, carboxylic acid, and alcohol, then converting the alcohol to a biphenyl oxazoleethanol by Suzuki coupling, and ultimately converting
- 15 the biphenyl oxazoleethanol to an oxazole tosylate and corresponding ester which is hydrolyzed to the acid and optionally made into a salt; and methods for treating NIDDM, Syndrome X, cardiovascular and endocrine disorders and the like.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



5

y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

n es 2, 3 ó 4;

V es O o S;

W es O, S o SO₂;

10

R₁ es H, un alquilo C1-C4, fenilo o trifluorometilo;

R₂ son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo, un cicloalquilo o, junto con el fenilo al que están unidos, forman naftilo ó 1,2,3,4-tetrahidronaftilo;

15

R₃ son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo o un cicloalquilo;

20

R₄ son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C4, un arilo o bencilo;

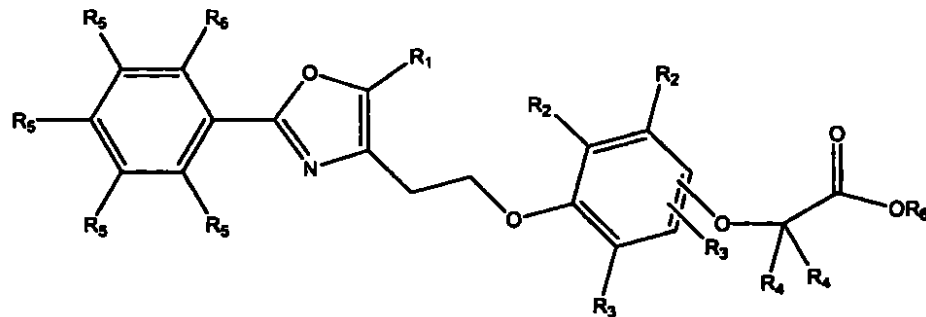
R₅ son cada uno, independientemente, H, un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo, siempre que al menos un R₅ sea un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido, y

25

R_6 es H, un alquilo C1-C4 o un aminoalquilo.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:

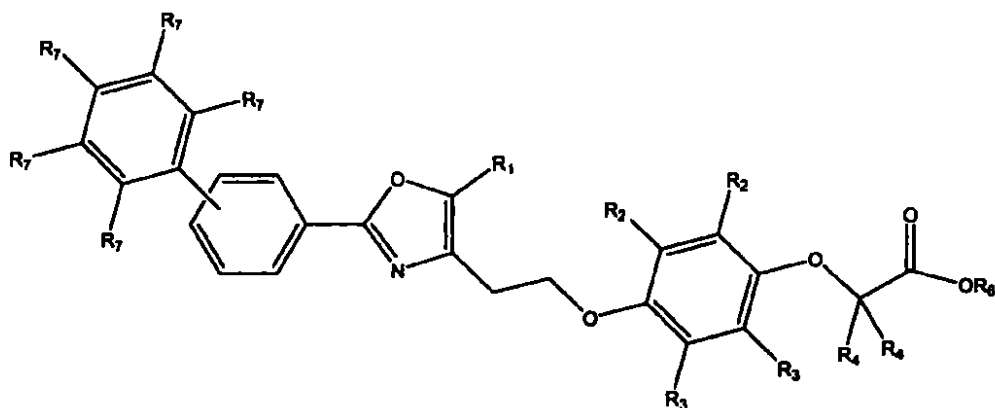
5



3. El compuesto de la Reivindicación 2, donde un R_5 es fenilo.

4. El compuesto de la Reivindicación 3, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:

10



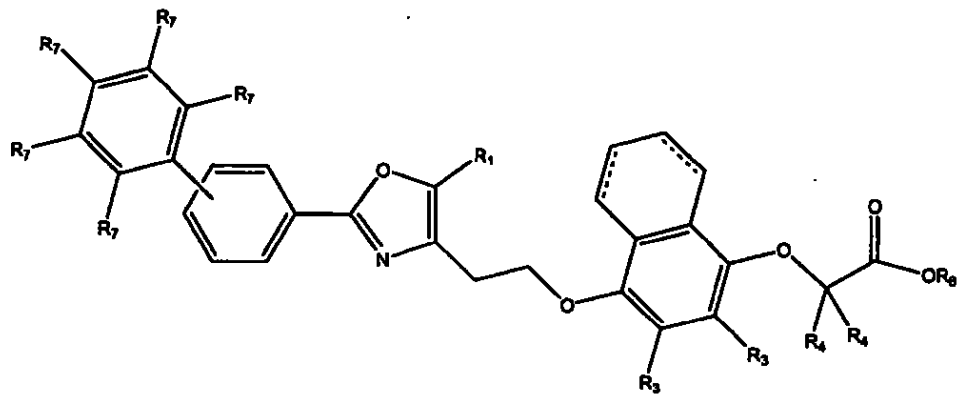
donde los R_7 son cada uno, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo, un alcoxi. C1-C6, C(O)OH, C(O)NHC(CH₃)₃, (CH₂)₂C(O)OH o CHO.

15

5. El compuesto de la Reivindicación 4, donde R_1 y cada R_4 son metilo.

6. El compuesto de la Reivindicación 4, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:

20



7. El compuesto de la Reivindicación 6, donde
el compuesto es seleccionado entre el grupo consistente
5 en:

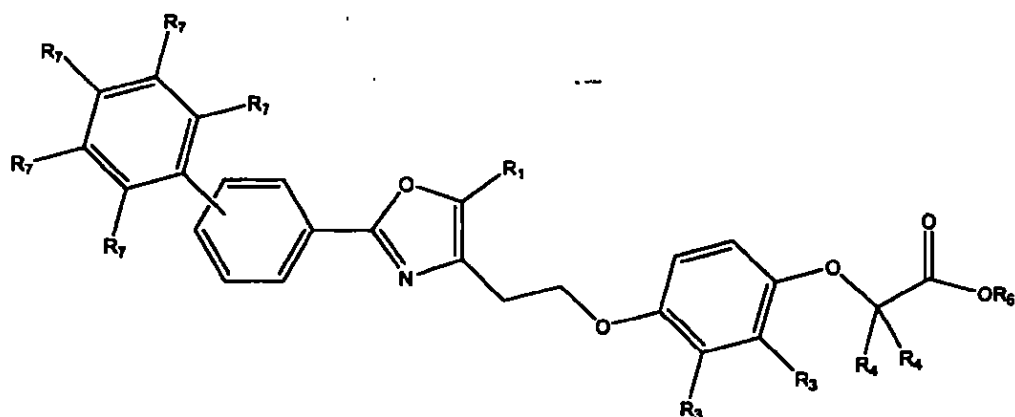
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-
4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-
4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi}-2-metil-
10 propiónico,

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-
4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi}-2-metil-
propiónico y

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-
15 4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico.

8. El compuesto de la Reivindicación 4, donde
el compuesto está representado por la siguiente fórmula
estructural:



9. El compuesto de la Reivindicación 8, donde R_1 y cada R_4 son metilo.

10. El compuesto de la Reivindicación 9, donde el compuesto es seleccionado entre el grupo consistente en:

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,

10 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etiloxi]-1-propilfenoxi}-2-metilpropiónico,

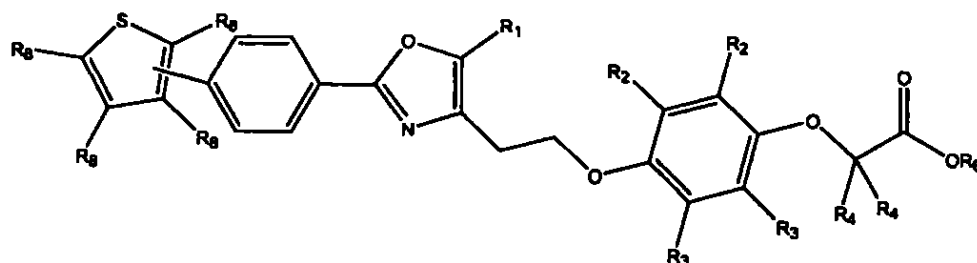
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-butilfenoxi}-2-metilpropiónico,

15 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-propilfenoxi}-2-metilpropiónico y

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico.

11. El compuesto de la Reivindicación 2, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:

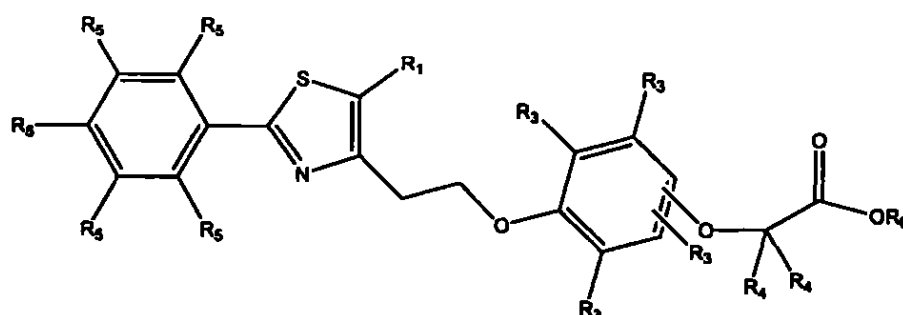


donde cada R₈ es, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo o un alcoxi C1-C6.

12. El compuesto de la Reivindicación 11,
5 donde R₁ y cada R₄ son metilo.

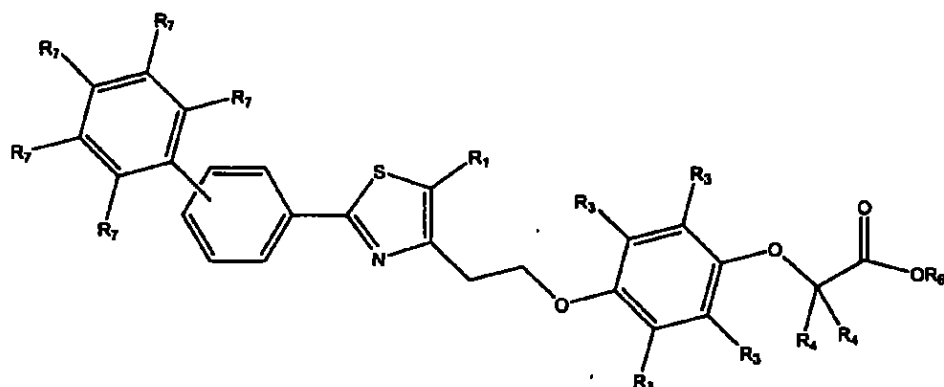
13. El compuesto de la Reivindicación 12,
donde el compuesto es ácido 2-(4-{2-[2-(4-tiofen-2-il-
fenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropióni-
co.

10 14. El compuesto de la Reivindicación 1, don-
de el compuesto está representado por la siguiente fórmu-
la estructural:



15 15. El compuesto de la Reivindicación 14,
donde R₅ es fenilo.

16. El compuesto de la Reivindicación 15,
donde el compuesto está representado por la siguiente
fórmula estructural:



donde cada R_7 es, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo, un alcoxi C1-C6, $C(O)OH$, $C(O)NHC(CH_3)_3$, $(CH_2)_2C(O)OH$ o CHO .

5 17. El compuesto de la Reivindicación 16, donde R_1 y cada R_4 son metilo.

18. Un compuesto seleccionado entre el grupo consistente en:

10 ácido 2-(4-{2-[2-(4'-fluorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,

 ácido 2-(4-{2-[2-(4'-formilbifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,

 ácido 3'-(4-{2-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenoxi]etil}-5-metiloxazol-2-il)bifenil-4-carboxílico,

15 ácido 2-[4-(2-{2-[4'-(2-carboxietil)bifenil-3-il]-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,

 ácido 2-(4-{2-[2-(3',5'-bistrifluorometilbifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,

20 ácido 2-(4-{2-[2-(2'-metoxibifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,

 ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(2'-metilbifenil-4-il)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico,

25 ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(2'-trifluorometilbifenil-4-il)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico,

 ácido 2-(4-{2-[2-(2'-fluorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,

- ácido 2-(4-{2-[2-(2',6'-difluorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,
- ácido 2-(4-{2-[2-(2',6'-diclorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,
- 5 ácido 2-(4-{2-[2-(4'-terc-butilcarbamoilbifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,
- ácido 2-[4-(2-{2-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,
- 10 nico,
- ácido 2-metil-2-[4-(2-{5-metil-2-[4-(1H-pirrol-2-il)fenil]oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico,
- ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(4-pirimidin-2-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico,
- 15 ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(4-piridin-5-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico,
- ácido 2-{3-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,
- ácido 2-{3-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,
- 20 4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,
- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- 25 ácido 2-(4-{2-[2-(4-tiofen-2-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,
- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- 30 4-il)etoxi]-2-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-butilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- 35 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-

- 4-il)etoxi]-3-ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico,
ácido 2-{2-bencil-4-[2-(2-bifenil-3-il-5-me-
tiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,
ácido 2-{2-bencil-4-[2-(2-bifenil-4-il-5-me-
5 tiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,
ácido 2-(4-{2-[2-(4-benzofur-2-ilfenil)-5-
metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,
ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-
4-il)etoxi]bifenil-2-iloxi}-2-metilpropiónico,
10 ácido 2-(4-{2-[2-(4'-trifluorometilbifenil-4-
il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,
ácido 2-{3-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-
4-il)etoxi]-4-butilfenoxi}-2-metilpropiónico,
ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-
15 4-il)etoxi]-2-butilfenoxi}-2-metilpropiónico,
ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-
4-il)etoxi]-2-butilfenoxi}-2-metilpropiónico,
ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-
4-il)etoxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico,
20 ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-
4-il)etoxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico,
ácido 2-(4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiltiazol-
4-il)etoxi]fenoxi)-2-metilpropiónico,
ácido 2-(4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiltiazol-
25 4-il)etoxi]fenoxi)-2-metilpropiónico,
ácido 2-(4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-
4-il)etilsulfanil]fenoxi)-2-metilpropiónico,
ácido 2-(4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-
4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi)-2-metilpropiónico,
30 ácido 2-(4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-
4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi)-2-metilpropiónico,
ácido 2-(4-[2-(2-bifenil-4-il-5-propiloxazol-
4-il)etoxi]fenoxi)-2-metilpropiónico,
ácido 2-(4-[2-(2-bifenil-4-il-5-feniloxazol-
35 4-il)etoxi]fenoxi)-2-metilpropiónico,

ácido 2-(4-[2-(2-bifenil-4-il-5-trifluorometiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi)-2-metilpropiónico,

ácido 2-(4-[2-[2-(4'-metoxibifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi]fenoxi)-2-metilpropiónico,

5 ácido 2-(4-[2-[2-(4-{5'-metiltiofen-2-il}fenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi]fenoxi)-2-metilpropiónico,

ácido 2-(4-[2-[2-(4-pirid-3-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi]fenoxi)-2-metilpropiónico,

10 ácido 2-(4-[2-[2-(4-pirid-4-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi]fenoxi)-2-metilpropiónico,

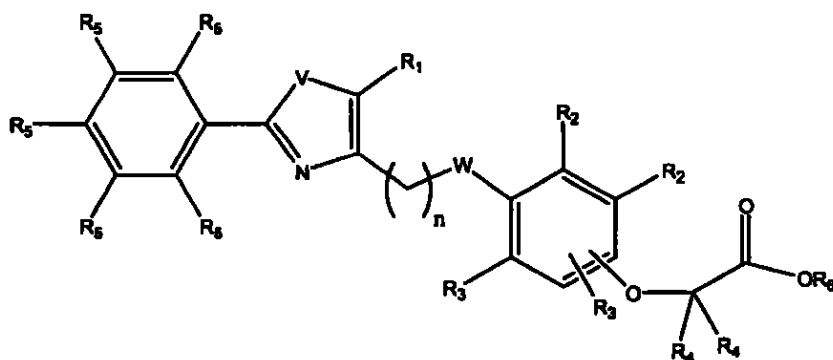
ácido 2-(4-[4-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etilsulfanildioxido]fenoxi)-2-metilpropiónico,

ácido 2-(4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etiloxi]-2-propilfenoxi)-2-metilpropiónico,

15 ácido 2-(4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etiloxi]-3-propilfenoxi)etanoico y

ácido 2-(4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etiloxi]-2-propilfenoxi)etanoico.

19. Una composición farmacéutica consistente
20 en un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



25 y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

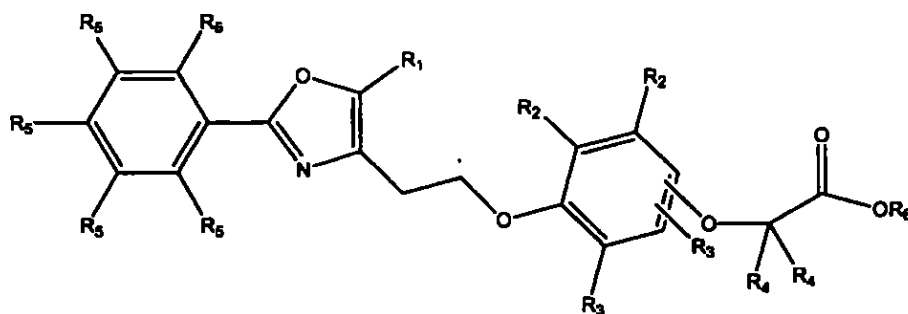
n es 2, 3 ó 4;

V es O o S;

W es O, S o SO₂;

- R_1 es H, un alquilo C1-C4, fenilo o trifluorometilo;
- 5 R_2 son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo, un cicloalquilo o, junto con el fenilo al que están unidos, forman naftilo ó 1,2,3,4-tetrahidronaftilo;
- 10 R_3 son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo o un cicloalquilo;
- 15 R_4 son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C4, un arilo o bencilo;
- 20 R_5 son cada uno, independientemente, H, un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo, siempre que al menos un R_5 sea un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido, y
- R_6 es H, un alquilo C1-C4 o un aminoalquilo.

20. La composición farmacéutica de la Reivindicación 19, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:

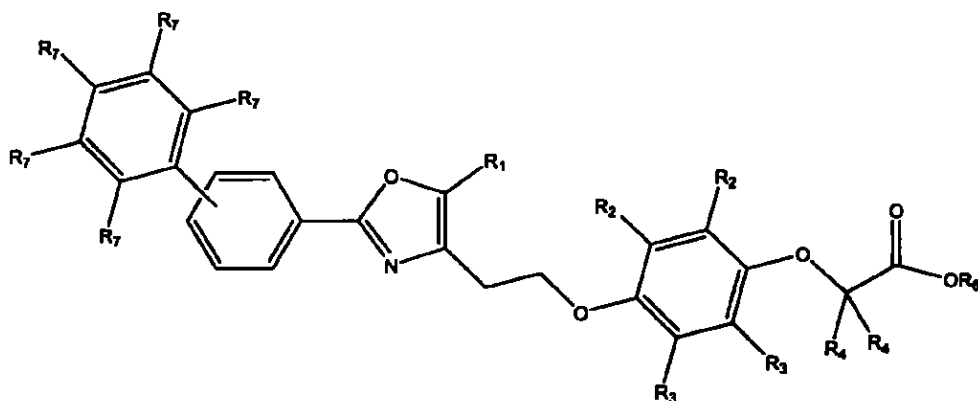


25

21. La composición farmacéutica de la Reivindicación 20, donde un R_5 es fenilo.

22. La composición farmacéutica de la Reivindicación 21, donde el compuesto está representado por la

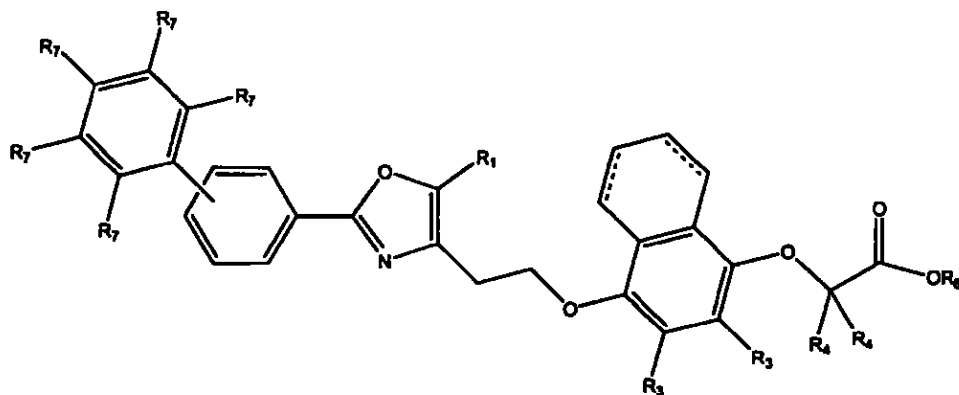
siguiente fórmula estructural:



donde los R_7 son cada uno, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo, un alcoxi C1-C6, $C(O)OH$, $C(O)NHC(CH_3)_3$, $(CH_2)_2C(O)OH$ o CHO .

23. La composición farmacéutica de la Reivindicación 22, donde R_1 y cada R_4 son metilo.

24. La composición farmacéutica de la Reivindicación 22, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



25. La composición farmacéutica de la Reivindicación 24, donde el compuesto es seleccionado entre el grupo consistente en:

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico,

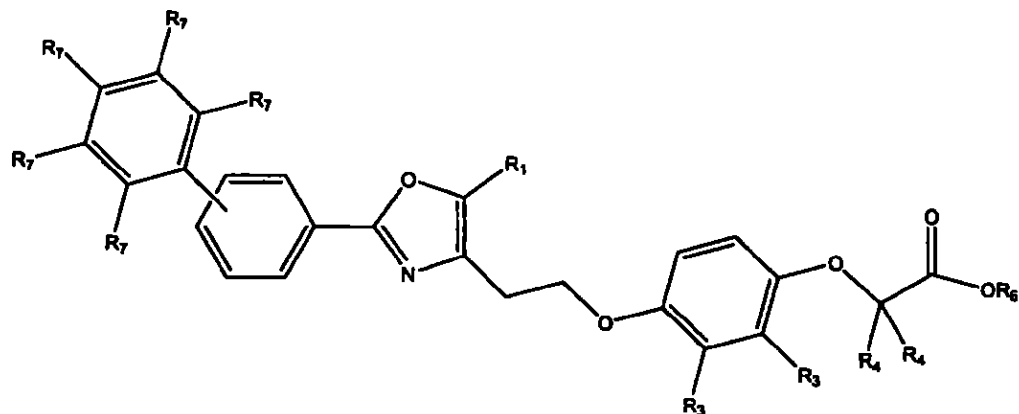
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-

4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico y

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico.

26. La composición farmacéutica de la Reivindicación 22, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



27. La composición farmacéutica de la Reivindicación 26, donde R₁ y cada R₄ son metilo.

28. La composición farmacéutica de la Reivindicación 27, donde el compuesto es seleccionado entre el grupo consistente en:

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etiloxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico,

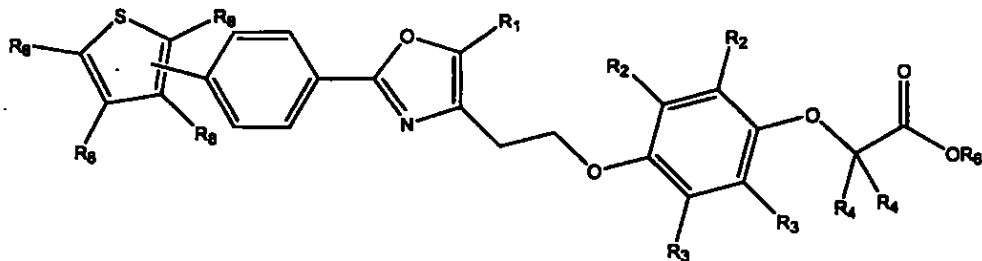
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-butilfenoxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-

4-il)etoxi]-3-propilfenoxi}-2-metilpropiónico y
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-
4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,

29. La composición farmacéutica de la Reivin-
dicación 20, donde el compuesto está representado por la
siguiente fórmula estructural:

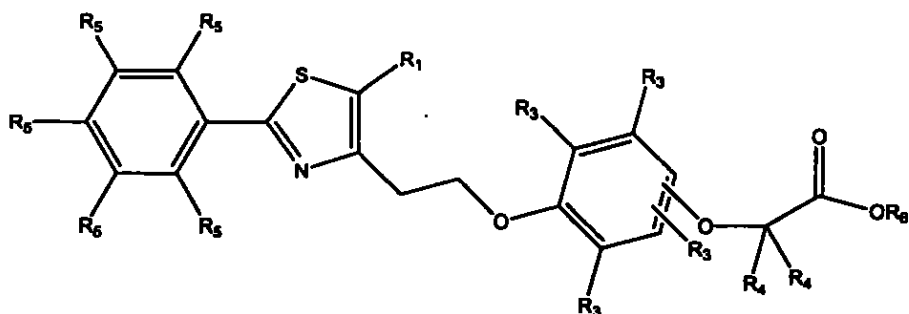


donde cada R₈ es, independientemente, H, halo, un alquilo
C1-C6, trifluorometilo o un alcoxi C1-C6.

30. La composición farmacéutica de la Reivin-
dicación 29, donde R₁ y cada R₄ son metilo.

31. La composición farmacéutica de la Reivin-
dicación 30, donde el compuesto es ácido 2-(4-{2-[2-(4-
tiofen-2-il-fenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-me-
tilpropiónico.

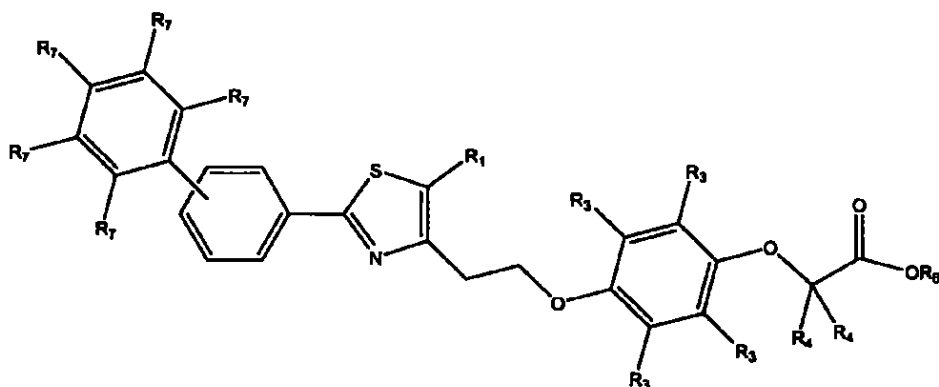
32. La composición farmacéutica de la Reivin-
dicación 19, donde el compuesto está representado por la
siguiente fórmula estructural:



33. La composición farmacéutica de la Reivin-
dicación 32, donde R₅ es fenilo.

34. La composición farmacéutica de la Reivin-

dicación 33, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



5 donde cada R₇ es, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo, un alcoxi C1-C6, C(O)OH, C(O)NHC(CH₃)₃, (CH₂)₂C(O)OH o CHO.

35. La composición farmacéutica de la Reivindicación 34, donde R₁ y cada R₄ son metilo.

10 36. Una composición farmacéutica seleccionada entre el grupo consistente en:

ácido 2-(4-{2-[2-(4'-fluorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,

15 ácido 2-(4-{2-[2-(4'-formilbifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,

ácido 3'-(4-{2-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenoxi]etil}-5-metiloxazol-2-il)bifenil-4-carboxílico,

ácido 2-[4-(2-{2-[4'-(2-carboxietil)bifenil-3-il]-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,

20 ácido 2-(4-{2-[2-(3',5'-bistrifluorometilbifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,

ácido 2-(4-{2-[2-(2'-metoxibifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,

25 ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(2'-metilbifenil-4-il)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico,

ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(2'-trifluorometilbifenil-4-il)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico,

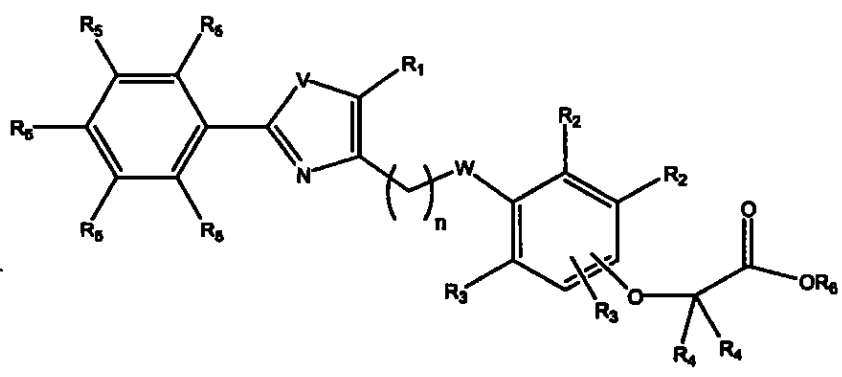
- ácido 2-(4-{2-[2-(2'-fluorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,
- ácido 2-(4-{2-[2-(2',6'-difluorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,
- 5 ácido 2-(4-{2-[2-(2',6'-diclorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,
- ácido 2-(4-{2-[2-(4'-terc-butilcarbamoilbifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,
- 10 ácido 2-[4-(2-{2-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,
- ácido 2-metil-2-[4-(2-{5-metil-2-[4-(1H-pirrol-2-il)fenil]oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico,
- 15 ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(4-pirimidin-2-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico,
- ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(4-pirimidin-5-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico,
- ácido 2-{3-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,
- 20 ácido 2-{3-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,
- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- 25 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- ácido 2-(4-{2-[2-(4-tiofen-2-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,
- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- 30 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-butilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- 35 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-

319 45
317

- 4-il)etoxi]-3-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico,
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-
4-il)etoxi]-3-ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico,
ácido 2-{2-bencil-4-[2-(2-bifenil-3-il-5-me-
5 tiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,
ácido 2-{2-bencil-4-[2-(2-bifenil-4-il-5-me-
tiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,
ácido 2-(4-{2-[2-(4-benzofur-2-ilfenil)-5-
metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,
10 ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-
4-il)etoxi]bifenil-2-iloxi}-2-metilpropiónico,
ácido 2-(4-{2-[2-(4'-trifluorometilbifenil-4-
il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,
ácido 2-{3-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-
15 4-il)etoxi]-4-butilfenoxi}-2-metilpropiónico,
ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-
4-il)etoxi]-2-butilfenoxi}-2-metilpropiónico,
ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-
4-il)etoxi]-2-butilfenoxi}-2-metilpropiónico,
20 ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-
4-il)etoxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico,
ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-
4-il)etoxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico,
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiltiazol-
25 4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiltiazol-
4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-
4-il)etilsulfanil]fenoxi}-2-metilpropiónico,
30 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-
4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico,
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-
4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico,
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-propiloxazol-
35 4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,

- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-feniloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-trifluorometiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,
5 ácido 2-(4-{2-[2-(4'-metoxibifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,
ácido 2-(4-{2-[2-(4-{5'-metiltiofen-2-il}fenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,
10 ácido 2-(4-{2-[2-(4-pirid-3-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,
ácido 2-(4-{2-[2-(4-pirid-4-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etilsulfanildioxido]fenoxi}-2-metilpropiónico,
15 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etiloxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico,
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etiloxi]-3-propilfenoxi}etanoico y
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etiloxi]-2-propilfenoxi}etanoico.
20

37. Un método de modulación de un receptor activado del proliferador de peroxisomas, consistente en la etapa de poner en contacto el receptor con al menos un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:
25



y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

n es 2, 3 ó 4;

V es O o S;

W es O, S o SO₂;

5 R₁ es H, un alquilo C1-C4, fenilo o trifluorometilo;

10 R₂ son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo, un cicloalquilo o, junto con el fenilo al que están unidos, forman naftilo ó 1,2,3,4-tetrahidronaftilo;

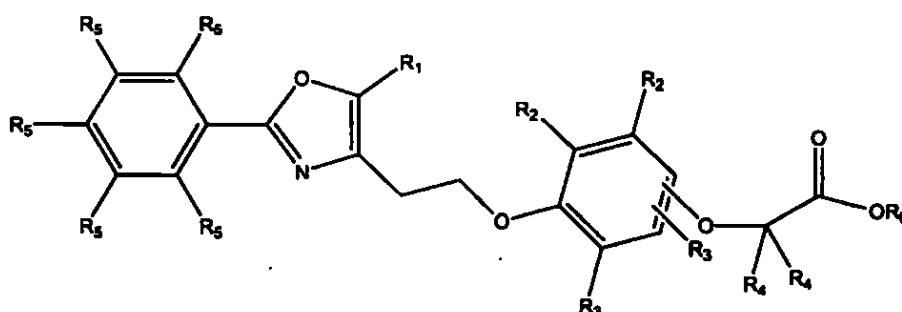
15 R₃ son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo o un cicloalquilo;

R₄ son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C4, un arilo o bencilo;

20 R₅ son cada uno, independientemente, H, un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo, siempre que al menos un R₅ sea un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido, y

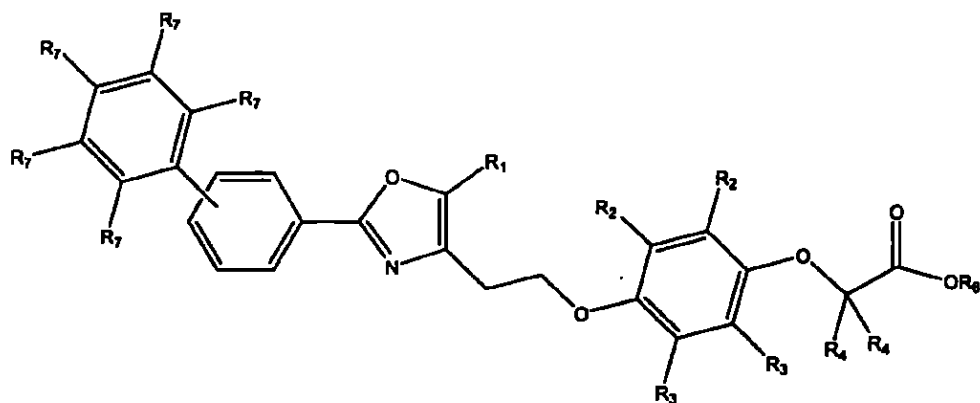
R₆ es H, un alquilo C1-C4 o un aminoalquilo.

25 38. El método de la Reivindicación 37, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



39. El método de la Reivindicación 38, donde

el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



5 donde los R_7 son cada uno, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo, un alcoxi C1-C6, C(O)OH, C(O)NHC(CH₃)₃, (CH₂)₂C(O)OH o CHO.

40. El método de la Reivindicación 39, donde el compuesto es seleccionado entre el grupo consistente
10 en:

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etiloxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico,

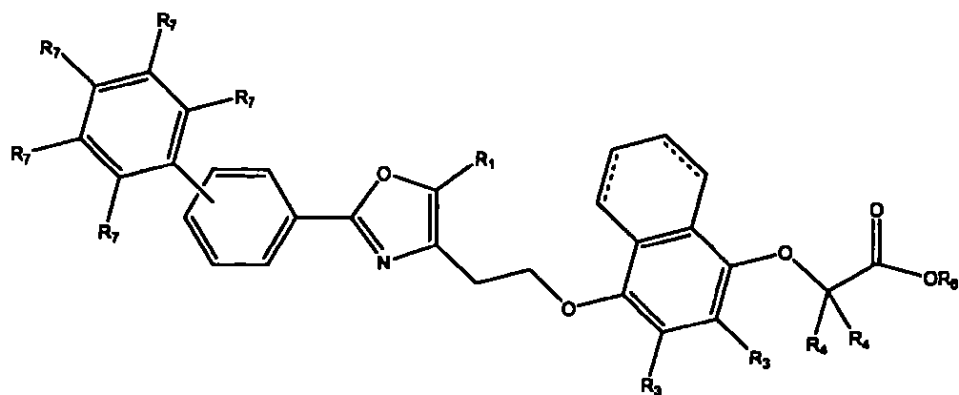
15 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-butilfenoxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-propilfenoxi}-2-metilpropiónico y
20

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico.

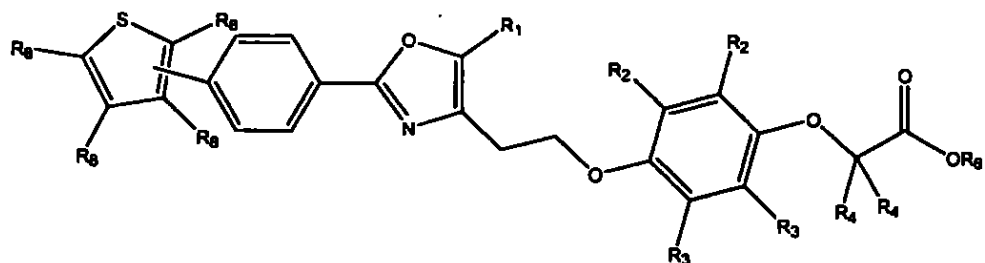
41. El método de la Reivindicación 39, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula
25 estructural:



42. El método de la Reivindicación 41, donde el compuesto es seleccionado entre el grupo consistente en:

- 5 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico,
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico,
- 10 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico y
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico.

15 43. El método de la Reivindicación 38, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



20 donde cada R₈ es, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo o un alcoxi C1-C6.

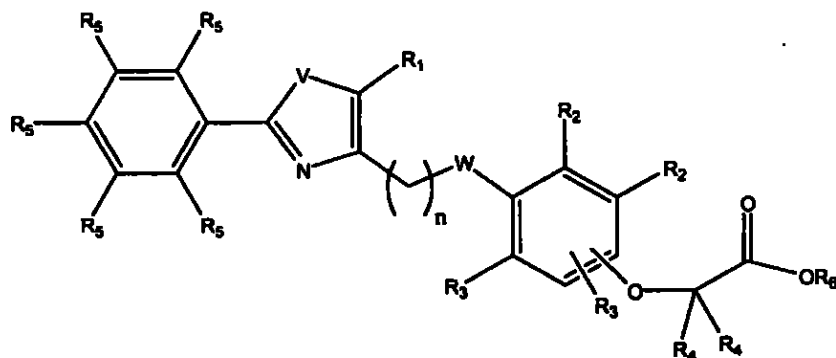
44. El método de la Reivindicación 43, donde

el compuesto es ácido 2-(4-{2-[2-(4-tiofen-2-il-fenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico.

45. El método de la Reivindicación 37, donde el receptor activado del proliferador de peroxisomas es un receptor α .

46. El método de la Reivindicación 37, donde el receptor activado del proliferador de peroxisomas es un receptor γ .

47. Un método de tratamiento o prevención de la diabetes mellitus en un paciente, consistente en la etapa de administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



15 y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, donde:

n es 2, 3 ó 4;

V es O o S;

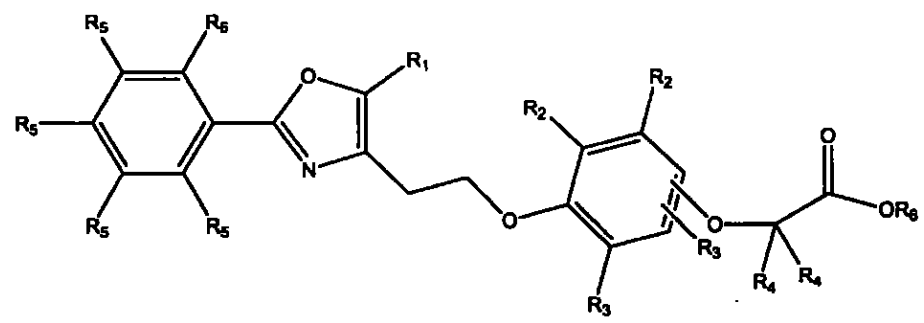
20 W es O, S o SO₂;

R₁ es H, un alquilo C1-C4, fenilo o trifluorometilo;

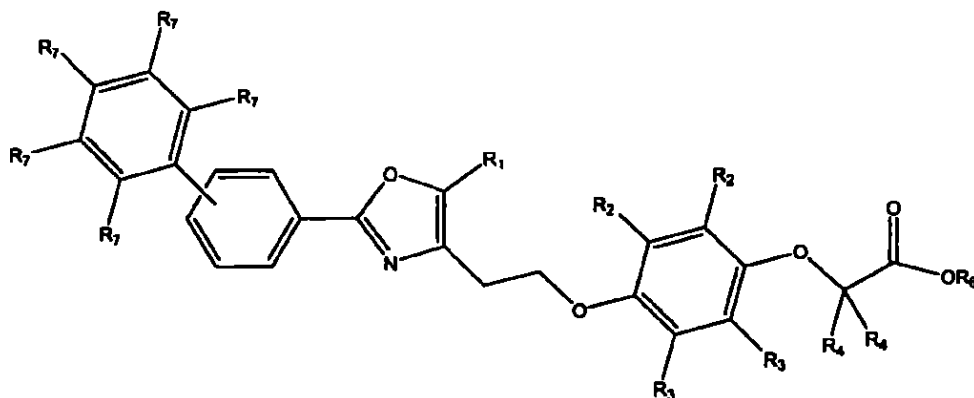
25 R₂ son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo, un cicloalquilo o, junto con el fenilo al que están unidos, forman naftilo ó 1,2,3,4-tetrahidronaftilo;

R₃ son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo o un cicloalquilo;
 5 R₄ son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C4, un arilo o bencilo;
 R₅ son cada uno, independientemente, H, un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo, siempre que al menos un R₅ sea un
 10 arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido, y
 R₆ es H, un alquilo C1-C4 o un aminoalquilo.

48. El método de la Reivindicación 47, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula
 15 estructural:



49. El método de la Reivindicación 48, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula
 20 estructural:



donde los R_7 son cada uno, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo, un alcoxi C1-C6, $C(O)OH$, $C(O)NHC(CH_3)_3$, $(CH_2)_2C(O)OH$ o CHO .

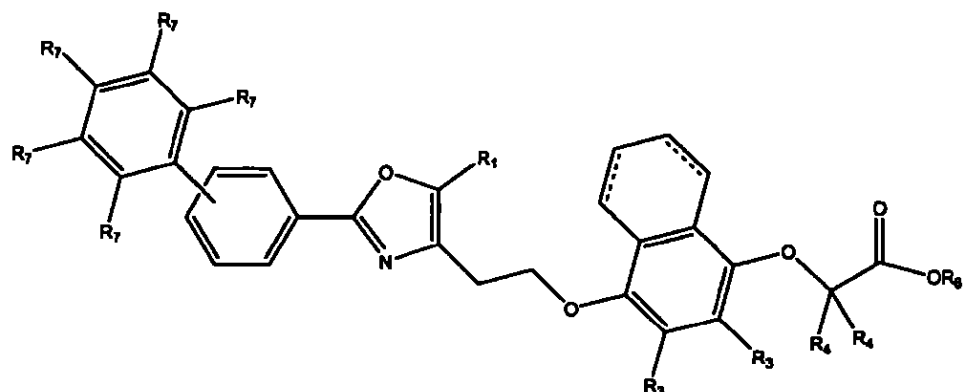
5 50. El método de la Reivindicación 49, donde el compuesto es seleccionado entre el grupo consistente en:

- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,
- 10 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etiloxi]-1-propilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-butilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- 15 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-propilfenoxi}-2-metilpropiónico y
- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico.

20 51. El método de la Reivindicación 49, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:

329

48
325



52. El método de la Reivindicación 51, donde el compuesto es seleccionado entre el grupo consistente en:

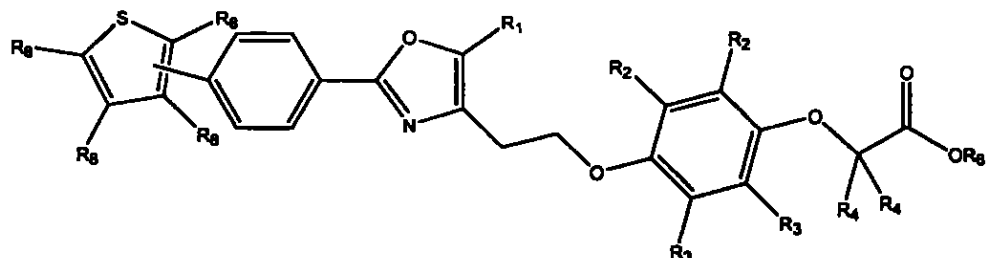
5 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico,

10 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico y

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico.

15 53. El método de la Reivindicación 48, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



20 donde cada R8 es, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo o un alcoxi C1-C6.

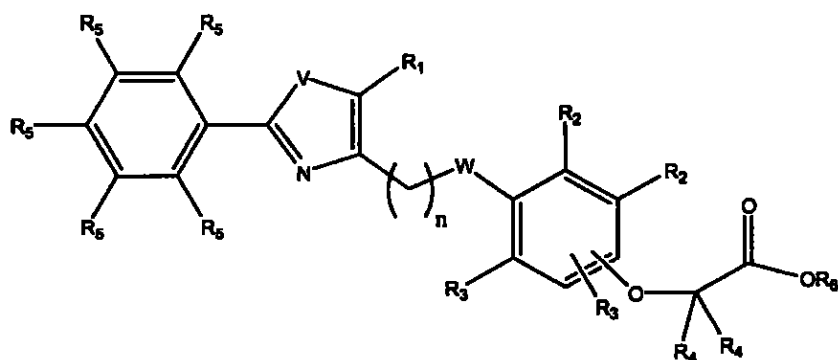
54. El método de la Reivindicación 53, donde

el compuesto es ácido 2-(4-{2-[2-(4-tiofen-2-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico.

55. El método de la Reivindicación 47, donde el compuesto reduce los niveles de glucosa en sangre.

5 56. Un método de tratamiento o prevención de la enfermedad cardiovascular en un paciente, consistente en la etapa de administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:

10

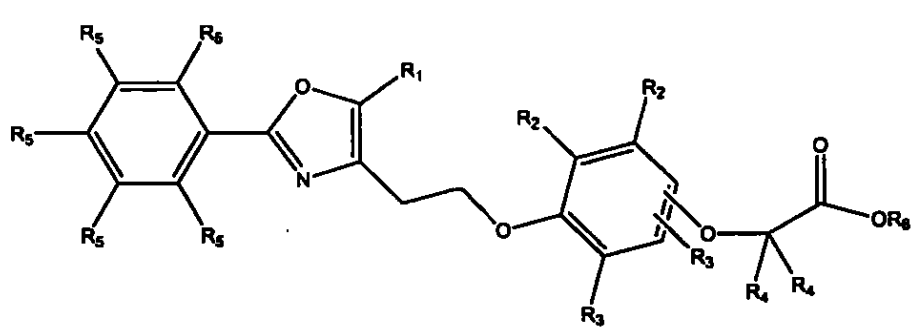


y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, donde:

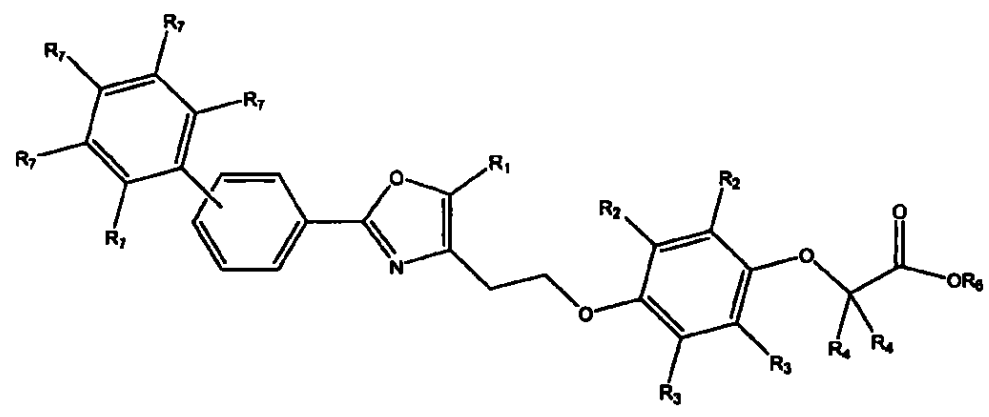
- 15 n es 2, 3 ó 4;
V es O o S;
W es O, S o SO₂;
R₁ es H, un alquilo C1-C4, fenilo o trifluorometilo;
20 R₂ son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo, un cicloalquilo o, junto con el fenilo al que están unidos, forman naftilo ó 1,2,3,4-tetrahidronaftilo;
25 R₃ son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo o un cicloalquilo;

R₄ son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C4, un arilo o bencilo;
R₅ son cada uno, independientemente, H, un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo, siempre que al menos un R₅ sea un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido, y
R₆ es H, un alquilo C1-C4 o un aminoalquilo.

57. El método de la Reivindicación 56, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



58. El método de la Reivindicación 57, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:

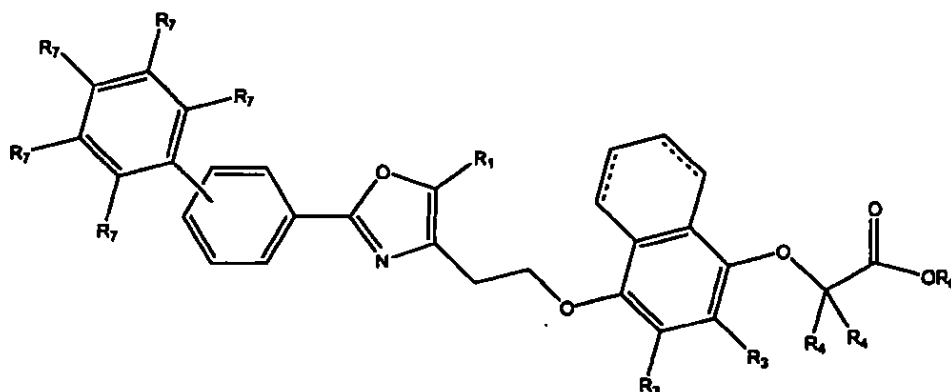


donde los R₇ son cada uno, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo, un alcoxi C1-C6, C(O)OH, C(O)NHC(CH₃)₃, (CH₂)₂C(O)OH o CHO.

59. El método de la Reivindicación 58, donde el compuesto es seleccionado entre el grupo consistente en:

- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,
 5 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etiloxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico,
 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico,
 10 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-butilfenoxi}-2-metilpropiónico,
 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-propilfenoxi}-2-metilpropiónico y
 15 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico.

60. El método de la Reivindicación 58, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



20

61. El método de la Reivindicación 60, donde el compuesto es seleccionado entre el grupo consistente en:

- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico,
 25 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi}-2-metil-

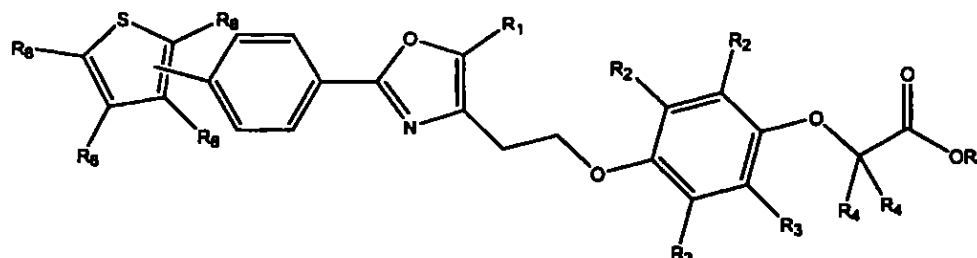
propiónico,

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico y

5 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico.

62. El método de la Reivindicación 57, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:

10



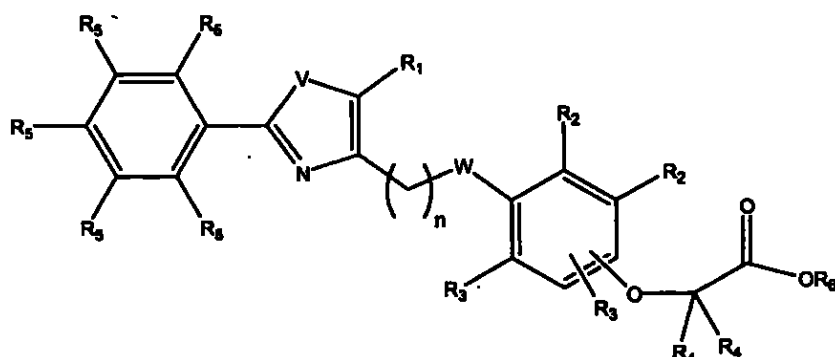
donde cada R₈ es, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo o un alcoxi C1-C6.

63. El método de la Reivindicación 62, donde
15 el compuesto es ácido 2-(4-{2-[2-(4-tiofen-2-il-fenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico.

64. El método de la Reivindicación 56, donde el compuesto reduce los triglicéridos en el paciente.

65. El método de la Reivindicación 56, donde
20 el compuesto aumenta las lipoproteínas de alta densidad en un paciente.

66. Un método de tratamiento o prevención del Síndrome X en un paciente, consistente en la etapa de administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto representado por la si-
25 guiente fórmula estructural:

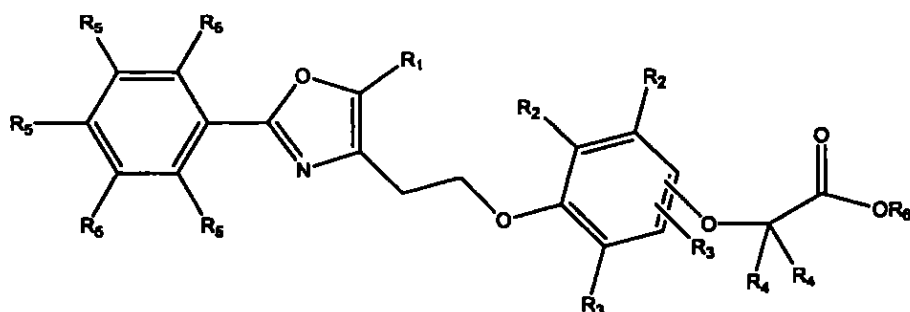


y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, donde:

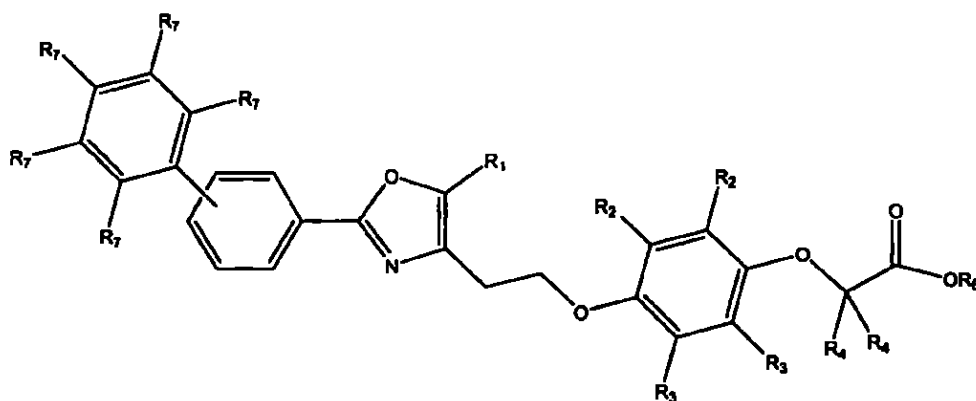
- 5 n es 2, 3 ó 4;
 V es O o S;
 W es O, S o SO₂;
 R₁ es H, un alquilo C1-C4, fenilo o trifluorometilo;
10 R₂ son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo, un cicloalquilo o, junto con el fenilo al que están unidos, forman naftilo ó 1,2,3,4-tetrahidronaftilo;
15 R₃ son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo o un cicloalquilo;
20 R₄ son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C4, un arilo o bencilo;
 R₅ son cada uno, independientemente, H, un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo, siempre que al menos un R₅ sea un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido, y
25 R₆ es H, un alquilo C1-C4 o un aminoalquilo.

67. El método de la Reivindicación 66, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula

estructural:



68. El método de la Reivindicación 67, donde
5 el compuesto está representado por la siguiente fórmula
estructural:



donde los R₇ son cada uno, independientemente, H, halo,
10 un alquilo C₁-C₆, trifluorometilo, un alcoxi C₁-C₆,
C(O)OH, C(O)NHC(CH₃)₃, (CH₂)₂C(O)OH o CHO.

69. El método de la Reivindicación 68, donde
el compuesto es seleccionado entre el grupo consistente
en:

15 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-
4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-
4-il)etiloxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico,

20 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-
4-il)etoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico,

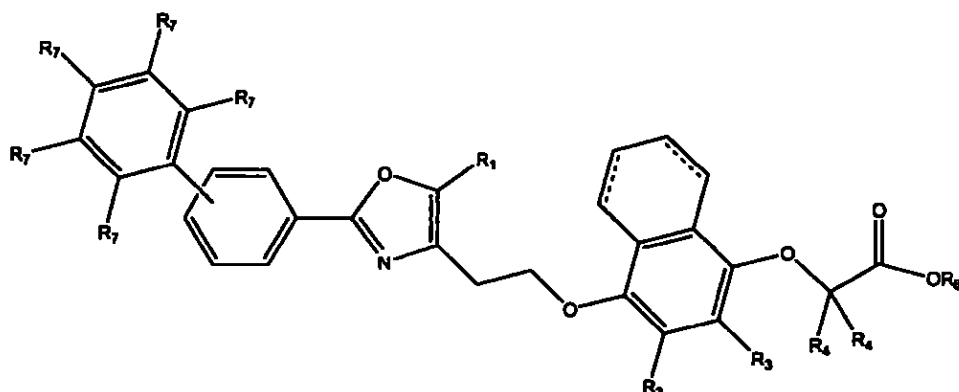
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-

4-il)etoxi]-3-butylfenoxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-propilfenoxi}-2-metilpropiónico y

5 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico.

70. El método de la Reivindicación 68, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



10

71. El método de la Reivindicación 70, donde el compuesto es seleccionado entre el grupo consistente en:

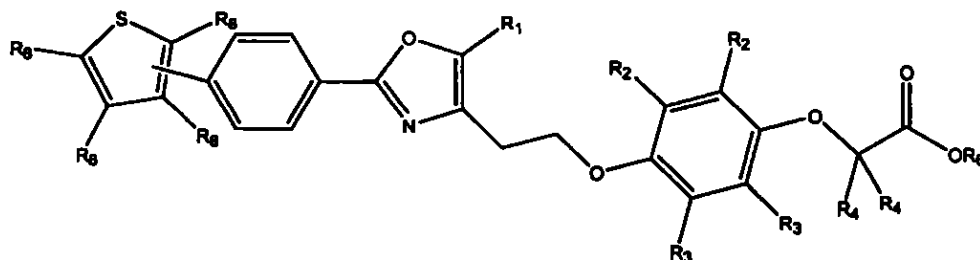
15 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico,

20 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico y

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico.

25 72. El método de la Reivindicación 67, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



donde cada R₈ es, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo o un alcoxi C1-C6.

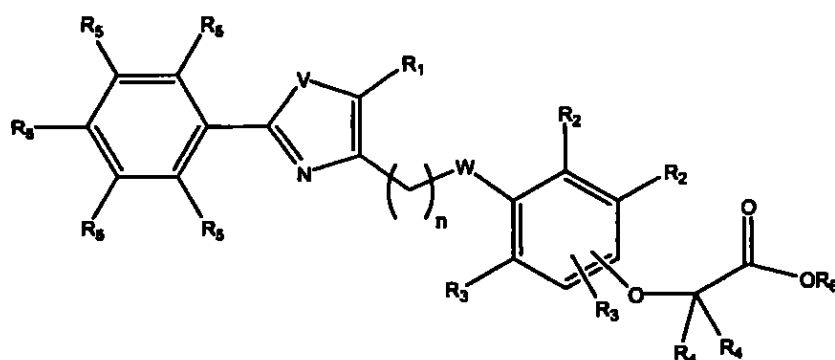
73. El método de la Reivindicación 72, donde
5 el compuesto es ácido 2-(4-{2-[2-(4-tiofen-2-il-fenil)-5-
metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico.

74. El método de la Reivindicación 66, donde el compuesto reduce la glucosa en sangre.

75. El método de la Reivindicación 66, donde
10 el compuesto reduce la concentración sérica de triglicé-
ridos en el mamífero.

76. El método de la Reivindicación 66, donde el compuesto aumenta la concentración de lipoproteínas de alta densidad en un mamífero.

15 77. Un compuesto para uso en terapia para un trastorno modulado por un receptor activado del proliferador de peroxisomas, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, donde:

n es 2, 3 ó 4;

V es O o S;

W es O, S o SO₂;

R₁ es H, un alquilo C1-C4, fenilo o trifluorometilo;

5 R₂ son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo, un cicloalquilo o, junto con el fenilo al que están unidos, forman naftilo ó 1,2,3,4-tetrahidronaftilo;

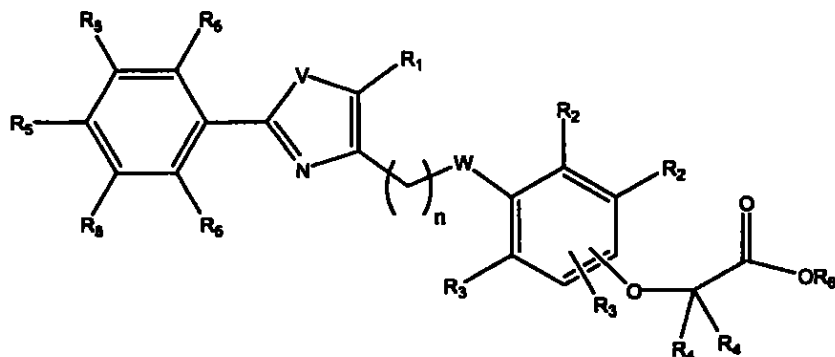
10 R₃ son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo o un cicloalquilo;

15 R₄ son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C4, un arilo o bencilo;

R₅ son cada uno, independientemente, H, un arilo substituido o no substituido o un heteroarilo, siempre que al menos un R₅ sea un arilo substituido o no substituido o un heteroarilo substituido o no substituido, y

20 R₆ es H, un alquilo C1-C4 o un aminoalquilo.

78. Uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición
25 modulada por un receptor activado del proliferador de peroxisomas, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:

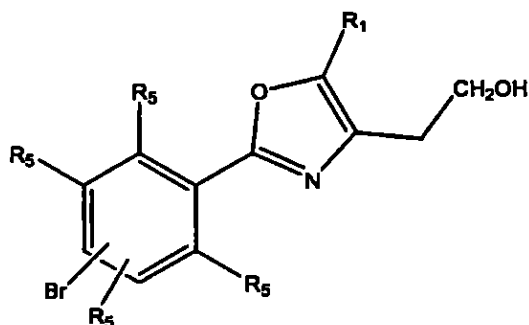


y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, donde:

- 5 n es 2, 3 ó 4;
 V es O o S;
 W es O, S o SO₂;
 R₁ es H, un alquilo C1-C4, fenilo o trifluorometilo;
 10 R₂ son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo, un cicloalquilo o, junto con el fenilo al que están unidos, forman naftilo ó 1,2,3,4-tetrahidronaftilo;
 15 R₃ son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo o un cicloalquilo;
 R₄ son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C4, un arilo o bencilo;
 20 R₅ son cada uno, independientemente, H, un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo, siempre que al menos un R₅ sea un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido, y
 25 R₆ es H, un alquilo C1-C4 o un aminoalquilo.

79. Un método de preparación de un 2-(bromofenil)-4-(2-hidroxietil)oxazol 5-sustituido repre-

sentado por la siguiente fórmula estructural:

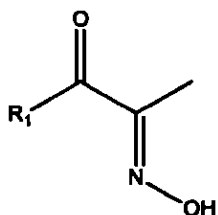


donde:

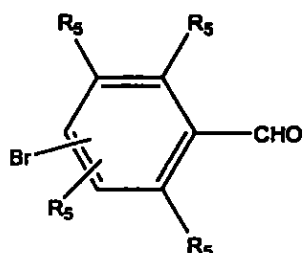
5 R_1 es H, un alquilo C1-C4, fenilo o trifluorometilo;

R_5 son cada uno, independientemente, H, un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo, consistente en las etapas de:

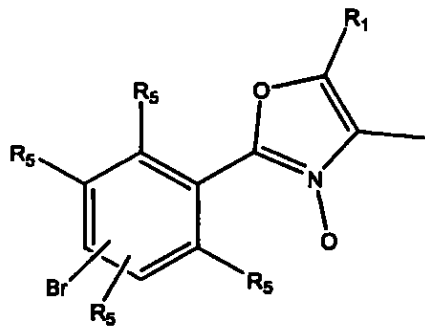
10 a) condensar una dionamonooxima representada por la siguiente fórmula estructural:



15 con un bromobenzaldehído representado por la siguiente fórmula:



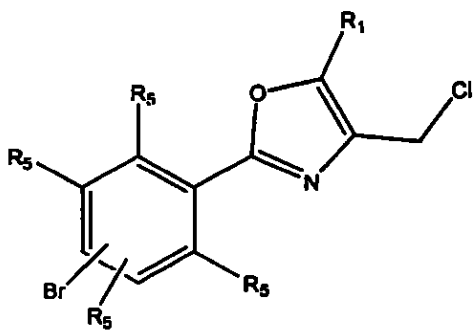
en presencia de un ácido, para formar un n-
óxido de oxazol representado por la siguiente
fórmula estructural:



5

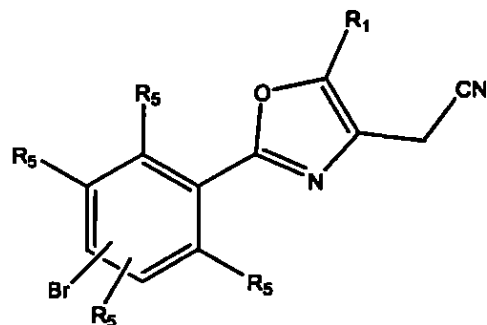
b) tratar en n-óxido de oxazol con oxicloruro de
fósforo para formar un 2-(bromofenil)-4-
clorometiloxazol 5-substituido representado
por la siguiente fórmula estructural:

10

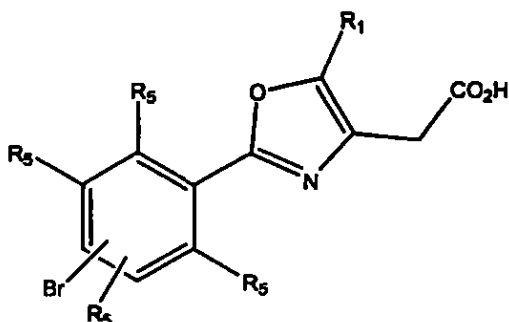


c) tratar el 2-(bromofenil)-4-clorometiloxazol
5-substituido con una sal cianuro y una sal
yoduro para formar 2-(bromofenil)-4-ciano-
metiloxazol 5-substituido, representado por
la siguiente fórmula estructural:

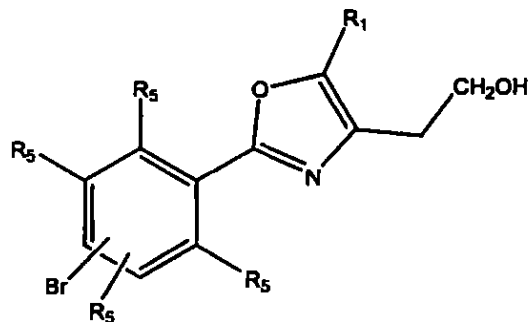
15



- 5 d) y
tratar el 2-(bromofenil)-4-cianometiloxazol
5-substituido con un hidróxido de metal alcalino para formar 2-(bromofenil)-4-carboximetiloxazol 5-substituido, representado por la siguiente fórmula estructural:

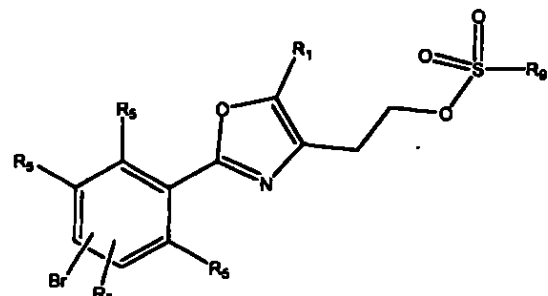


- 10 e)
tratar el 2-(bromofenil)-4-carboximetiloxazol
5-substituido con un complejo de boro-
tetrahidrofurano para formar un 2-
(bromofenil)-4-(2-hidroxietil)oxazol 5-
substituido representado por la siguiente
15 fórmula estructural:



80. El método de la Reivindicación 79, que incluye las etapas de:

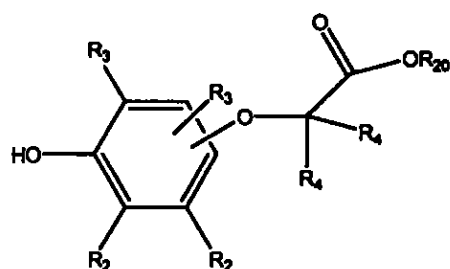
- 5 a) tratar el 2-(bromofenil)-4-(2-hidroxietyl)-oxazol 5-substituido con un haluro de sulfo-
nilo o un anhídrido sulfonílico en presencia
de una base para formar un éster 2-
(bromofeniloxazol-5-substituido-4-il)etilsul-
fonílico representado por la siguiente fórmu-
10 la estructural:



donde R9 es metilo o tolilo;

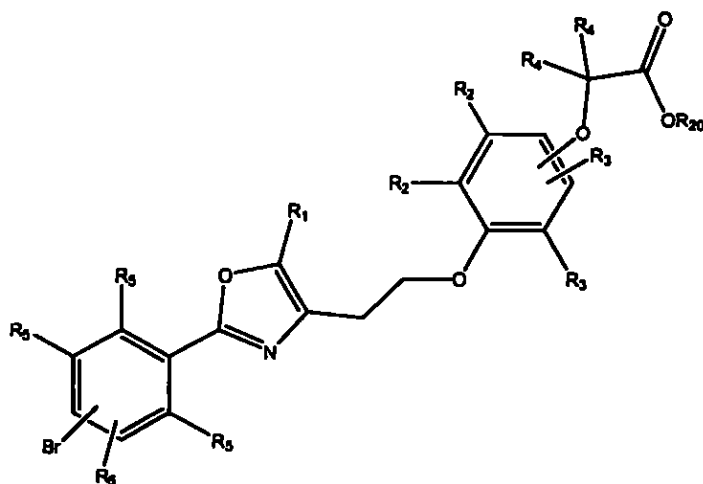
- 15 b) hacer reaccionar el éster 2-(bromofeniloxa-
zol-5-substituido-4-il)etilsulfonílico con un
compuesto representado por la siguiente fór-
mula estructural:

342

63
340

5

en presencia de carbonato de cesio, para formar un éster del ácido 2-(3-{2-[2-(bromofenil)oxazol-5-substituido-4-il]etoxi}-2-fenoxi)etanoico, formando así un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



10

donde:

15

cada R_2 es independientemente H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo, un cicloalquilo o, junto con el fenilo al que están unidos, forman naftilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo;

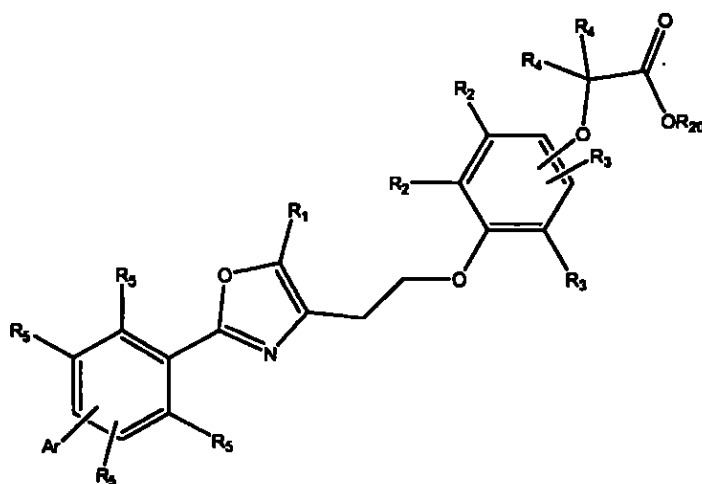
cada R_3 es independientemente H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo o un

cicloalquilo;

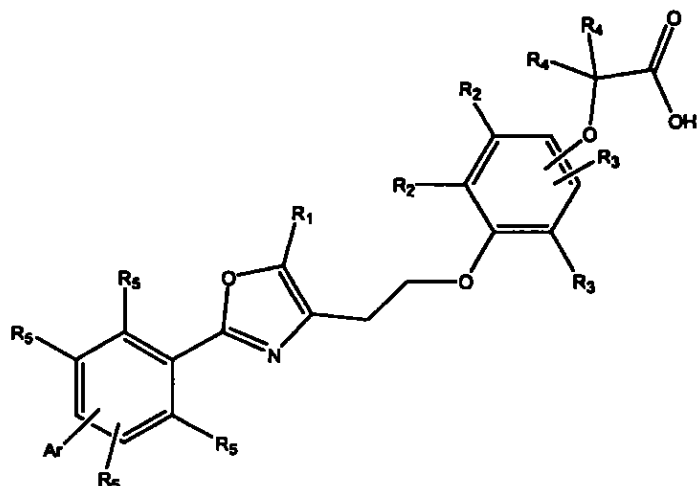
cada R_4 es independientemente H, un alquilo C1-C4, un arilo o bencilo, y

R_{20} es un alquilo C1-C4; y

- 5 c) tratar el éster del ácido 2-{3-[2-(2-bromofeniloxazol-5-substituido-4-il)etoxi]-2-fenoxi}etanoico con un ácido arilborónico en presencia de trifenilfosfina, acetato de paladio y carbonato de sodio, para formar un éster del ácido 2-{3-[2-(2-arilfeniloxazol-5-substituido-4-il)etoxi]-2-fenoxi}etanoico representado por la siguiente fórmula estructural:
- 10

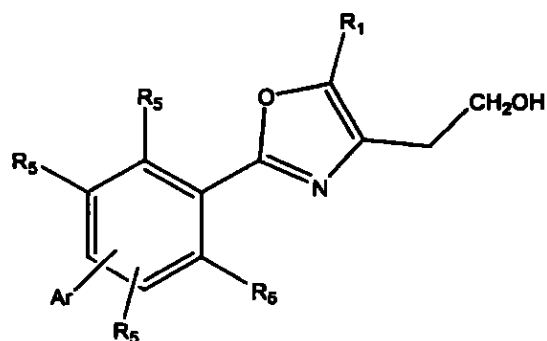


- 15 81. El método de la Reivindicación 80, que además incluye la etapa de tratar el éster del ácido 2-{3-[2-(2-arilfeniloxazol-5-substituido-4-il)etoxi]-2-fenoxi}etanoico con un hidróxido de metal alcalino para formar un ácido 2-{3-[2-(2-arilfeniloxazol-5-substituido-4-il)etoxi]-2-fenoxi}etanoico representado por la si-
- 20 guiente fórmula estructural:



82. El método de la Reivindicación 79, que incluye las etapas de:

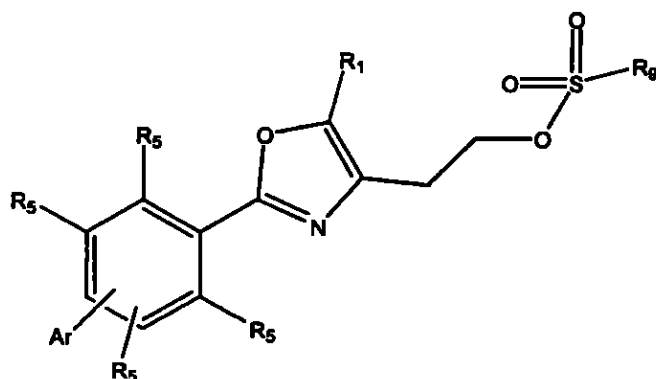
- a) 5 tratar el 2-(bromofenil)-4-(2-hidroxietil)-oxazol 5-substituido con un ácido arilborónico en presencia de trifenilfosfina, acetato de paladio y carbonato de sodio, para formar un 2-(arilfenil)-4-(2-hidroxietil)oxazol 5-substituido representado por la siguiente fórmula estructural:
- 10



- b) 15 tratar el 2-(arilfenil)-4-(2-hidroxietil)oxazol 5-substituido con un haluro de sulfonilo en presencia de una base para formar un éster 2-(arilfeniloxazol-5-substituido-4-il)etilsulfonílico representado por la si-

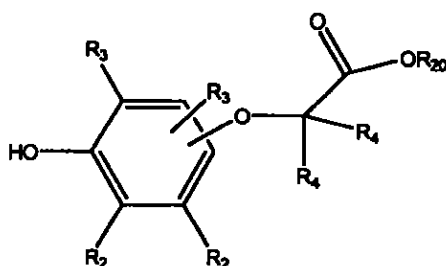
345
66
343

guiente fórmula estructural:



5 c)

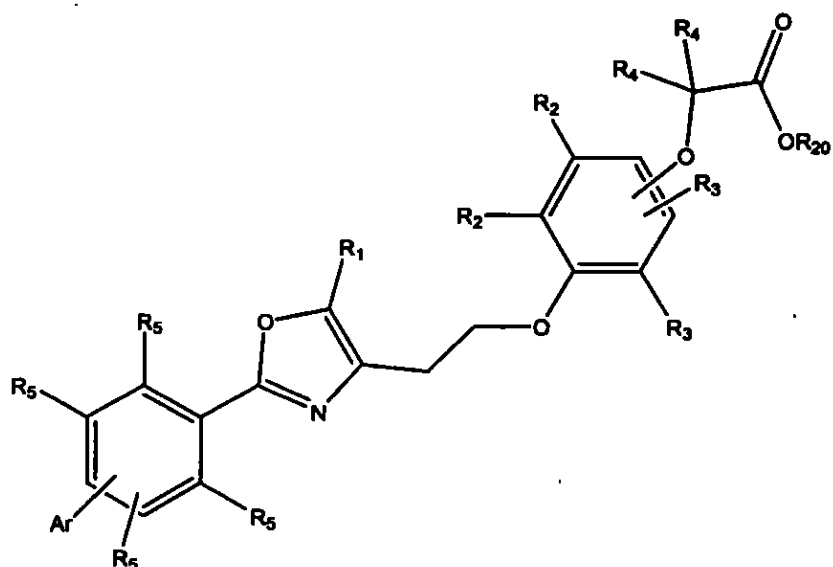
donde R₉ es metilo o toliilo;
hacer reaccionar el éster 2-(arilfeniloxazol-5-substituido-4-il)etilsulfonílico con un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



10

en presencia de carbonato de cesio, para formar un éster del ácido 2-{3-[2-(2-arilfeniloxazol-5-substituido-4-il)etoxi]-2-fenoxi}etanoico representado por la siguiente fórmula estructural:

15



donde:

5 R_2 son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo, un cicloalquilo o, junto con el fenilo al que están unidos, forman naftilo ó 1,2,3,4-tetrahidronaftilo;

10 R_3 son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo o un cicloalquilo;

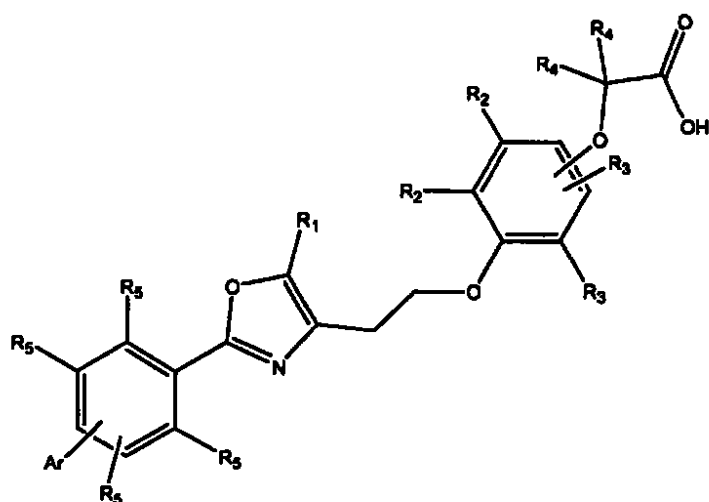
15 R_4 son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C4, un arilo o bencilo, y

R_7 es un alquilo C1-C4.

83. El método de la Reivindicación 82, que además incluye la etapa de tratar el éster del ácido 2-{3-[2-(2-arilfeniloxazol-5-substituido-4-il)etoxi]-2-fenoxi}etanoico con un hidróxido de metal alcalino para
20 formar un ácido 2-{3-[2-(2-arilfeniloxazol-5-substituido-4-il)etoxi]-2-fenoxi}etanoico representado por la siguiente fórmula estructural:

347

68
345



84. Todos los métodos aquí descritos de preparación de los compuestos representados por la Fórmula Estructural I.