



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE PATENTES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00063829 00000000 Folios: 274
Fecha (AMD): 2000-08-25 16:31:10
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social, T 1.- **ELI LILLY AND COMPANY**
2.- **LIGAND PHARMACEUTICALS INCORPORATED**
No. de Identificación
Representante Legal (Persona Jurídica)
País de Domicilio **ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**
Departamento o Estado **1- INDIANA: 2- DELAWARE**
Dirección **1- Lilly Corporate Center Indianapolis 46285, Indiana.**
2- 10275 Science Center Drive San Diego, California 92121.
Ciudad Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre **HUMBERTO RUBIO CANACHO**
Dirección y Domicilio **Cra. 7 No. 74 - 64 Oficina 506**
Ciudad **Santafé de Bogotá, D.C.** Teléfono **3132408**

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es) **1- Dan A. BROOKS; Christopher J. BROOKS; Anthony J. SHEER; Samuel J. DOMINIANI; Alan M. WERSHINSKY; Lynn S. GOSSET; Donald P. MATTHEWS**
David A. HWY; 2- Robert J. ADECKY; Pierre-Yves MICHELIS; John S. THOMAS.
Identificación
Dirección **ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**
Ciudad Teléfono

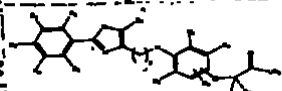
DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención **"MODULADORES DE LOS RECEPTORES ACTIVADOS DEL PROLIFERADOR DE PEROXISOMAS"**
PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒
CONVENCION DE PARIS ART. 4o.
(33) País **ESTADOS UNIDOS DE AMERICA** (32) Fecha **AGOSTO 27 de 1.999** (31) No. Solicitud **USSN: 60/151,162**
Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a compuestos representados por la fórmula estructural I y sus sales, solvatos e hidratos farmacológicamente aceptables y a métodos de preparación, métodos de utilización y composiciones farmacológicas que tienen compuestos representados por la fórmula estructural I y sus sales, solvatos e hidratos farmacológicamente aceptables:



En la fórmula Estructural I, n es 2, 3 ó 4. V es O o S. W es O,

S o SO₂. R₁ es H, un alquilo C1-O4, fenilo o trifluorometilo. R₂ son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-O5, un aril-alquilo C1-O5, un cicloalquil-alquilo C1-O4, 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-O5, un aril-alquilo C1-O5 un cicloalquil-alquilo C1-O4, un arilo o un cicloalquilo. R₄ son cada uno, independientemente, H un alquilo C1-O4, 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.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC | ☐ |
| Recibo de la tasa respectiva | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia de la primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: | ☐ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción simple | ☐ |
| ☒ Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☒ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| ☒ Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms | ☒ |
| Otros Documentos | ☐ |

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

Humberto Rubio Cárdeno

NOMBRE HUMBERTO RUBIO Cárdeno

CC: 17.192.062 de Bogotá

T.P.No. 50.007 C.S.J

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION
MODULADORES DE LOS
RECEPTORES ACTIVADOS DEL
PROLIFERADOR DE PEOXIS MAS

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : - 48,318
FECHA : AGOSTO 2 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00063829 00000000 Folios: 274
Fecha (AMD): 2000-08-25 16:31:10
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

C O P I A

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO CAMACHO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2874293	01/08/2000	10,000,000.00
HUMBERTO RUBIO CAMACHO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2874294	01/08/2000	3,062,000.00

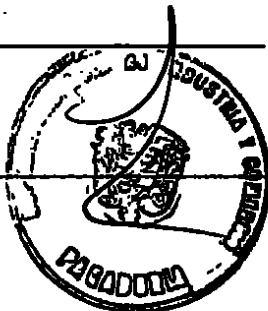
***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31.25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

MODULADORES DE LOS RECEPTORES ACTIVADOS DEL
PROLIFERADOR DE PEROXISOMAS
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los Receptores Activados del Proliferador de Peroxisomas ("PPAR") son miembros de la superfamilia de los receptores de hormonas nucleares, que son factores de transcripción activados por ligando que regulan la expresión génica. Se han descubierto diversos subtipos de PPAR. Estos incluyen PPAR α , PPAR β o NUC1, PPAR γ y PPAR δ .

Se dice que los subtipos de receptores PPAR α son activados por ácidos grasos de cadena media y larga. Están implicados en la estimulación de la beta-oxidación de los ácidos grasos y con la actividad de fibratos, que se dice producen una substancial reducción de los triglicéridos plasmáticos y una moderada reducción de la lipoproteína de baja densidad ("LDL") colesterol. Se dice que los subtipos de receptor PPAR γ están implicados en la activación del programa de diferenciación de adipocitos y no están implicados en la estimulación de la proliferación de peroxisomas en el hígado.

La diabetes es una enfermedad en la que la capacidad de un mamífero para regular los niveles de glucosa en la sangre está alterada, ya que el mamífero tiene una reducida capacidad para convertir la glucosa en glucógeno para su almacenamiento en el músculo y en las células hepáticas. En la diabetes de Tipo I, esta reducida capacidad para almacenar glucosa está causada por una reducida producción de insulina. La "Diabetes de Tipo II" o "diabetes mellitus no insulino-dependiente" ("NIDDM") es la forma de diabetes debida a una profunda resistencia al efecto estimulador o regulador de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa y de los lípidos en los principales tejidos sensibles a la insulina, músculo, hígado y tejido adiposo. Esta resistencia a la respuesta a la insulina da lugar a una insuficiente activación por la in-

4

ulina de la captación, oxidación y almacenamiento de la glucosa en el músculo y a una inadecuada represión por la insulina de la lipólisis en el tejido adiposo y de la producción y secreción de glucosa en el hígado. Cuando estas células se desensibilizan a la insulina, el organismo trata de compensar produciendo niveles anormalmente elevados de insulina y como resultado se produce hiperinsulinemia. La hiperinsulinemia se asocia a hipertensión y elevado peso corporal. Como la insulina está implicada en promover la captación celular de glucosa, aminoácidos y triglicéridos de la sangre por las células sensibles a la insulina, la insensibilidad a la insulina puede dar lugar a elevados niveles de triglicéridos y LDL, que son factores de riesgo en las enfermedades cardiovasculares. La constelación de síntomas que incluye hiperinsulinemia combinada con hipertensión, elevado peso corporal, elevados triglicéridos y elevada LDL se conoce como Síndrome X.

El tratamiento actual para la diabetes mellitus implica generalmente primero el tratamiento con dieta y ejercicio. Sin embargo, la conformidad puede no ser buena y, a medida que la enfermedad progresa, frecuentemente es necesario el tratamiento con hipoglucemiantes, típicamente sulfonilureas. Las sulfonilureas estimulan a las células β del hígado para segregar más insulina. Sin embargo, la respuesta de las células β falla eventualmente y se necesita un tratamiento con inyección de insulina. Además, tanto el tratamiento con sulfonilureas como la inyección de insulina tienen el efecto colateral mortal del coma hipoglicémico. Por lo tanto, los pacientes que utilizan estos tratamientos deben controlar cuidadosamente la dosificación.

Las tiazolidinadionas son una clase de compuestos que han mostrado aumentar la sensibilidad de las células sensibles a la insulina. El aumento de la sensi-

bilidad a la insulina, más que de la cantidad de insulina en la sangre reduce la probabilidad de coma hipoglicémico. Las tiazolidinadionas han mostrado aumentar la sensibilidad a la insulina uniéndose a los receptores PPAR γ .

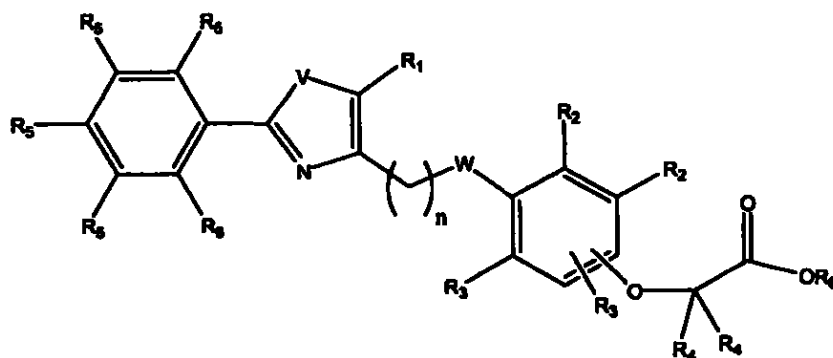
5 Sin embargo, los efectos colaterales asociados al tratamiento con tiazolidinadionas incluyen aumento de peso y, para la troglitazona, toxicidad hepática.

Los receptores PPAR α y PPAR γ han sido implicados en la diabetes mellitus, en la enfermedad cardiovascular, en la obesidad y en la enfermedad gastrointestinal, tal como la enfermedad inflamatoria del intestino. Se necesitan nuevos agentes farmacéuticos que modulen estos receptores para prevenir, tratar y/o aliviar estas enfermedades o condiciones, reduciendo al mismo tiempo
15 los efectos colaterales de los tratamientos actuales.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a compuestos representados por la Fórmula Estructural I y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables.

20



I.

En la Fórmula Estructural I, 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. R₂ son cada uno, independientemente, H, un
25 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. R₄ son
5 cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C4, un arilo o benzoílo. 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 substitui-
10 do. R₆ es H, un alquilo C1-C4 o un aminoalquilo.

En una realización, la presente invención se relaciona con un método de modulación de un receptor activado del proliferador de peroxisomas por contacto del receptor con al menos un compuesto representado por la
15 Fórmula Estructural I y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la presente invención se relaciona también con composiciones farmacéuticas que incluyen un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos
20 un compuesto representado por la Fórmula Estructural I y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables.

En aún otra realización, la presente invención se relaciona con un método de preparación de un compuesto representado por la Fórmula Estructural I.
25

Los compuestos de la presente invención y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables se cree que son efectivos en el tratamiento del Síndrome X, de la diabetes de Tipo II, de la hiperglicemia, de la
30 hiperlipidemia, de la obesidad, de la coagulopatía, de la hipertensión, de la aterosclerosis y de otros trastornos relacionados con el Síndrome X y las enfermedades cardiovasculares, ya que disminuyen uno o más de los siguientes en mamíferos: glucosa, insulina, triglicéridos, ácidos
35 grasos y/o colesterol. Además, los compuestos exhiben me-

nos efectos colaterales que los compuestos actualmente en uso para tratar estas condiciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las Figuras 1A a 1M son análisis de calorimetría de barrido diferencial de varios polimorfos del ácido 2-metil-2-{4-[2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)-etoxi]fenoxi}propiónico y sus sales.

La Figura 2 es un barrido de rayos X de varios polimorfos del ácido 2-metil-2-{4-[2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}propiónico y sus sales.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Tal como se emplea aquí, grupos alquilo incluye hidrocarburos C₁-C₆ de cadena lineal o ramificados que están completamente saturados.

Grupos cicloalquilo, tal como se emplea aquí, incluye hidrocarburos C₃-C₈ que están completamente saturados.

Tal como se emplea aquí, grupos arilo incluye sistemas de anillos aromáticos carbocíclicos (por ejemplo, fenilo), sistemas de anillos aromáticos policíclicos fusionados (por ejemplo, naftilo y antracenilo) y sistemas de anillos aromáticos fusionados a sistemas de anillos no aromáticos carbocíclicos (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo).

Grupos heteroarilo, tal como se emplea aquí, son sistemas de anillos aromáticos que tienen al menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, azufre u oxígeno,. Como grupos heteroarilo se incluyen tienilo (al que también se hace aquí referencia como "tiofenilo"), piridilo, pirrolilo, benzofuranilo, isoxazolilo y pirimidinilo.

Un grupo aril-alquilo C₁-C₆, tal como se emplea aquí, es un substituyente arilo que está unido a un compuesto por un grupo alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono.

Un grupo heteroaril-alquilo C1-C6, tal como se emplea aquí, es un substituyente heteroarilo unido a un compuesto por un grupo alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono.

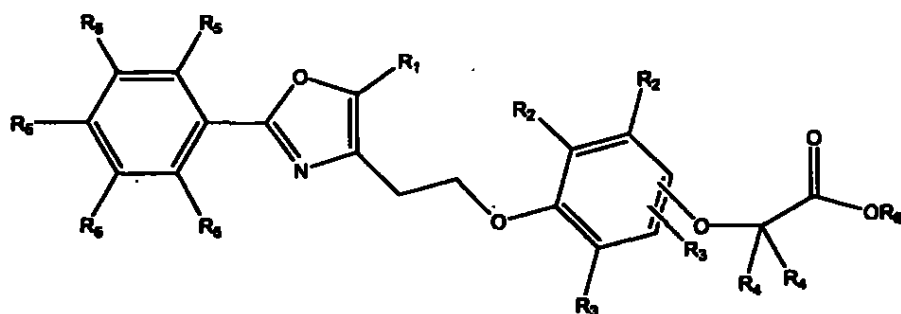
5 Un grupo cicloalquil-alquilo C1-C4, tal como se emplea aquí, es un substituyente cicloalquilo unido a un compuesto por un grupo alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono.

10 Un grupo aminoalquilo es un grupo alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono y que está substituido con al menos una amina representada por $-NR_{15}R_{16}$, en donde R_{15} y R_{16} son cada uno, independientemente, un alquilo C1-C6, o R_{15} y R_{16} , tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de cinco o seis miembros.

15 Un heterocicloalquilo es un anillo no aromático que contiene uno o más de oxígeno, nitrógeno o azufre (por ejemplo, morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina y tiomorfolina). Son grupos heterocicloalquilo preferidos la morfolina y la piperidina.

20 Como substituyentes para un grupo arilo o heteroarilo se incluyen halo; $-COOH$; alcoxi C1-C6; nitro; ciano; CHO ; hidroxilo; alquilo C1-C6; alquilo C1-C6 substituido con un grupo ácido carboxílico; $-C(O)NR_{10}R_{11}$, en donde R_{10} y R_{11} son cada uno, independientemente, H o alquilo C1-C4, y un alquilo C1-C6 substituido con uno o más halo.

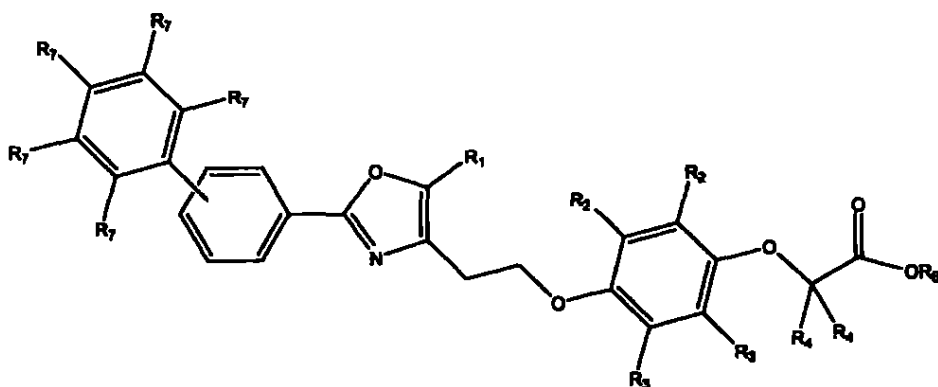
25 En una realización preferida, los compuestos de la presente invención, por separado o con sus composiciones farmacéuticas respectivas, tienen un anillo de oxazol como anillo de cinco miembros, W es un oxígeno y n es 2. Este grupo de compuestos puede ser representado por la Fórmula Estructural II:



II.

En la Fórmula Estructural II, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son como se ha definido para la Fórmula Estructural I. Como ejemplos de compuestos que tienen la Fórmula Estructural II se incluyen, por ejemplo, los compuestos descritos en los Ejemplos 1-44, 47-58 y 60-62.

En una realización más preferida, en los compuestos de la presente invención y sus respectivas composiciones farmacéuticas, el anillo de oxazol está sustituido con un grupo bifenilo y el grupo representado por la fórmula $-O-CR_4R_4C(O)OR_6$ está en la posición para, según se representa en la Fórmula Estructural III.

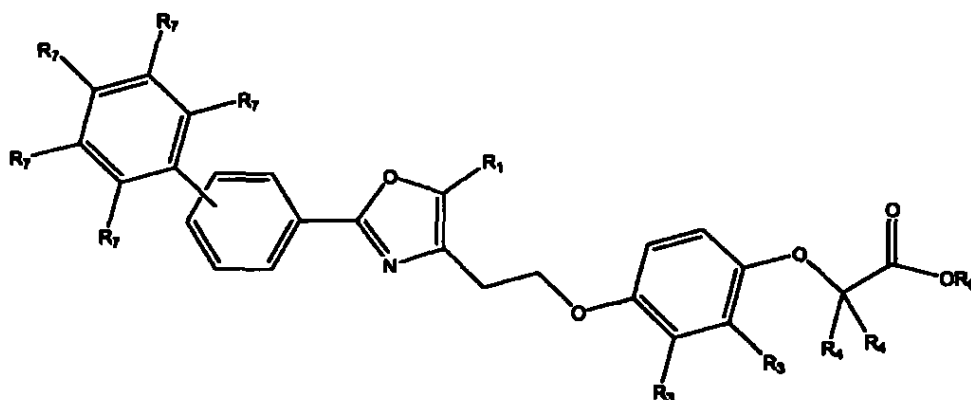


III.

En la Fórmula Estructural III, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_6 son como se ha definido para la Fórmula Estructural I y cada R_7 es, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo, un alcoxi C1-C6, $C(O)OH$, $C(O)NHC(CH_3)_3$,

(CH₂)₂C(O)OH o CHO.

En una realización incluso más preferida de los compuestos de la presente invención, cada R₂ de los compuestos y sus composiciones farmacéuticas respectivas, es H. Estos compuestos están representados por la Fórmula Estructural IV.



IV.

En la Fórmula Estructural IV, R₁, R₃, R₄ y R₆ son como se ha definido para la Fórmula Estructural I y cada R₇ es como se ha definido para la Fórmula Estructural III. Entre los compuestos de la presente invención que tienen la Fórmula Estructural IV se incluyen, aunque sin limitación, los compuestos descritos en los Ejemplos 1-3, 5-7, 9-16, 21-26, 28-36, 38-44, 47, 52-55 y 60-62.

En aún otra realización preferida de los compuestos de la presente invención, cada R₂, tomado junto con el fenilo al que está unido, forma un naftilo ó 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. Estos compuestos están representados por la Fórmula Estructural V.



5

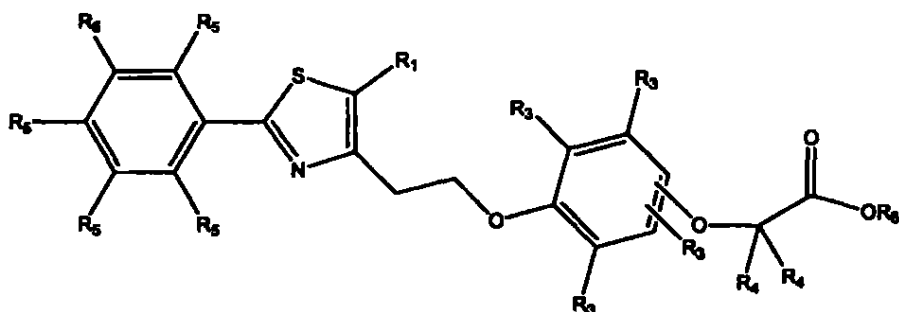
10



15

En otra realización, el anillo de cinco miembros es un anillo de tiazol en los compuestos de la pre-

sente invención y sus respectivas composiciones farmacéuticas. Este grupo de compuestos puede ser representado por la Fórmula Estructural VII.



VII.

5

En la Fórmula Estructural VII, R_1 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son como se ha definido para la Fórmula Estructural I.

W es preferiblemente O en los compuestos de la presente invención y al menos un R_5 es fenilo.

10

n es preferiblemente 2.

V es preferiblemente O en los compuestos de la presente invención.

R_1 es preferiblemente metilo para los compuestos de la presente invención.

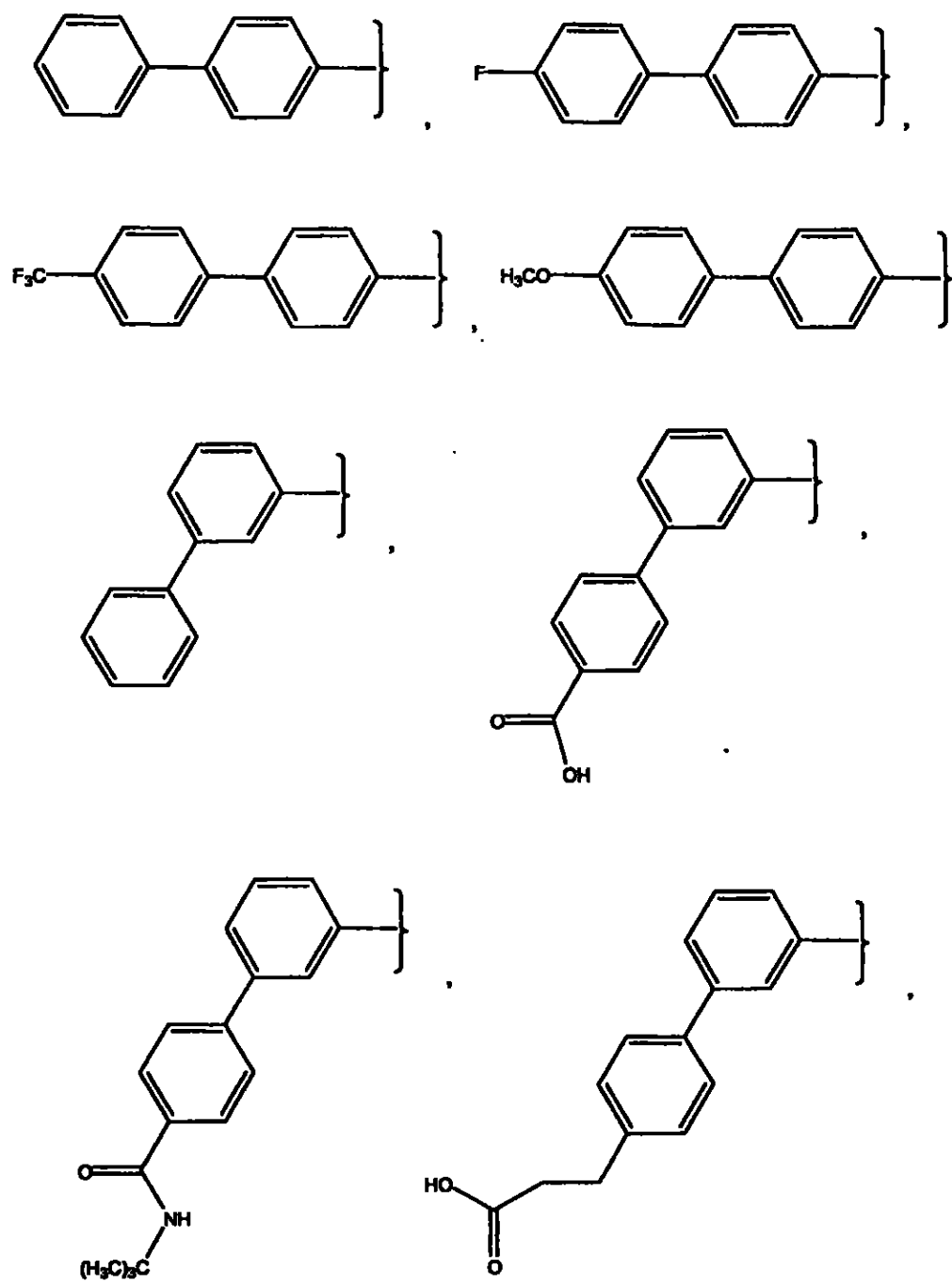
15

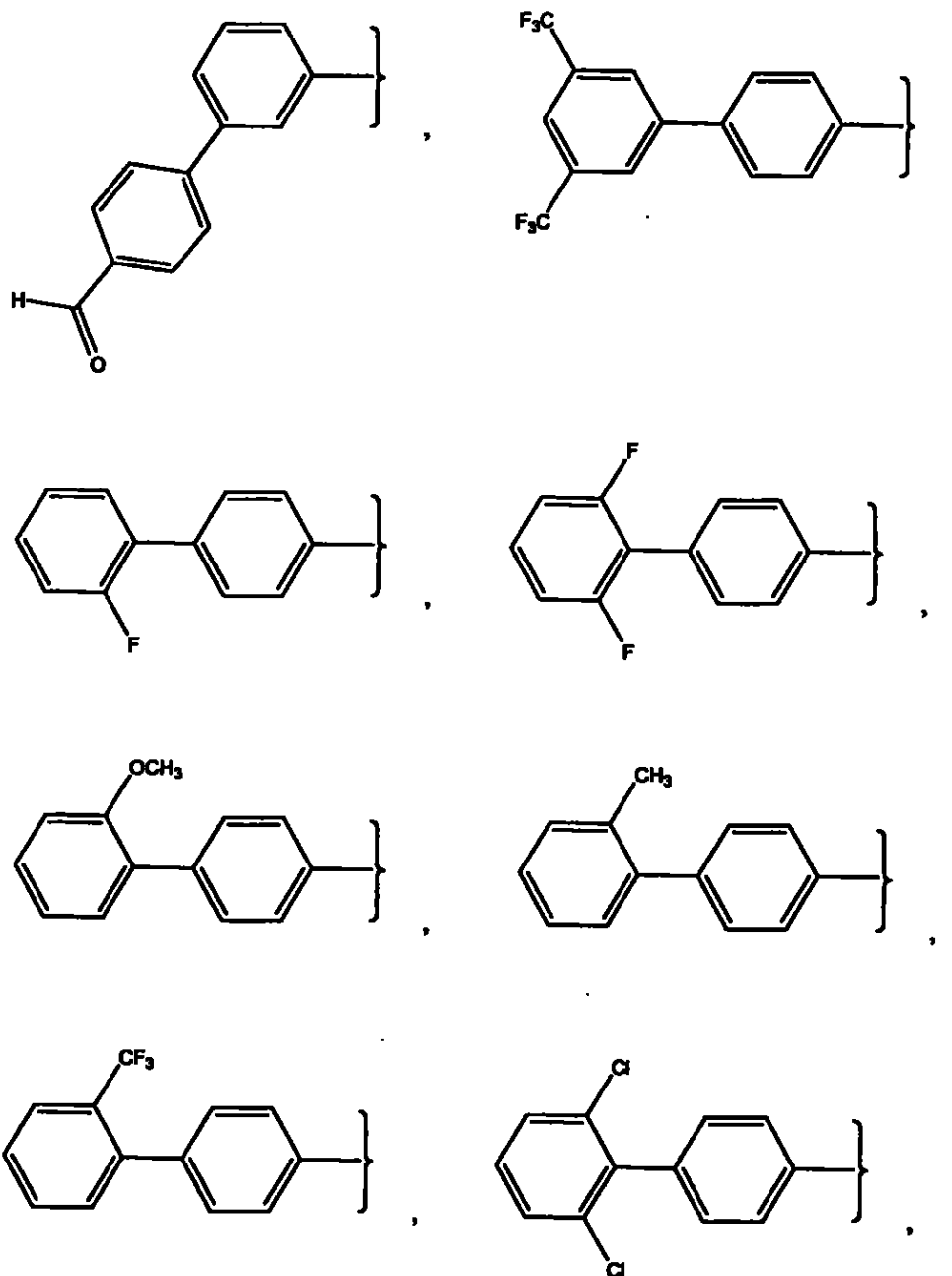
R_2 y R_3 en las Fórmulas Estructurales I, II y III son preferiblemente seleccionados, con independencia, entre el siguiente grupo: H, metilo, propilo, n-butilo, fenilo, bencilo, metilciclohexilo y 2-feniletilo.

Preferiblemente, cada R_4 es seleccionado entre el siguiente grupo: metilo, etilo y bencilo, en los compuestos de la presente invención. Más preferiblemente, cada R_4 es metilo.

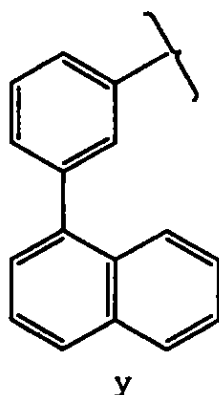
En una realización, el sustituyente fenilo del anillo de cinco miembros de las Fórmulas Estructurales I, II y VII, junto con sus sustituyentes R_5 , o el grupo bifenilo de la Fórmula Estructural III, junto con sus sustituyentes R_7 , pueden ser seleccionados entre el grupo siguiente:

25

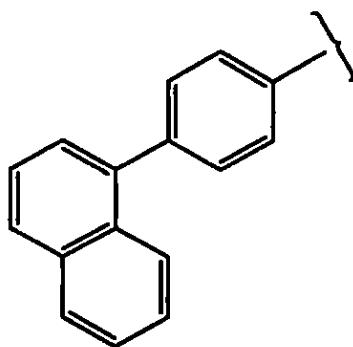




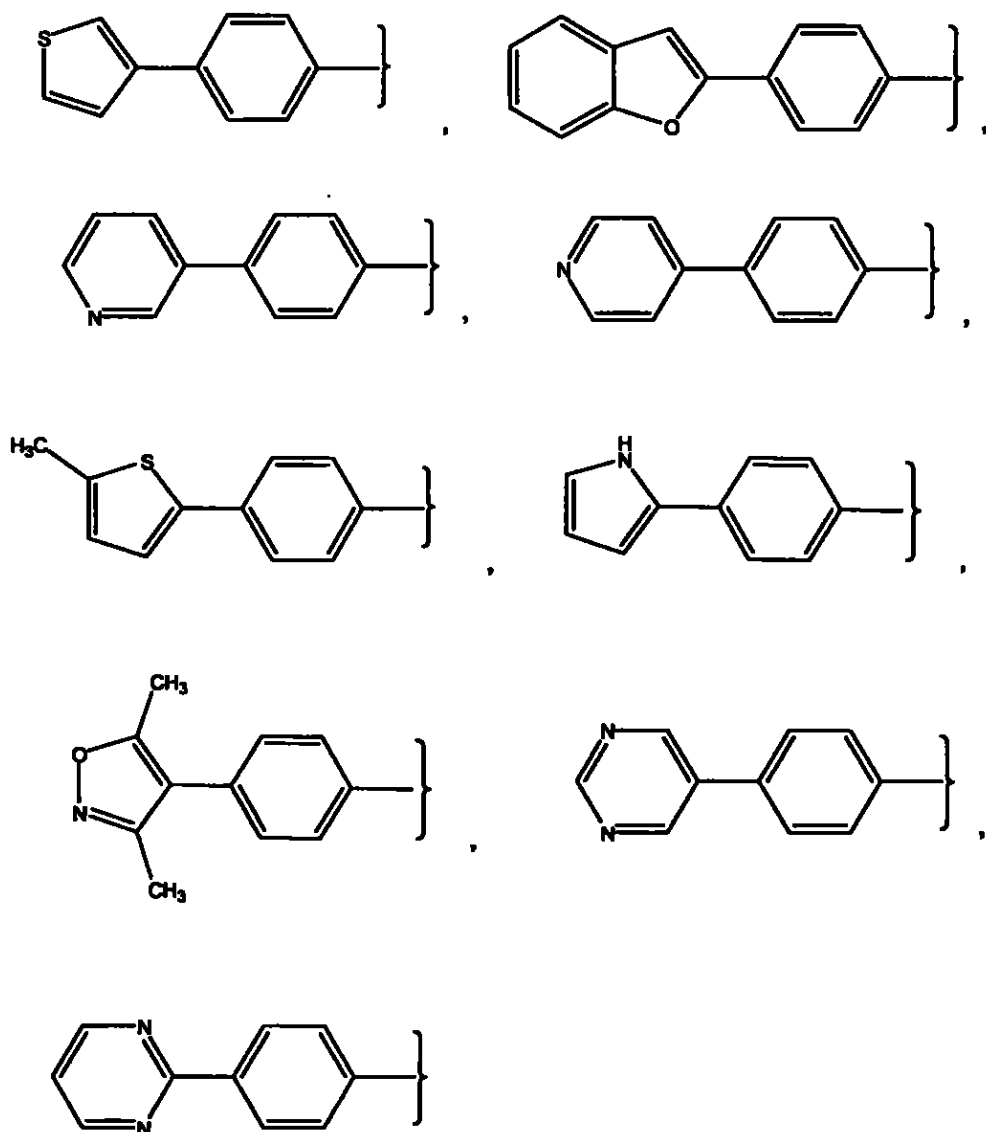
En otra realización, el sustituyente fenilo del anillo de cinco miembros de las Fórmulas Estructurales I, II y VII, junto con sus sustituyentes R_5 , pueden ser seleccionados entre el grupo siguiente:



y



En aún otra realización, el sustituyente fenilo del anillo de cinco miembros de las Fórmulas Estructurales I, II y VII, junto con sus sustituyentes R_5 , pueden ser seleccionados entre el grupo siguiente:



Los compuestos de la presente invención incluyen, aunque sin limitación, el siguiente grupo de compuestos:

- 5 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)fe-
- 10 noxi]etil}-5-metiloxazol-2-il)bifenil-4-carboxílico,
- ácido 2-[4-(2-{2-[4'-82-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,
- 5 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,
ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(2'-trifluorometilbifenil-4-il)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico,
- 10 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,
- 15 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,
- 20 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,
- 25 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-
- 30 4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,
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,
- 35 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,
 5 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-butylfenoxi)-2-metilpropiónico,
 10 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-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-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi)-2-metilpropiónico,
 15 ácido 2-{2-bencil-4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi)-2-metilpropiónico,
 ácido 2-(4-{2-[2-(4-benzofur-2-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,
 20 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)-3-metilpropiónico,
 ácido 2-{3-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-4-butylfenoxi)-2-metilpropiónico,
 25 ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-butylfenoxi)-2-metilpropiónico,
 ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-butylfenoxi)-2-metilpropiónico,
 30 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-4-il)etoxi]fenoxi)-2-metilpropiónico,
 35

19

- 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,
- 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-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,
- 10 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,
- 15 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,
- ácido 2-(4-{2-[2-(4-pirid-3-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,
- 20 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,
- 25 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.
- 30
- Un grupo preferido de compuestos de la presente invención incluye los siguientes compuestos:
- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,
- 35 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-

20

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

10 Un compuesto más preferido de la presente invención es el ácido 2-(4-{2-[2-(4-tiofen-2-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico.

Otro grupo de compuestos preferidos de la presente invención incluye los siguiente:

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 Los profármacos son compuestos de la presente invención que tienen grupos química o metabólicamente escindibles y que se convierten, por solvolisis o en condiciones fisiológicas, en los compuestos de la invención, que son farmacéuticamente activos *in vivo*. Los profármacos incluyen derivados ácido bien conocidos para los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, ésteres preparados por reacción del compuesto ácido parental con un alcohol adecuado, o amidas preparadas por reacción del compuesto ácido parental con una amina adecuada. Los ésteres alifáticos o aromáticos simples derivados de grupos

30

35

ácido pendientes en los compuestos de esta invención son profármacos preferidos. En algunos casos, es deseable preparar profármacos de tipo doble éster tales como ésteres (aciloxi)alquílicos o ésteres ((alcoxicarbonil)oxi)alquílicos. Son ésteres particularmente preferidos como profármacos los de metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, morfolinoetilo y N,N-dietilglicolamido.

Los profármacos de ésteres metílicos pueden ser preparados por reacción de la forma ácida de un compuesto de fórmula I en un medio, tal como metanol, con un catalizador de la esterificación ácido o base (por ejemplo, NaOH, H₂SO₄). Los profármacos de ésteres etílicos son preparados de una forma similar usando etanol en lugar de metanol.

Los profármacos de ésteres morfoliniletílicos pueden ser preparados por reacción de la sal sódica de un compuesto de la Fórmula Estructural I (en un medio tal como dimetilformamida) con clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfina (de Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin EE.UU., Artículo N° C4,220-3).

El término "farmacéuticamente aceptable" significa que el vehículo, diluyente, excipientes y sal deben ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de la misma. Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención so preparadas por procedimientos conocidos en la técnica usando ingredientes bien conocidos y de fácil adquisición.

"Cantidad efectiva" significa una cantidad de compuesto según la Fórmula Estructural I, en cualquier forma polimórfica, o una sal del mismo que sea capaz de producir su pretendido efecto.

"Prevenir" significa reducir la probabilidad de que el receptor incurra o desarrolle cualquiera de las

22

condiciones patológicas aquí descritas.

En virtud de su resto ácido, un compuesto de la Fórmula Estructural I forma sales con bases farmacéuticamente aceptables. Dicha sal farmacéuticamente aceptable puede ser preparada con una base que dé un catión farmacéuticamente aceptable, lo que incluye sales de metales alcalinos (especialmente sodio y potasio), sales de metales de tierras alcalinas (especialmente calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio, así como sales hechas con bases orgánicas fisiológicamente aceptables, tales como trimetilamina, trietilamina, morfolina, piridina, piperidina, picolina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, 2-hidroxi-etilamina, bis(2-hidroxi-etil)amina, tri(2-hidroxi-etil)amina, procaína, dibencilpiperidina, N-bencil- β -fenetilamina, deshidroabietilamina, N,N'-bisdeshidroabietilamina, glucamina. N-metilglucamina, colidina, quinina, quinolina y aminoácidos básicos, tales como lisina y arginina. Estas sales pueden ser preparadas por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de la Fórmula Estructural I que están substituidos con un grupo básico pueden existir como sales con ácidos farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye dichas sales. Como ejemplos de dichas sales se incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos [por ejemplo, (+)-tartratos, (-)-tartratos o mezclas de éstos, incluyendo las mezclas racémicas], succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos; tales como ácido glutámico.

Determinados compuestos de Fórmula Estructural I y sus sales pueden también existir en forma de solvatos, por ejemplo hidratos, y la presente invención incluye cada solvato y sus mezclas.

Determinados compuestos de Fórmula Estructu-

ral I pueden contener uno o más centros quirales y existir en diferentes formas ópticamente activas. Cuando los compuestos de Fórmula Estructural I contienen un centro quiral, los compuestos existen en dos formas enantioméricas y la presente invención incluye los enantiómeros y las mezclas de enantiómeros, tales como mezclas racémicas. Los enantiómeros pueden ser resueltos por métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo mediante formación de sales diastereoisoméricas, que pueden ser separadas, por ejemplo, por cristalización; formación de derivados o complejos diastereoisoméricos, que pueden ser separados, por ejemplo, por cristalización o cromatografía gaseosa o líquida; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo esterificación enzimática; o cromatografía gaseosa-líquida o líquida en un ambiente quiral, por ejemplo sobre un soporte quiral, por ejemplo sílice, con un ligando quiral unido, o en presencia de un solvente quiral. Se apreciará que, cuando el enantiómero deseado se convierte en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación antes descritos, se requiere una etapa más para liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, se pueden sintetizar enantiómeros específicos por síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, substratos, catalizadores o solventes, o convirtiendo un enantiómero en el otro por transformación asimétrica.

Cuando un compuesto representado por la Fórmula Estructural I tiene uno o más substituyentes quirales, puede existir en formas diastereoisoméricas. Las parejas diastereoisoméricas pueden ser separadas por métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo cromatografía o cristalización, y los enantiómeros individuales de cada pareja pueden ser separados según se ha descrito con anterioridad. La presente invención incluye

14

cada diastereoisómero de los compuestos de la Fórmula Estructural I y sus mezclas.

Determinados compuestos de Fórmula Estructural I pueden existir en diferentes formas tautoméricas o como diferentes isómeros geométricos y la presente invención incluye cada tautómero y/o isómero óptico de los compuestos de la Fórmula Estructural I y sus mezclas.

Determinados compuestos de Fórmula Estructural I pueden existir en diferentes formas conformacionales estables, que pueden ser separables. La asimetría de torsión debida a una rotación restringida alrededor de un enlace sencillo asimétrico, por ejemplo por bloqueo estérico o por tensión del anillo, puede permitir la separación de diferentes conformados. La presente invención incluye cada isómero conformacional de los compuestos de la Fórmula Estructural I y sus mezclas.

Determinados compuestos de Fórmula Estructural I pueden existir en forma zwitteriónica y la presente invención incluye cada forma zwitteriónica de los compuestos de la Fórmula Estructural I y sus mezclas.

Determinados compuestos de Fórmula Estructural I y sus sales pueden existir en más de una forma cristalina. Los polimorfos de los compuestos representados por la Fórmula Estructural I forman parte de esta invención y pueden ser preparados por cristalización de un compuesto de Fórmula Estructural I en diferentes condiciones. Por ejemplo, usando diferentes solventes o diferentes mezclas de solventes para recristalización; por cristalización a diferentes temperaturas; por modos diversos de refrigeración, que van de refrigeración muy rápida a muy lenta durante la cristalización. Los polimorfos pueden también ser obtenidos calentando o fundiendo un compuesto de Fórmula Estructural I, seguido de refrigeración gradual o rápida. La presencia de polimorfos puede ser determinada por espectroscopía de RMN de sonda

sólida, espectroscopía de IR, calorimetría de barrido diferencial, difracción de rayos X en polvo o técnicas del estilo.

La expresión una "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad farmacéuticamente efectiva" pretende incluir una cantidad que resulta suficiente para mediar en una enfermedad o condición y prevenir su posterior progresión o reducir los síntomas asociados a la enfermedad o condición. Dicha cantidad puede ser administrada profilácticamente a un paciente que se cree susceptible de desarrollar una enfermedad o condición. Dicha cantidad, al ser administrada de un modo profiláctico a un paciente, puede también ser efectiva para prevenir o reducir la gravedad de la condición mediada. Dicha cantidad pretende incluir una cantidad suficiente para modular un receptor PPAR, tal como un receptor PPAR γ o PPAR α , que media en una enfermedad o condición. Las condiciones mediadas por los receptores PPAR α o PPAR γ incluyen la diabetes mellitus, la enfermedad cardiovascular, el Síndrome X, la obesidad y la enfermedad gastrointestinal.

Los compuestos de la Fórmula Estructural I y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables tienen propiedades farmacológicas valiosas y pueden ser usados en preparaciones farmacéuticas que contienen el compuesto o sus sales, ésteres o profármacos farmacéuticamente aceptables, en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Son útiles como sustancias terapéuticas en la prevención o el tratamiento del Síndrome X, la diabetes mellitus y trastornos y enfermedades endocrinas y cardiovasculares relacionadas en animales humanos o no humanos. Como vehículos adecuados farmacéuticamente aceptables se incluyen rellenan-tes sólidos o diluyentes inertes y soluciones estériles acu-
sas u orgánicas. El compuesto activo estará presente en dichas composiciones farmacéuticas en cantidades sufi-

cientes para obtener la cantidad deseada de dosificación en el rango aquí descrito. Se pueden encontrar técnicas para la formulación y administración de los compuestos de la presente invención en *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19ª edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995).

Para la administración oral, el compuesto o sus sales puede ser combinado con un vehículo sólido o líquido o diluyente adecuado para formar cápsulas, tabletas, píldoras, polvos, jarabes, soluciones, suspensiones y similares.

Las tabletas, píldoras, cápsulas y similares pueden contener también un ligante, tal como goma tragacanto, acacias, almidón de maíz o gelatina; excipientes, tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante, tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico; un lubricante, tal como estearato de magnesio, y un agente edulcorante, tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido, tal como un aceite graso.

Pueden estar presentes otros diversos materiales como revestimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, las tabletas pueden estar revestidas de laca, azúcar o ambas. Un jarabe o elixir puede contener, además del componente activo, sacarosa como agente edulcorante, metil y propilparabenes como conservantes, un colorante y un saborizante, tal como sabor de cereza o de naranja. Dichas composiciones y preparaciones deben contener al menos un 0,1 por ciento de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede, por supuesto, variar y puede ser convenientemente de entre aproximadamente un 2 por ciento y aproximadamente un 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en di-

chas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtenga una dosificación efectiva.

Los compuestos activos pueden ser también administrados intranasalmente como, por ejemplo, gotas líquidas o pulverización. Para la inhalación oral o nasal, los compuestos para uso según la presente invención son conveniente administrados en forma de un inhalador de polvo seco o de una presentación de pulverización por aerosol de paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede ser determinada disponiendo de una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de gelatina para uso en un inhalador o insuflador pueden ser formulados de forma que contengan una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

Para la administración parenteral, los compuestos de la presente invención o su sales pueden ser combinados con medios estériles acuosos u orgánicos para formar soluciones o suspensiones inyectables. Por ejemplo, se pueden usar soluciones en aceite de sésamo o de cacahuete, propilenglicol acuoso y similares, así como soluciones acuosas de sales hidrosolubles farmacéuticamente aceptables de los compuestos. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de éstos en aceites. En condiciones ordinarias, de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea.

23

nea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto de que exista capacidad de manipulación con jeringa. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe ser protegida frente a cualquier contaminación. El vehículo puede ser un solvente o un medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de éstos y aceites vegetales. Las soluciones inyectables preparadas de este modo pueden ser entonces administradas por vía intravenosa, intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, siendo preferida la administración intramuscular en humanos.

Los compuestos pueden ser también formulados en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo que contengan bases convencionales de supositorios, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos pueden ser también formulados como una preparación depot. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden ser administradas por implante, por ejemplo subcutáneo o intramuscular, o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, pueden ser administradas como una emulsión en un aceite aceptable o mediante resinas de intercambio iónico o como derivados escasamente solubles, por ejemplo como sales escasamente solubles.

La dosificación efectiva del componente activo empleado puede variar dependiendo del compuesto concreto empleado, del modo de administración, de la condición que esté siendo tratada y de la gravedad de la condición en tratamiento.

Según se utiliza aquí, el Síndrome X incluye el síndrome de resistencia a la insulina prediabética y

2A

las complicaciones resultantes del mismo, la resistencia a la insulina, la diabetes no insulino-dependiente, la dislipidemia, la obesidad por hiperglicemia, la coagulopatía, la hipertensión y otras complicaciones asociadas a la diabetes. Los métodos y tratamientos aquí mencionados incluyen los anteriores e incluyen el tratamiento y/o la profilaxis de cualquiera de los siguientes o de cualquier combinación de ellos: síndrome de resistencia a la insulina prediabética, las complicaciones resultantes del mismo, resistencia a la insulina, diabetes de Tipo II o no insulino-dependiente, dislipidemia, hiperglicemia, obesidad y las complicaciones asociadas a la diabetes, incluyendo la enfermedad cardiovascular, especialmente la aterosclerosis.

Las composiciones son formuladas y administradas del mismo modo general que el aquí detallado. Los compuestos de la presente invención pueden ser usados con efectividad solos o en combinación con uno o más agentes activos adicionales, dependiendo del objetivo terapéutico deseado. La terapia de combinación incluye la administración de una sola formulación de dosificación farmacéutica que contiene un compuesto de la Fórmula Estructural I y uno o más agentes activos adicionales, así como la administración de un compuesto de la Fórmula Estructural I y cada agente activo en su propia formulación de dosificación farmacéutica por separado. Por ejemplo, se puede administrar un compuesto de la Fórmula Estructural I o una sal del mismo y un secretogogo de insulina, tal como biguanidas, tiazolidinadionas, sulfonilureas, insulina o inhibidores de la α -glucosidasa, al paciente junto con una composición de dosificación oral única, tal como una tableta o cápsula, o se pueden administrar uno o más agentes activos adicionales esencialmente en el mismo momento, es decir, simultáneamente, o en momentos escalonados separados entre sí, es decir, secuencialmente; se en-

tiende que la terapia de combinación incluye todos estos regímenes.

Un ejemplo de tratamiento o prevención de combinación de la aterosclerosis puede ser cuando se administra un compuesto de la Fórmula Estructural I o sus sales en combinación con uno o más de los siguientes agentes activos: agentes antihiperlipidémicos, agentes elevadores de la HDL plasmática, agentes antihipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas, aspirina y similares. Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la Fórmula Estructural I pueden ser administrados en combinación con más de un agente activo adicional.

Se puede ver otro ejemplo de terapia de combinación tratando la diabetes y trastornos relacionados donde los compuestos de la Fórmula Estructural I o sus sales pueden ser usados con eficacia en combinación con, por ejemplo, sulfonilureas, biguanidas, tiazolidinodionas, inhibidores de la α -glucosidasa, otros secretagogos de insulina e insulina, así como los agentes activos discutidos anteriormente para el tratamiento de la aterosclerosis.

Se puede usar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula Estructural I para la preparación de un medicamento útil para tratar el Síndrome X y la diabetes, para reducir los niveles de triglicéridos, para elevar el nivel plasmático de la lipoproteína de alta densidad y para tratar, prevenir o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis y para prevenir o reducir el riesgo de tener un primer suceso de enfermedad aterosclerótica o un suceso posterior en mamíferos, particularmente en humanos. En general, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula Estructural I (1) reduce los niveles de glucosa de un paciente en el suero o, más concretamente, de HbA1c, típicamente en aproximadamente un 0,7%; (2) reduce

los niveles de triglicéridos de un paciente en el suero, típicamente en aproximadamente un 20%, y/o (3) aumenta los niveles de HDL de un paciente en el suero, preferiblemente en aproximadamente un 30%.

5 Adicionalmente, se puede usar una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula Estructural I y una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes activos seleccionados entre un grupo consistente en: agentes antihiperlipidémicos, agentes elevadores de la
10 HDL plasmática, agentes antihipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas, aspirina, secretagogos de la insulina, insulina y similares, todos juntos, para la preparación de un medicamento útil para los tratamientos antes descritos.

15 Preferiblemente, los compuestos de la invención o las formulaciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, están en una forma de dosificación unitaria par administración a un mamífero. La forma de dosificación unitaria puede ser cualquier forma de dosificación
20 unitaria conocida en la técnica, incluyendo, por ejemplo, una cápsula, una bolsa IV, una tableta o un vial. La cantidad de componente activo (o sea, de un compuesto de la Fórmula Estructural I o sus sales) en una unidad de dosis de la composición es una cantidad terapéuticamente efectiva y puede variar según el tratamiento particular im-
25 plicado. Puede apreciarse que puede ser necesario hacer variaciones rutinarias en la dosificación dependiendo de la edad y de la condición del paciente. La dosificación dependerá también de la vía de administración, que puede
30 ser por una variedad de vías, incluyendo la oral, por aerosol, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal e intranasal.

 Las formulaciones farmacéuticas de la invención son preparadas combinando (por ejemplo, mezclando)
35 una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de

la invención junto con un vehículo o diluyente farmacéu-
ticamente aceptable. Las presentes formulaciones farma-
céuticas son preparadas por procedimientos conocidos
usando componentes bien conocidos y de fácil disponibili-
5 dad.

Al hacer las composiciones de la presente in-
vención, el componente activo será habitualmente mezclado
con un vehículo, o diluido mediante un vehículo, o ence-
rrado en un vehículo que puede estar en forma de una cáp-
10 sula, una bolsita, un papel u otro recipiente. Cuando el
vehículo sirve como diluyente, puede ser un material sólido,
sólido liofilizado o pasta, semisólido o líquido
que actúa como vehículo, o puede estar en forma de table-
tas, píldoras, polvos, sellos, elixires, suspensiones,
15 emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como sólido o
en un medio líquido) o ungüento, que contienen, por ejem-
plo, hasta un 10% en peso del compuesto activo. Los com-
puestos de la presente invención son preferiblemente for-
mulados antes de la administración.

20 Para las formulaciones farmacéuticas, se pue-
de usar cualquier vehículo adecuado conocido en la técni-
ca. En dicha formulación, el vehículo puede ser un sólido,
un líquido o una mezcla de un sólido y un líquido.
Por ejemplo, para inyección intravenosa, los compuestos
25 de la invención pueden ser disueltos a una concentración
de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5,0 mg/ml en
una solución acuosa de dextrosa 4%/citrato de sodio 0,5%.

Las formulaciones en forma sólida incluyen
polvos, tabletas y cápsulas. Un vehículo sólido puede ser
30 una o más sustancias que pueden actuar también como
agentes saborizantes, lubricantes, solubilizantes, agen-
tes suspensores, ligantes, agentes desintegrantes de ta-
bletas y material encapsulante.

Las tabletas para administración oral pueden
35 contener excipientes adecuados, tales como carbonato de

calcio, carbonato de sodio, lactosa o fosfato de calcio, junto con agentes desintegrantes, tales como maíz, almidón o ácido algínico y/o agentes ligantes, por ejemplo gelatina o acacia, y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco.

En los polvos, el vehículo es un sólido finalmente dividido en mezcla con el componente activo finalmente dividido. En las tabletas, el componente activo es mezclado con un vehículo que tiene las propiedades ligantes necesarias en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseados.

Ventajosamente, las composiciones que contienen el compuesto de la Fórmula Estructural I o las sales del mismo pueden ser presentadas en forma de unidad de dosificación, cuya unidad de dosificación contiene preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg para su administración, aunque se entenderá, por supuesto, fácilmente que la cantidad del compuesto o compuestos de Fórmula Estructural I que ha de ser realmente administrada será determinada por un médico a la luz de todas las circunstancias relevantes.

Los polvos y tabletas contienen preferiblemente de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 99 por ciento en peso del componente activo, que es el nuevo compuesto de esta invención. Son vehículos sólidos adecuados el carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, ceras de bajo punto de fusión y manteca de cacao.

Las siguientes formulaciones farmacéuticas 1 a 8 son meramente ilustrativas y no pretenden limitar el alcance de la invención en modo alguno. "Componente activo" hace referencia a un compuesto según la Fórmula Estructural I o a sales del mismo.

Formulación 1

Se preparan cápsulas duras de gelatina usando los siguientes componentes:

	Cantidad (mg/cápsula)
5 Componente activo	250
Almidón, desecado	200
Estearato de magnesio	<u>10</u>
Total	460 mg

Formulación 2

10 Se prepara una tableta usando los componentes que se indican a continuación:

	Cantidad (mg/tableta)
Componente activo	250
15 Celulosa, microcristalina	400
Dióxido de silicio, ahumado	10
Ácido esteárico	<u>5</u>
Total	665 mg

20 Los componentes son mezclados y comprimidos para formar tabletas con un peso cada una de 665 mg.

Formulación 3

Se prepara una solución de aerosol que contiene los siguientes componentes:

	Peso
25 Componente activo	0,25
Etanol	25,75
Propulsor 22 (clorodifluorometano)	<u>74,00</u>
Total	100,00

30 Se mezcla el componente activo con etanol y se añade la mezcla a una porción del propulsor 22, se enfría a 30°C y se transfiere a un dispositivo de llenado. Se carga entonces la cantidad requerida en un recipiente de acero inoxidable y se diluye con el resto del propulsor. Se ajustan entonces las unidades de válvula al recipiente.

35

Formulación 4

Se hacen tabletas, cada una con un contenido de 60 mg del componente activo, como sigue:

	Componente activo	60	mg
5	Almidón	45	mg
	Celulosa microcristalina	35	mg
	Polivinilpirrolidona (como solución al 10% en agua)	4	mg
	Carboximetilalmidón sódico	4,5	mg
10	Estearato de magnesio	0,5	mg
	Talco	<u>1</u>	<u>mg</u>
	Total	150	mg

Se pasan el componente activo, el almidón y la celulosa a través de un tamiz U.S. de mallas del N° 45 y se mezclan a conciencia. Se mezcla la solución acuosa que contiene polivinilpirrolidona con el polvo resultante y se pasa entonces la mezcla a través de un tamiz U.S. de mallas del N° 14. Se secan los gránulos así producidos a 50°C y se pasan a través de un tamiz U.S. de mallas del N° 18. Se añaden entonces el carboximetilalmidón sódico, el estearato de magnesio y el talco, previamente pasados a través de un tamiz U.S. de mallas del N° 60 a los gránulos, los cuales, después de la mezcla, son comprimidos en una máquina de tabletas para obtener tabletas de 150 mg de peso cada una.

Formulación 5

Se hacen cápsulas, cada una con un contenido de 80 mg del componente activo, como sigue:

	Componente activo	80	mg
30	Almidón	59	mg
	Celulosa microcristalina	59	mg
	Estearato de magnesio	<u>2</u>	<u>mg</u>
	Total	200	mg

Se mezclan el componente activo, la celulosa, el almidón y el estearato de magnesio, se pasan a través

de un tamiz U.S. de mallas del N° 45 y se rellenan con ello cápsulas de gelatina dura en cantidades de 200 mg.

Formulación 6

Se hacen supositorios, cada uno con un contenido de 225 mg del componente activo, como sigue:

Componente activo	225 mg
Glicéridos de ácidos grasos saturados	<u>2.000 mg</u>
Total	2.225 mg

Se pasa el componente activo a través de un tamiz U.S. de mallas del N° 60 y se suspende en los glicéridos de ácidos grasos saturados previamente fundidos usando el mínimo calor necesario. Se vierte entonces la mezcla en un molde para supositorios de 2 g de capacidad nominal y se deja enfriar.

Formulación 7

Se hacen suspensiones, cada una con un contenido de 50 mg del componente activo por dosis de 5 ml, como sigue:

Componente activo	50	mg
20 Carboximetilcelulosa sódica	50	mg
Jarabe	1,25	ml
Solución de ácido benzoico	0,10	ml
Sabor	q.v.	
Color	q.v.	
25 Agua purificada hasta un total de	5	ml

Se pasa el componente activo a través de un tamiz U.S. de mallas del N° 45 y se mezcla con la carboximetilcelulosa sódica y el jarabe para formar una pasta lisa. Se diluyen la solución de ácido benzoico, el sabor y el color con una porción del agua y se añaden con agitación. Se añade entonces suficiente agua para producir el volumen requerido.

Formulación 8

Se puede preparar una formulación intravenosa como sigue:

37

Componente activo	100 mg
Solución salina isotónica	1.000 ml

La solución de los anteriores materiales es generalmente administrada por vía intravenosa a un sujeto a un ritmo de 1 ml por minuto.

SÍNTESIS

Los compuestos en los que el anillo de cinco miembros es un oxazol han sido sintetizados por cuatro rutas. Dos de las rutas sintéticas proceden a través de un intermediario 2-(bromofenil)-4-(2-hidroxietil)oxazol 5-substituido (Fórmula Estructural XVII), cuya síntesis está representada en el Esquema I.

La primera etapa de la síntesis del intermediario 2-(bromofenil)-4-(2-hidroxietil)oxazol-5-substituido es una condensación de una dionamonooxima representada por la fórmula Estructural XI con un bromo benzaldehído representado por la Fórmula Estructural XII en presencia de un ácido, tal como un ácido clorhídrico concentrado acuoso o, preferiblemente, ácido acético saturado con cloruro de hidrógeno gaseoso. Típicamente, se burbujea cloruro de hidrógeno a través de una solución de la dionamonooxima y el bromo benzaldehído en ácido acético, la cual se mantiene a una temperatura constante de aproximadamente -20°C a aproximadamente 20°C durante aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 1 hora. El producto de la condensación es un n-óxido de oxazol representado por la Fórmula Estructural XIII.

Se trata entonces el n-óxido de oxazol con oxicloruro de fósforo en un solvente inerte, tal como diclorometano o cloroformo, para formar un 2-(bromofenil)-4-clorometiloxazol 5-substituido representado por la Fórmula Estructural XIV. La reacción es típicamente llevada a cabo a la temperatura de reflujo del solvente usado y se completa en aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 1 hora.

58

El 2-(bromofenil)-4-clorometiloxazol 5-substituido es entonces tratado con una sal cianuro y un yoduro para formar un 2-(bromofenil)-4-cianometiloxazol 5-substituido representado por la Fórmula Estructural IV.

5 La reacción es típicamente llevada a cabo en un solvente aprótico polar, tal como dimetilformamida, a una temperatura de aproximadamente 30°C a aproximadamente 120°C, durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 6 horas. Preferiblemente, las sales cianuro y yoduro son cianuro

10 de potasio y yoduro de potasio.

El grupo ciano del 2-(bromofenil)-4-cianometiloxazol 5-substituido es convertido en un grupo ácido carboxílico por tratamiento con un hidróxido de metal alcalino para formar un 2-(bromofenil)-4-carboximetiloxazol 5-substituido representado por la Fórmula Estructural

15 XVI. La reacción es generalmente llevada a cabo en una solución acuosa a aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C. La concentración del hidróxido de metal alcalino en la solución acuosa es típicamente de aproximadamente

20 un 25% a aproximadamente un 85% (peso/volumen). Preferiblemente, el hidróxido de metal alcalino es hidróxido de potasio.

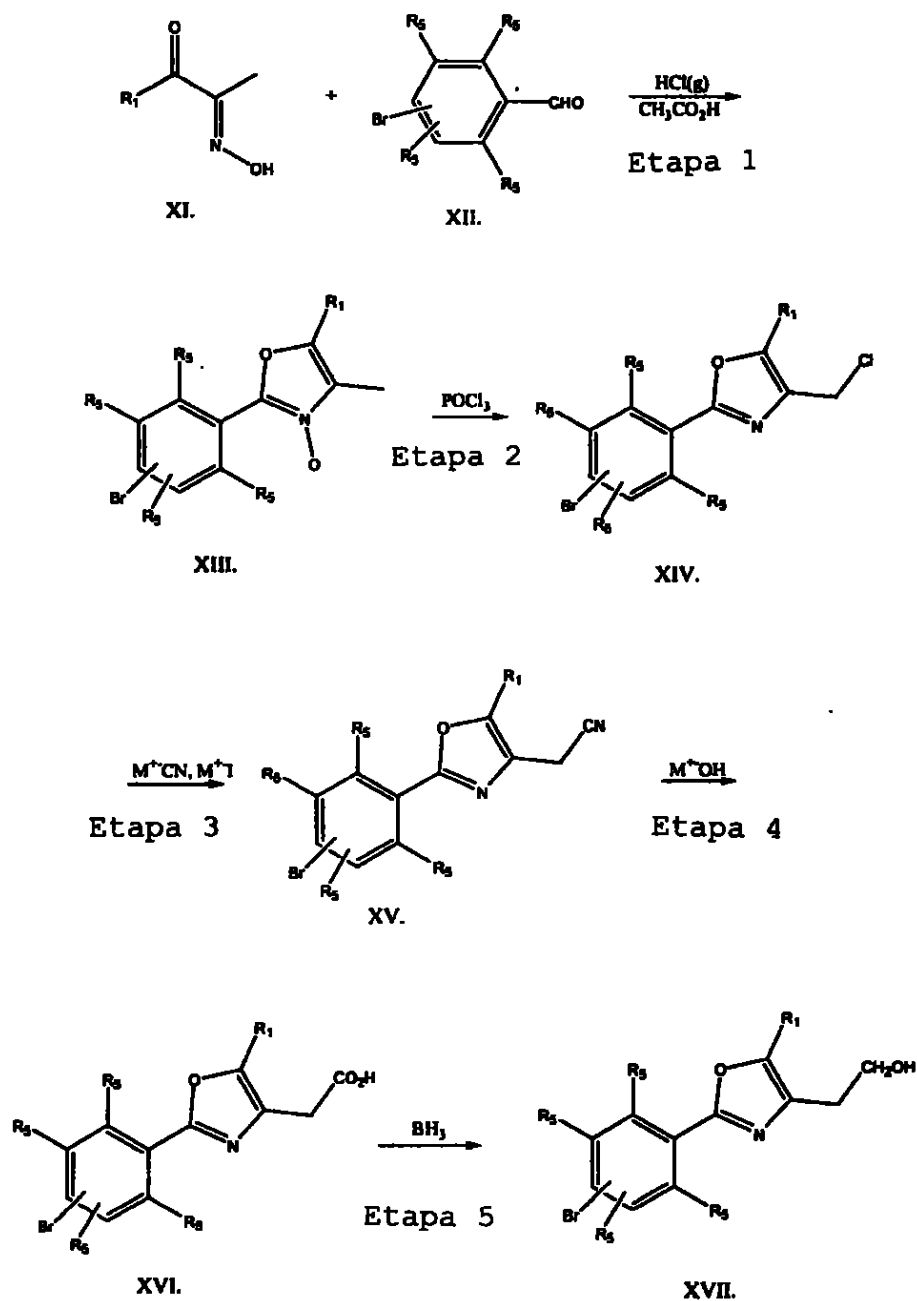
El 2-(bromofenil)-4-carboximetiloxazol 5-substituido es entonces tratado con un agente reductor de

25 ácido carboxílico, tal como borano o hidruro de litio y aluminio, para formar el intermediario 2-(bromofenil)-4-(2-hidroxietil)oxazol 5-substituido representado por la Fórmula Estructural XVII. La reacción es típicamente llevada a cabo en condiciones anhidras en un solvente etérico,

30 tal como tetrahidrofurano (THF), dioxano o éter etílico. Cuando el borano es el agente reductor utilizado, típicamente forma un complejo con el solvente etéreo, tal como un complejo $\text{BH}_3\text{-THF}$. Se añade por goteo una solución que tiene una concentración aproximadamente 0,5 M a

35 aproximadamente 1,5 M de complejo de borano en el solvente

etéreo a una solución de 2-(bromofenil)-4-carboxime-
tiloxazol 5-substituido 0,1 M a 1,3 M en el solvente eté-
reo. La temperatura de la reacción es de aproximadamente
20°C a aproximadamente 40°C. Típicamente, la reacción se
5 completa en aproximadamente 1 hora a aproximadamente 5
horas.



Esquema I: Síntesis general de 2-(bromofenil)-4-(2-hidroxietil)oxazoles 5-substituidos representados por la Fórmula Estructural XVII.

5 En una primera ruta sintética para preparar compuestos representados por la Fórmula Estructural I en los que el anillo de cinco miembros es un anillo de oxa-

zol (véase el Esquema II), se puede convertir el intermedio clave representado por la Fórmula Estructural XVII en un éster 2-(bromofeniloxazol 5-substituido-4-il)etilsulfonílico representado por la Fórmula Estructural XVIII por tratamiento con un anhídrido de sulfonilo o un haluro de sulfonilo, tal como anhídrido de tosilo, anhídrido de mesilo, cloruro de tosilo o cloruro de mesilo, en presencia de una base (Esquema II, etapa 1). La reacción es típicamente llevada a cabo en un solvente aprótico, tal como cloruro de metileno, en presencia de una base aprótica, tal como piridina, o un catalizador nucleofílico, tal como N,N-dimetilaminopiridina (DMAP). La reacción se completa en aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 5 horas.

El éster 2-(bromofeniloxazol 5-substituido-4-il)etilsulfonílico reacciona entonces con un fenol representado por la Fórmula Estructural XIX 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 representado por la Fórmula Estructural XX (Esquema II, etapa 2). En la Fórmula Estructural XIX, R₂, R₃ y R₄ son como se ha definido previamente para la Fórmula Estructural I y R₂₀ es un alquilo C₁-C₄. La reacción es típicamente llevada a cabo en un solvente aprótico polar, tal como dimetilformamida, a aproximadamente 40°C a aproximadamente 70°C y se deja que proceda durante aproximadamente 10 horas a aproximadamente 24 horas. Los reactivos (es decir, los compuestos representados por las Fórmulas Estructurales XVIII y XIX) están presentes en cantidades molares aproximadamente iguales o con un exceso aproximadamente 0,1 M a aproximadamente 0,5 M del compuesto éster sulfonílico representado por la Fórmula Estructural XVIII. El carbonato de cesio está presente en aproximadamente un equivalente molar a aproximadamente 1,5 equivalentes molares con respecto al éster sulfonílico.

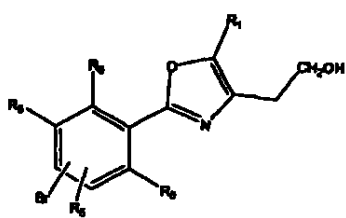
co.

El éster del ácido 2-(3-{2-[2-(bromofenil)-oxazol 5-substituido-4-il]etoxi}-2-fenoxi)etanoico es entonces tratado 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-(arilfenil)-oxazol 5-substituido-4-il]etoxi}-2-fenoxi)etanoico representado por la Fórmula Estructural XXI (Esquema II; etapa 3). En la Fórmula Estructural XXI, Ar es un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido. Típicamente, el éster del ácido 2-(3-{2-[2-(bromofenil)oxazol 5-substituido-4-il]etoxi}-2-fenoxi)etanoico (compuesto XX) y el ácido arilborónico están presentes en cantidades molares iguales o, preferiblemente, en un exceso aproximadamente 0,1 a 0,5 molar del ácido arilborónico. La trifenilfosfina está presente en aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2 equivalentes, el acetato de paladio está presente en aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,01 equivalentes y el carbonato de sodio está presente en aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 1,5 equivalentes con respecto al compuesto XX. La reacción es generalmente llevada a cabo en un solvente alcohólico a aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 100°C y se deja proceder durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 5 horas. Alternativamente, el éster del ácido 2-(3-{2-[2-(bromofenil)oxazol 5-substituido-4-il]etoxi}-2-fenoxi)etanoico puede ser tratado con un ariltributilestaño en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ("Ph" es fenilo) para formar éster del ácido 2-(3-{2-[2-(arilfenil)oxazol 5-sustituido-4-il]etoxi}-2-fenoxi)etanoico.

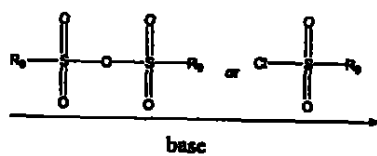
El éster del ácido 2-(3-{2-[2-(arilfenil)oxazol 5-substituido-4-il]etoxi}-2-fenoxi)etanoico representado por la Fórmula Estructural XXI puede ser convertido en un ácido 2-(3-{2-[2-(arilfenil)oxazol 5-substituido-4-il]etoxi}-2-fenoxi)etanoico tratándolo con una solución

de un hidróxido de metal alcalino durante aproximadamente 6 horas a aproximadamente 24 horas. Preferiblemente, el hidróxido de metal alcalino es hidróxido de sodio.

El ácido 2-(3-(2-[2-(arilfenil)oxazol-5-substituido-4-il]etoxi)-2-fenoxi)etanoico puede ser convertido en un éster del ácido aminoalquil-2-(3-(2-[2-(arilfenil)oxazol 5-substituido-4-il]etoxi)-2-fenoxi)etanoico por tratamiento del ácido con cloruro de oxalilo para formar un anhídrido. El anhídrido reacciona entonces con un aminoalcanol en presencia de una base aprótica para formar un éster del ácido aminoalquil-2-(3-(2-[2-(arilfenil)oxazol 5-substituido-4-il]etoxi)-2-fenoxi)etanoico.

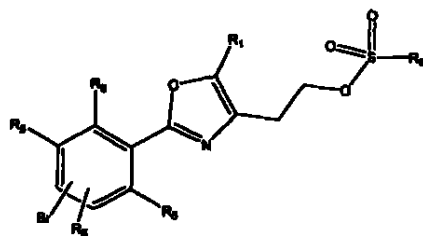


XVII.

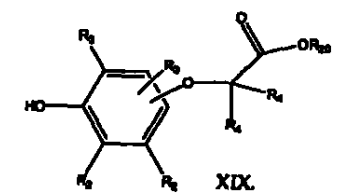


Etapa 1

R₆ es un metilo o un toliilo



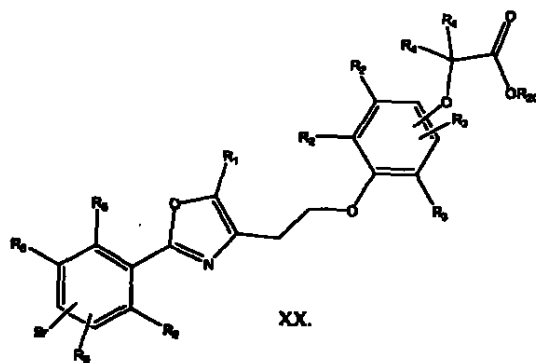
XVIII.



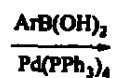
XIX.

Cs₂CO₃, DMF

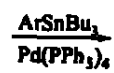
etapa 2



XX.

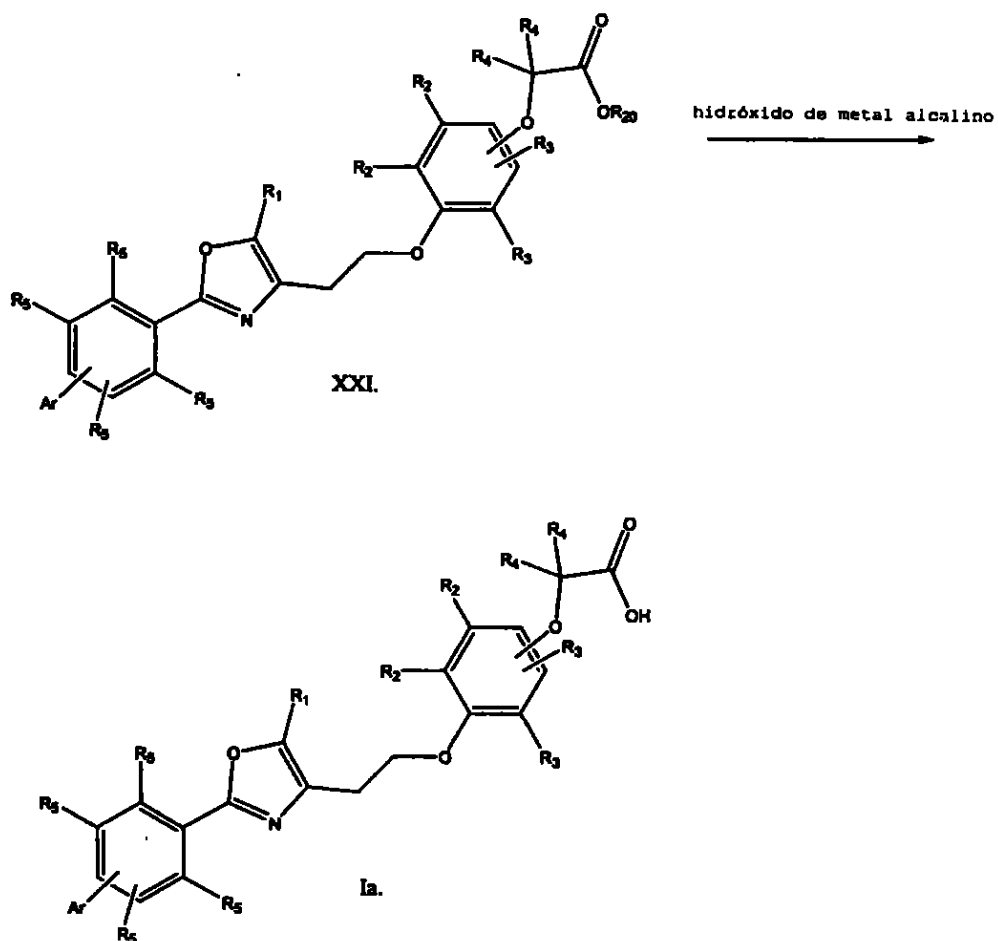


σ



etapa 3

45



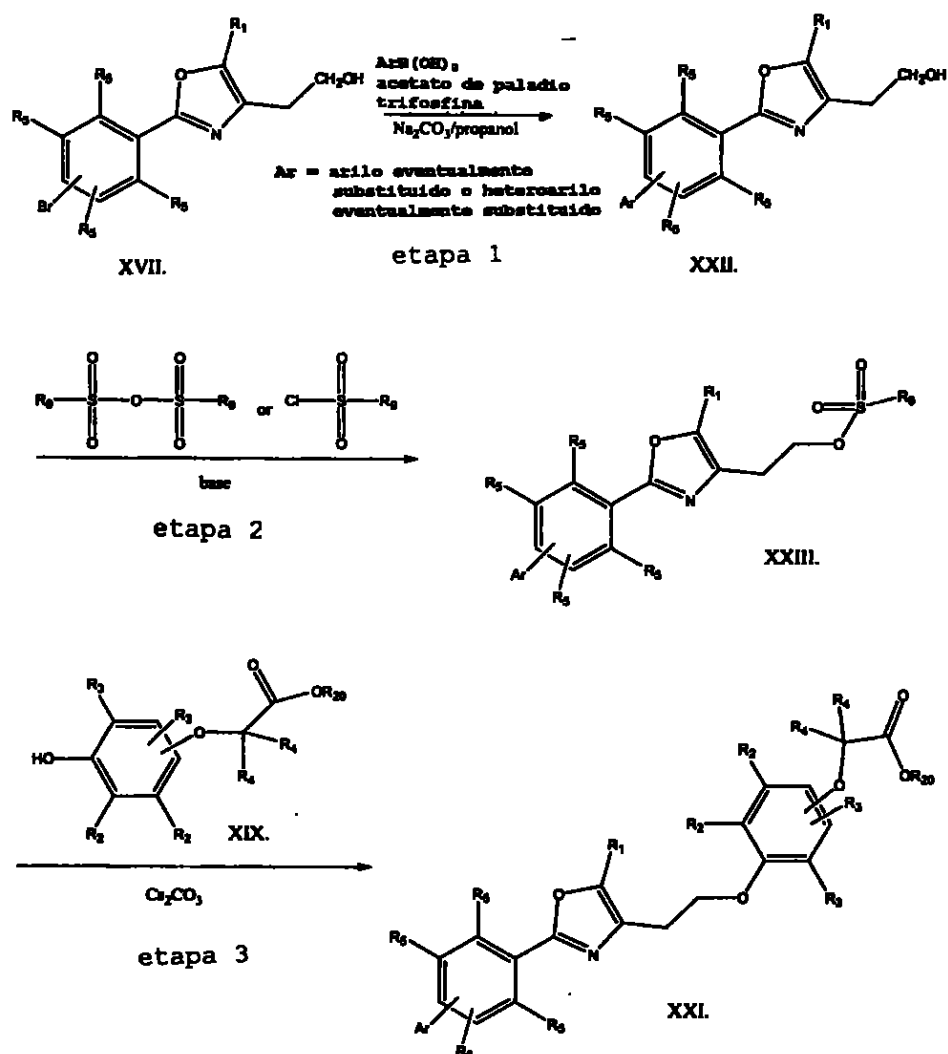
Esquema II: Método 1 para sintetizar compuestos representados por la Fórmula Estructural XXI.

En el Esquema III, se representa un segundo método de preparación de los compuestos representados por la Fórmula Estructural I que tienen un anillo de cinco miembros de oxazol. Se trata el 2-(bromofenil)-4-(2-hidroxietil)oxazol 5-substituido representado por la Fórmula Estructural XVII 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 Fórmula Estructural XXII. Las condiciones de la reacción son las mismas que las descritas para la etapa 3 del Esquema

II.

Se trata entonces el 2-(arilfenil)-4-(2-hidroxi-etil)oxazol 5 substituido con un anhídrido de sulfonilo o un cloruro de sulfonilo en presencia de una base en las condiciones descritas para la etapa 1 del Esquema II, para formar un éster 2-(arilfeniloxazol 5-substituido-4-il)etilsulfonílico representado por la Fórmula Estructural XXIII.

El éster 2-(arilfeniloxazol 5-substituido-4-il)etilsulfonílico reacciona entonces con un fenol representado por la Fórmula Estructural XIX en presencia de carbonato de cesio en condiciones como las descritas para la etapa 2 del Esquema II, para formar un éster del ácido 2-(3-{2-[2-(arilfenil)oxazol 5-substituido-4-il]etoxi}-2-fenoxi)etanoico representado por la Fórmula Estructural XXI.

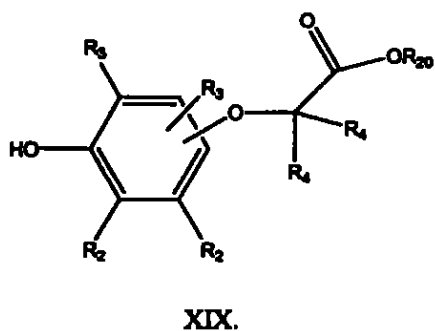
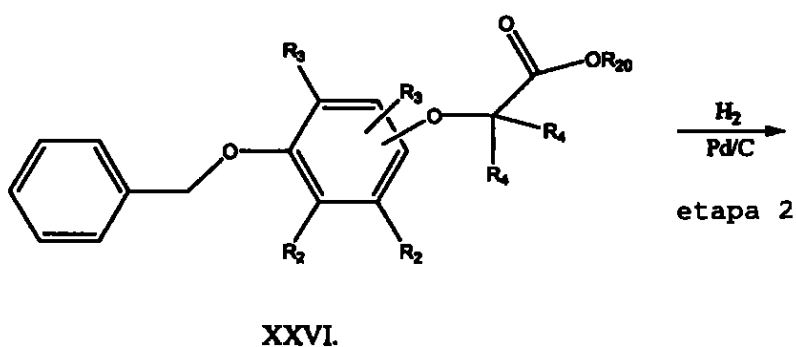
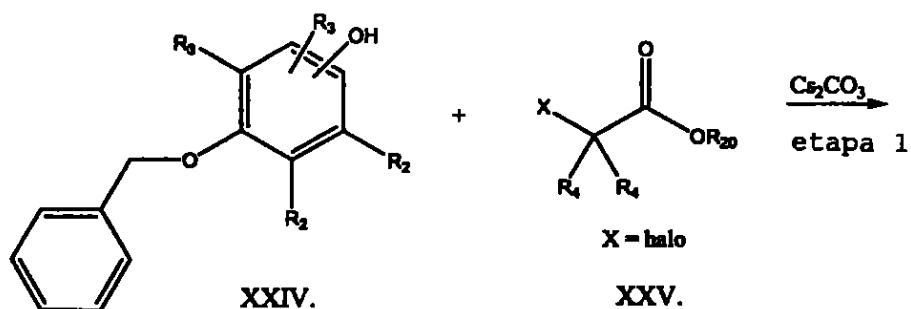


Esquema III: Método 2 para sintetizar compuestos representados por la Fórmula Estructural XXI.

El compuesto representado por la Fórmula Estructural XIX puede ser preparado por el método representado en el Esquema IV. En este método, el benciloxifenol representado por la Fórmula Estructural XXIV reacciona con un α -haloéster representado por la Fórmula Estructural XXV en presencia de carbonato de cesio para formar un compuesto representado por la Fórmula Estructural XXVI. La reacción es llevada a cabo en condiciones anhidras en un solvente aprótico polar, tal como dimetilformamida, a aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C. El α -

haloéster y el carbonato de cesio están presentes en aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 equivalentes molares con respecto al benciloxifenol. Típicamente, la reacción se completa en aproximadamente 10 horas a aproximadamente 24 horas.

El compuesto representado por la Fórmula Estructural XXVI es entonces tratado para eliminar el grupo protector de bencilo y formar el fenol representado por la Fórmula Estructural XIX. Se pueden encontrar métodos de eliminación de un grupo protector de bencilo de un fenol en Greene y col., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª edición (1991), John Wiley & Sons, Inc., New York, páginas 156-158, cuyas enseñanzas completas son aquí incorporadas a modo de referencia. Un método preferido de eliminación de un grupo protector de bencilo es mediante tratamiento del compuesto representado por la Fórmula Estructural XXVI con hidrógeno en presencia de catalizador paladio sobre carbono (Pd-C).



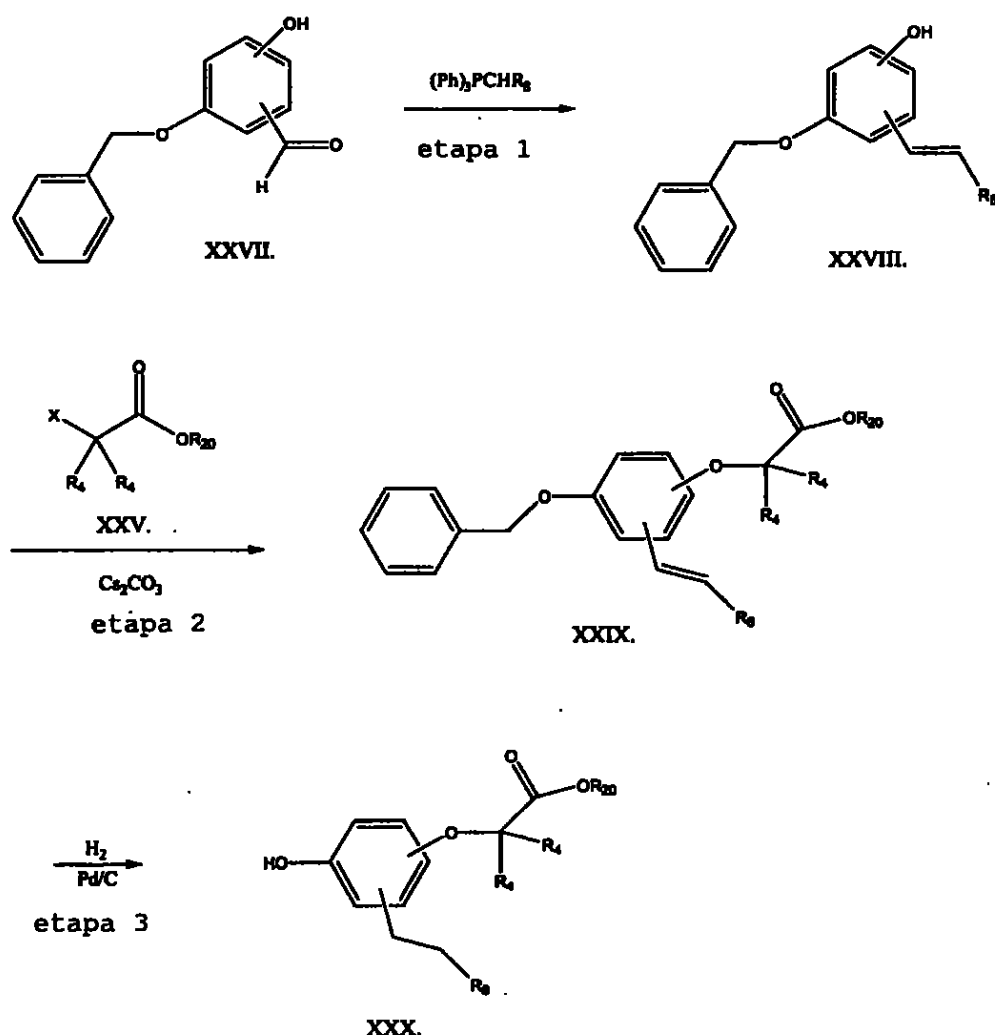
Esquema IV: Método de sintetización de los compuestos representados por la Fórmula Estructural XIX.

- 5 Cuando se desea preparar un compuesto representado por la Fórmula Estructural XIX, en donde al menos un grupo R_2 o R_3 es distinto de hidrógeno, el compuesto puede ser preparado por el método representado en el Esquema V. Se trata un benciloxihidroxibenzaldehído con un

reactivo de Wittig para formar un alquenilbenciloxifenol representado por la Fórmula Estructural XXVIII. R_8 del reactivo de Wittig es un alquilo C1-C5, un aril-alquilo C1-C5, un cicloalquil-alquilo C1-C3 o un cicloalquilo.

5 Las condiciones para llevar a cabo una reacción de Wittig son conocidas para los expertos en la técnica. El alquenilbenciloxifenol reacciona entonces como se ha descrito en la etapa 1 y en la etapa 2 del Esquema IV para formar el compuesto representado por la Fórmula Estructural XXX.

10



Esquema V: Método de sintetización de los compuestos representado por la Fórmula Estructural XXX.

El Esquema VI representa un tercer método de preparación de compuestos representados por la Fórmula Estructural I en donde el anillo de cinco miembros es un oxazol y el anillo de oxazol está substituido con un grupo trifluorometilo. En la etapa 1, el grupo amina de un compuesto representado por la Fórmula Estructural XXXI reacciona con benzaldehído en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio para formar el compuesto representado por la Fórmula Estructural XXXII. La reacción es llevada a cabo en un solvente no polar a aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C y se completa típicamente en aproximadamente 3 horas a aproximadamente 8 horas. En la Fórmula Estructural XXXI, n es como se ha definido para la Fórmula Estructural I y R₁₃ y R₁₄ son cada uno independientemente alquilo, arilo, aril-alquilo C1-C6 o cicloalquil-alquilo C1-C6.

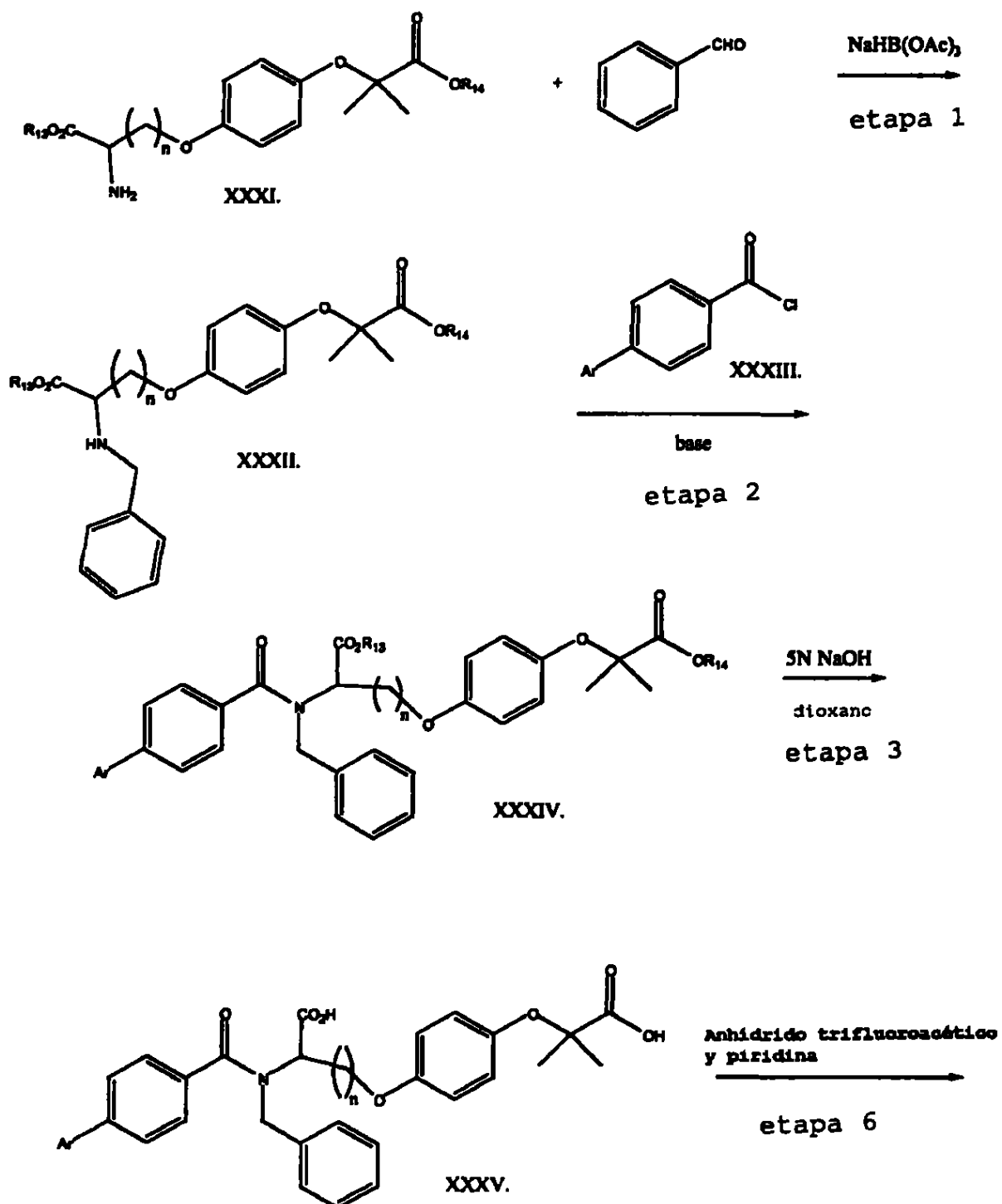
El compuesto representado por la Fórmula Estructural XXXII reacciona entonces con un cloruro ácido de arilo representado por la Fórmula Estructural XXXIII en presencia de una base no prótica, tal como trietilamina o diisopropiletilamina. La reacción es típicamente llevada a cabo en un solvente no polar, tal como cloruro de metileno, y se completa en aproximadamente 8 horas a aproximadamente 16 horas. El producto de la reacción es un compuesto representado por la Fórmula Estructural XXXIV.

El grupo éster α al grupo amino es selectivamente eliminado tratando el compuesto representado por la Fórmula Estructural XXXIV con hidróxido de sodio para formar un compuesto representado por la Fórmula Estructural XXXV. La reacción es típicamente llevada a cabo disolviendo el compuesto representado por la Fórmula Estructural XXXIV en un solvente etérico, tal como dioxano, y añadiendo luego una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio. Se calienta entonces la mezcla a aproximadamente

50°C a aproximadamente 70°C durante aproximadamente 15 horas a aproximadamente 9 horas. Cuando se completa la reacción, se apaga la mezcla añadiendo HCl 1,0 N.

Se forma entonces el anillo de oxazol tratando el compuesto representado por la Fórmula Estructural XXXV con anhídrido trifluoroacético para formar un compuesto representado por la Fórmula Estructural XXXVI. La reacción es llevada a cabo disolviendo el compuesto representado por la Fórmula Estructural XXXV en un solvente inerte no polar, tal como tolueno, y añadiendo piridina. Se enfría entonces la mezcla de reacción a aproximadamente 10°C y se añaden aproximadamente 3 equivalentes de anhídrido trifluoroacético. Se deja entonces que la reacción alcance la temperatura ambiente y se deja que proceda durante aproximadamente 10 horas a aproximadamente 16 horas, calentando luego durante aproximadamente 8 horas a aproximadamente 10 horas.

El ácido carboxílico producto puede eventualmente ser convertido en el éster metílico por tratamiento con diazometano. El Ejemplo 54 fue preparado por este método.



Esquema VI: Método de preparación de compuestos representados por la Fórmula Estructural XXXVI.

Un cuarto método de formación de un compuesto representado por la Fórmula Estructural I en el que el anillo de cinco miembros es un anillo de oxazol, aparece representado en el Esquema VII. El material de partida para esta síntesis es un compuesto representado por la Fórmula Estructural XXXVII, que puede ser preparado hidrolizando los grupos éster del compuesto representado por la Fórmula Estructural XXXIV y eliminando el grupo protector de bencilo. Los métodos de hidrolización de ésteres pueden ser encontrados en Greene y col., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª edición (1991), John Wiley & Sons, New York, página 229-231, cuyas enseñanzas completas son aquí incorporadas a modo de referencia. Los métodos de eliminación de un grupo protector de bencilo de una amina pueden encontrarse en ídem, página 364-366, cuyas enseñanzas completas son aquí incorporadas a modo de referencia..

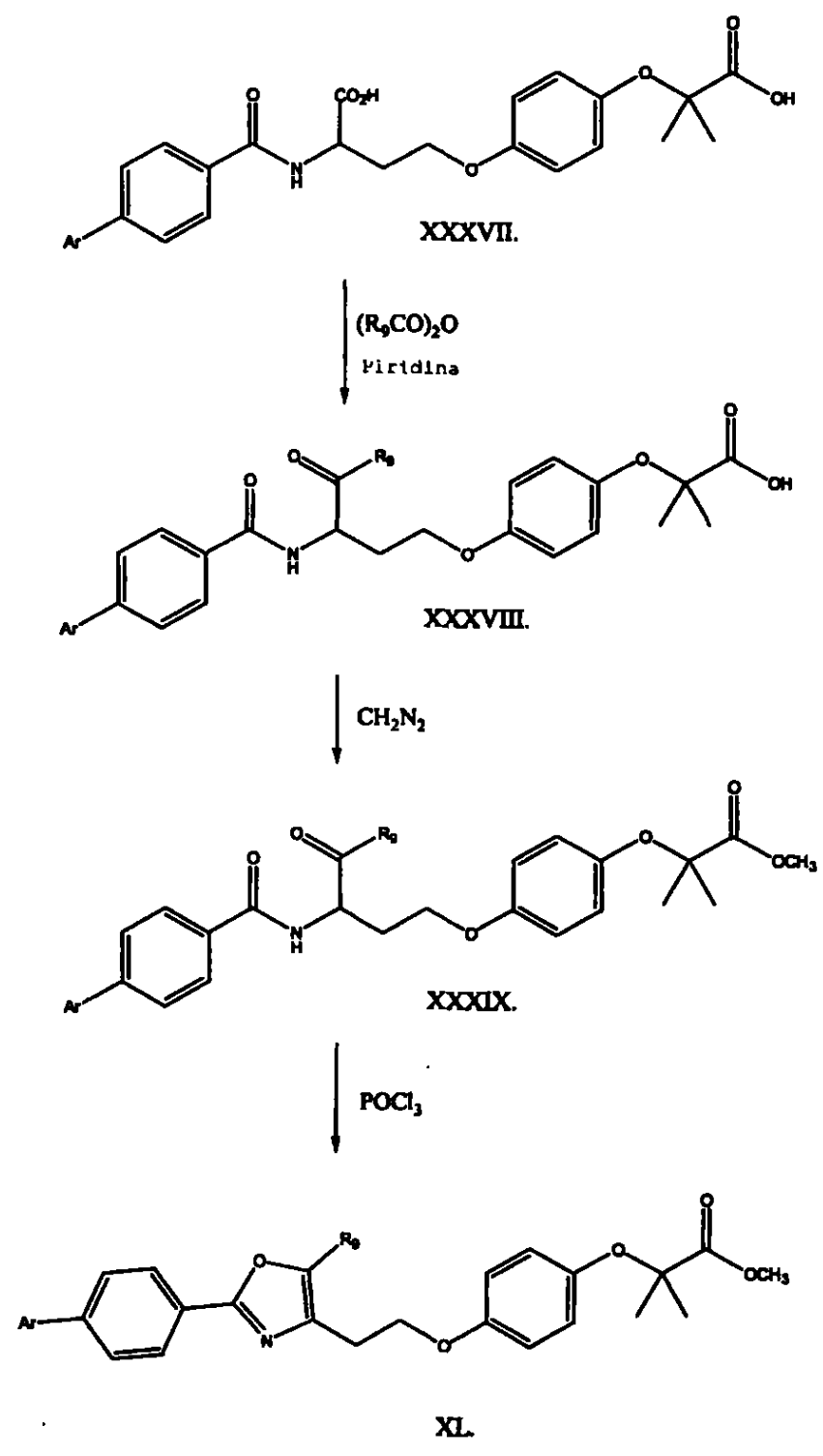
El compuesto representado por la Fórmula Estructural XXXVII reacciona con anhídrido para formar un compuesto representado por la Fórmula Estructural XXXVIII. R₉ en el compuesto anhídrido es un grupo alquilo C1-C4 o fenilo. La reacción es típicamente llevada a cabo en piridina o en una mezcla de una base aprótica y un solvente inerte, tal como dioxano o THF.

El compuesto representado por la Fórmula Estructural XXXVIII es entonces convertido en el éster metílico representado por la Fórmula Estructural XXXIX. Un método para formar un éster metílico a partir de un ácido carboxílico es tratar el ácido carboxílico con diazometano. Se pueden encontrar otros métodos de formación de un éster metílico de un ácido carboxílico en ídem, páginas 231-234, cuyas enseñanzas son aquí incorporadas en su totalidad a modo de referencia.

Se forma el anillo de oxazol tratando el compuesto representado por la Fórmula Estructural XXXIX con

oxicloruro de fósforo para formar el compuesto representado por la Fórmula Estructural XL. La reacción es llevada a cabo en un solvente aprótico polar, tal como dimetilformamida, a aproximadamente 70°C a aproximadamente 110°C. la reacción se completa típicamente en aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 1 hora.

El éster puede ser hidrolizado a un ácido por tratamiento con una solución alcohólica de hidróxido de sodio. Los compuestos de los Ejemplos 52 y 53 fueron preparados usando este método.



Esquema VII: Método de preparación de compuestos representados por la Fórmula Estructural XL.

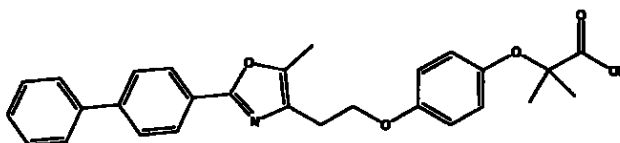
Se sintetizaron compuestos de la presente invención, en los que el anillo de cinco miembros es un anillo de tiazol según el método descrito en *Journal of Medicinal Chemistry* (1998), 41: 5037. Los Ejemplos 45 y 46 describen este método con más detalle.

EJEMPLOS

General:

Los espectros de infrarrojos fueron registrados en un espectrómetro Perkin Elmer 781. Los espectros de ^1H RMN fueron registrados en un espectrómetro Varian de 400 MHz a temperatura ambiente. Los datos son registrados como sigue: desviación química en ppm con respecto al patrón interno de tetrametilsilano en la escala δ , multiplicidad (amp. = amplio, s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuartete, qn = quintuplete y m = multiplete), integración, constante de acoplamiento (Hz) y asignación. Los datos de ^{13}C RMN fueron registrados en un espectrómetro Varian de 400 MHz a temperatura ambiente. Las desviaciones químicas son dadas en ppm con respecto al tetrametilsilano en la escala δ , con la resonancia del solvente emplea como patrón interno (CDCl_3 a 77,0 ppm y $\text{DMSO}-d_6$ a 39,5 ppm). Los análisis de combustión fueron realizados por Eli Lilly & Company Microanalytical Laboratory. Los espectros de masas de alta resolución fueron obtenidos en espectrómetros VG ZAB 3F o VG 70 SE. La cromatografía analítica en capa fina fue realizada en placas de gel de sílice 60-F de 0,25 mm con Reactivo EM. La visualización fue conseguida con luz UV.

EJEMPLO 1: Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico



A. Óxido de 4,5-dimetil-2-(4-bromofenil)oxazol

Se enfrió una solución de 2,3-butanodiona monooxima (50 g, 0,49 mol) y 4-bromobenzaldehído (101 g, 0,54 mol) en ácido acético (500 ml) a 0°C y se burbujeó después HCl gaseoso a través de la solución durante 35 min, mientras que se agitaba la solución en un baño de hielo. Se añadió entonces éter dietílico (500 ml) a la reacción para precipitar el producto y se agitó la suspensión resultante durante 45 min a 0°C antes de filtrarla. Se lavaron los sólidos con Et₂O (50 ml), se recogieron en agua (1 L) y se añadió NH₄OH conc. (60 ml) a la suspensión. Se extrajo esta mezcla con CHCl₃, se secó la capa orgánica (MgSO₄) y se eliminó el solvente a vacío para obtener 97,4 g (74%) de óxido de 4,5-dimetil-2-(4-bromofenil)oxazol como sólido blanco. El compuesto hubo de ser usado directamente en 24-48 h. ¹H RMN (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). EMAR (TOF) m/z calculado para C₁₁H₁₁⁷⁹BrNO₂: 267,997; encontrado: 267,9951.

B. 2-(4-Bromofenil-4-(clorometil)-5-metiloxazol

Se trató una solución de óxido de 4,5-dimetil-2-(4-bromofenil)oxazol (96,6 g, 0,36 mol) en CHCl₃ (0,90 L) gota a gota con oxicloruro de fósforo (61,1 g, 0,40 mol), dejando que la reacción produjera una exotermia, y se agitó después a reflujo durante 30 min. Se enfrió entonces la reacción a temperatura ambiente y se lavó con agua (2 x 1 L). Se retroextrajeron los lavados acuosos combinados con CH₂Cl₂ (2 x 400 ml). Se secaron las capas orgánicas (MgSO₄) y se eliminó el solvente a vacío para obtener un producto bruto, que fue recristalizado con hexanos calientes (300 ml), decantando el sobrenadante caliente para separarlo de un material oleoso

oscuro. Se agitó el aceite oscuro que quedaba en hexanos calientes adicionales (200 ml) y se enfriaron los sobrenadantes combinados a 0°C para cristalizar el producto, el cual fue aislado por filtración para obtener 74,2 g (72%) de 2-(4-bromofenil-4-(clorometil)-5-metiloxazol en forma de polvo verde lima. $R_f = 0,39$ en acetato de etilo 20%/hexanos. ^1H RMN (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) $_{\text{máx}}$ 281 nm (21349). EMAR (RBA) m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}^{79}\text{BrClNO}$: 285,9634; encontrado: 285,9641. Análisis calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClBrNO}$: C, 46,11; H, 3,17; N, 4,89; Cl, 12,37; Br, 27,88. Encontrado: C, 46,28; H, 3,07; N, 4,81; Cl, 12,36; Br, 27,88.

C. Ácido 2-(4-bromofenil)-5-metil-4-oxazolacético

A una solución de 2-(4-bromofenil-4-(clorometil)-5-metiloxazol (64,8 g, 0,23 mol) en DMF (400 ml) se añadió cianuro de potasio en polvo (22,1 g, 0,34 mol) y yoduro de potasio (28,6 g, 0,17 mol) y se calentó la mezcla resultante a 85°C durante 3,5 h. Se enfrió luego la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se disolvió carbonato de potasio (5 g) en agua (800 ml) y se añadió por goteo a la reacción para precipitar 2-(4-bromofenil-4-(cianometil)-5-metiloxazol (agítese vigorosamente durante 15 min después de la adición), el cual fue aislado por filtración y lavado con agua (2 x 400 ml). Se llevó el 2-(4-bromofenil-4-(cianometil)-5-metiloxazol bruto tal cual a la siguiente etapa sin purificación. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7,85 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Se combinó el 2-(4-bromofenil-4-(cianometil)-5-metiloxazol bruto (supónganse 0,22 mol) con 2-

metoxietanol (630 ml) y se añadió KOH sólido al 85% (74,6 g, 1,33 mol) en agua (360 ml) a la reacción. Se calentó la mezcla a reflujo durante 3 h, se enfrió, se apagó con HCl 2 M (500 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂. Se secó la capa orgánica (MgSO₄) y se eliminó el solvente a vacío, usando tolueno para eliminar azeotrópicamente el 2-metoxietanol residual. Se recrystalizó el producto bruto (57,3 g) con tolueno (450 ml) para obtener 39,8 g (60%) de ácido 2-(4-bromofenil)-5-metil-4-oxazolacético como polvo de color blanco sucio. R_f = 0,23 en MeOH 10%/CH₂Cl₂. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 9,00 (s amp., 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)_{máx} 288 nm (19626).

D. 2-(4-Bromofenil)-5-metil-4-oxazoletanol

Se trató una solución de ácido 2-(4-bromofenil)-5-metil-4-oxazolacético (39,1 g, 0,13 mol) en THF seco (175 ml) gota a gota con complejo de borano-THF (227 ml de una solución 1,0 M en THF, 1,3 mol) a lo largo de 2 h (temperatura de reacción 35°C). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente bajo N₂, se apagó la reacción con lenta adición de metanol (60 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con NaOH 1 N (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 200 ml). Se lavó la capa orgánica con H₂O (3 x 100 ml), se secó (MgSO₄) y se eliminó el solvente a vacío para obtener 38,7 g de producto bruto, que fue recrystalizado con tolueno (200 ml, lávese el sólido con hexanos fríos) para obtener 26,9 g (72%) de 2-(4-bromofenil)-5-metil-4-oxazoletanol como polvo blanco. R_f = 0,37 en MeOH 10%/CH₂Cl₂. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 7,84-7,82 (m, 2H), 7,57-7,55 (m, 2H), 3,91 (c, 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, CDCl_3) 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)_{máx} 290 nm (20860). Análisis calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$: C, 51,09; H, 4,29; N, 4,96; Br, 28,32. Encontrado: C, 51,31; H, 4,06; N, 4,90; Br, 28,19.

E. 2-(Bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etanol

Se disolvieron 2-(4-bromofenil)-5-metil-4-oxazoletanol (10,0 g, 35,0 mmol) y ácido fenilborónico (4,5 g, 38,0 mmol) en n-propanol (120 ml) antes de añadir trifenilfosfina (165,2 mg, 0,63 mmol), acetato de paladio (46 mg, 2,1 mmol) y Na_2CO_3 (4,5 g, 42 mmol disueltos en 30 ml de H_2O destilada). Se calentó la solución a reflujo y se agitó durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla a presión reducida y se repartió después entre CH_2Cl_2 (100 ml) y NaOH 1 N (100 ml). Se extrajo la fase acosa con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida para obtener 2-(4-bifenil)-5-metil-4-oxazoletanol (9,5 g, rendimiento del 97%) como un sólido blanco, que fue usado directamente sin mayor purificación. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) 8,01 (d, 2H), 7,77-7,50 (m, 4H), 7,46 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 3,91 (c, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,18 (t, $J = 6$ Hz, OH), 2,72 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3H).

F. Éster 2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)-etílico del ácido toluen-4-sulfónico

A una solución de 2-(bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etanol (15,8 g, 56,6 mmol) en CH_2Cl_2 (250 ml) a temperatura ambiente bajo N_2 , se añadieron piridina (14,7 g, 185 mmol, 15,0 ml) y DMAP (2,03 g, 16,6 mmol), seguido de adición por porciones de anhídrido tosílico (24,57 g, 75,2 mmol). La reacción produjo una exotermia a 32°C y se agitó durante 30 min antes de añadir 2,3 g adicionales de anhídrido tosílico. Se diluyó la

mezcla con 100 ml de CH_2Cl_2 y se agitó vigorosamente con HCl 1 N (150 ml) durante 15 min y se secó luego la fase orgánica (MgSO_4) y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (100 ml, empaquetada con CH_2Cl_2). Después de lavar el gel de sílice con acetato de etilo (100 ml), se concentró la solución para obtener éster 2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico como un sólido blanco (23,3 g, 95%), que fue utilizado sin mayor purificación. $R_f = 0,51$ en acetato de etilo 60%/hexanos. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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).

G. Éster etílico del ácido 2-metil-2-{4-[2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}propiónico

Se calentó una mezcla de éster 2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (14,9 g, 34,3 mmol), éster etílico del ácido 2-(4-hidroxifenoxi)-2-metilpropiónico (Patente EE.UU. de American Home Products N° 3.795.691) (6,15 g, 27,4 mmol) y Cs_2CO_3 (12,0 g, 36,8 mmol) a 55°C en DMF (110 ml) durante 18 h. Se repartió la reacción entre acetato de etilo (160 ml) y H_2O (180 ml) y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (150 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida a un aceite, que fue purificado por cromatografía en columna (600 ml de SiO_2 , acetato de etilo 10%/hexanos a acetato de etilo 20%/hexanos) para obtener éster etílico del ácido 2-metil-2-{4-[2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}propiónico (6,25 g, 47%) como aceite viscoso incoloro. $R_f = 0,48$ en acetato de etilo 35%/hexanos. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) 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 (c, $J = 9,2$ 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).

H. Ácido 2-metil-2-{4-[2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}propiónico

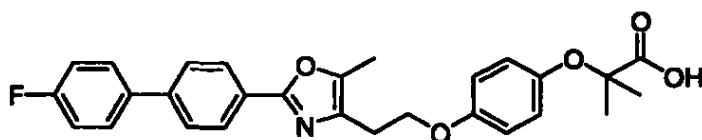
5 Se disolvió éster etílico del ácido 2-metil-2-{4-[2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-propiónico (12,0 g, 24,7 mmol) en metanol (200 ml) y se añadió NaOH 2 N (150 ml). La solución turbia resultante se volvió transparente a los 30 min y se agitó la reacción vigorosamente durante la noche. Se concentró la solución a presión reducida, se diluyó con H₂O (100 ml) y se acidificó a pH = 1 con HCl 5 N. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 200 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para obtener un aceite. Se
10 recristalizó el aceite (8,23 g) con acetato de etilo (24 ml) y hexanos (56 ml) para obtener ácido 2-metil-2-{4-[2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}propiónico (7,57 g, 67%) como agujas incoloras después de secar a 50°C a vacío durante 6 h. Rf = 0,14 en acetato de etilo 35%/hexanos. Pf 123-124°C. ¹H RMN (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, $J = 6,4$, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,53 (s, 6H). EM m/e calculado para C₂₈H₂₈NO₅ (M⁺+1) 458,2; encontrado: 458,2.
20
25

El ácido 2-metil-2-{4-[2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}propiónico puede existir en al menos dos formas cristalinas o polimorfos. Se formó un polimorfo disolviendo el compuesto en un volumen de acetato de etilo, añadiendo luego dos volúmenes de hexano con calentamiento. Al enfriar la mezcla, se formaron
30 cristales, que fundían a 123-124°C. Se formó un segundo polimorfo calentando una solución del compuesto en un volumen de acetato de etilo a reflujo, añadiendo después un
35 volumen de heptano. Al enfriar la solución, se formaron

64

cristales que se fundían a 141°C. Las Figuras 1 y 2, respectivamente, muestran los resultados del análisis calorimétrico de barrido diferencial y del análisis cristalográfico de rayos X de varios polimorfos del ácido 2-metil-2-(4-[2-(5-metil-2-bifenil-4-il)etoxi]fenoxi)propiónico.

EJEMPLO 2: Ácido 2-(4-{2-[2-(4'-fluorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico



A. Éster 2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etílico del ácido toluen-4-sulfónico

A una solución de 2-(4-bromofenil)-5-metil-4-oxazoletanol (8,89 g, 31,5 mmol) (véase el Ej. 1, Parte D) en CH₂Cl₂ (150 ml) a temperatura ambiente y bajo N₂, se añadió piridina (8,74 g, 110 mmol, 8,9 ml) y DMAP (0,97 g, 7,88 mmol), seguido de adición por porciones de anhídrido tosílico (12,7 g, 37,8 mmol). La reacción produjo una exotermia a 32°C y se agitó durante 1 h antes de añadir HCl 1 N (200 ml). Se agitó la mezcla vigorosamente durante 15 min y luego se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (200 ml, empaquetada con CH₂Cl₂). Después de lavar el gel de sílice con acetato de etilo (100 ml), se concentró la solución para obtener éster 2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etílico del ácido toluen-4-sulfónico, que fue usado sin mayor purificación (pf 136°C).

B. Éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

Se calentó una mezcla de éster 2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etílico del ácido toluen-4-sulfónico, éster etílico del ácido 2-(4-hidroxifenoxi)-2-metilpropanoico (Pat. EE.UU. de American Home Products N° 3.795.691) (7,06 g, 31,5 mmol) y Cs₂CO₃ (13,3 g, 41,0 mmol) a 55°C en DMF (45 ml) durante 18 h. Se repartió la reacción entre acetato de etilo (250 ml) y H₂O (250 ml) y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida a un aceite, que fue purificado por cromatografía en columna (1.500 ml de SiO₂, hexanos a 10% acetato de etilo/hexanos) para obtener éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (6,81 g, 44%) como un sólido de color blanco sucio. R_f = 0,48 en acetato de etilo 35%/hexanos. P_f = 78-79°C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,85-7,82 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 2H), 6,83-6,75 (m, 4H), 4,22 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,18 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,52 (s, 6H), 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3H); y el subproducto 2-(4-bromofenil)-5-metil-4-viniloxazol (1,81 g, 22%) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,92-7,87 (m, 2H), 7,58-7,55 (m, 2H), 6,54 (dd, J = 17,3, 10,8 Hz, 1H), 5,94 (dd, J = 17,0, 1,8 Hz, 1H); 5,30 (dd, J = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H).

C. Éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4'-fluorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

A un matraz de fondo redondo de 25 ml, equipado para agitación magnética y equipado con un condensador de reflujo se añadieron éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-

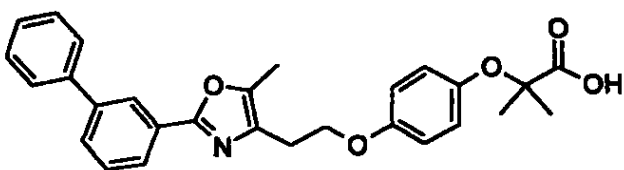
metilpropiónico (0,410 mmol, 200 mg), ácido 4-fluorofenilborónico (0,451 mmol), tolueno (5 ml), etanol (5 ml) y carbonato de sodio (0,819 mmol, 0,410 ml de una solución 2 M). Se desgasificó esta mezcla a vacío y se
 5 añadió nitrógeno a una presión positiva. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (catalítico, punta de espátula) y se calentó la reacción a reflujo durante 3 h. Se añadió agua destilada a la mezcla. A continuación, se extrajo ésta con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Se recogió la capa orgánica,
 10 se filtró sobre una delgada almohadilla de gel de sílice y se concentró a vacío. Se purificó entonces la mezcla bruta por cromatografía en gel de sílice, obteniéndose éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4'-fluorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico.
 15

D. Ácido 2-(4-{2-[2-(4'-fluorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

A un matraz de fondo redondo de 20 ml, equipado para agitación magnética y equipado con un condensador de reflujo, se añadieron éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4'-fluorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (0,268 mmol), hidróxido de litio (0,535 mmol, 0,268 ml de una solución 2 N) y
 20 etanol (5 ml). Se calentó esta solución a reflujo durante 2 h. Se añadió agua destilada a la mezcla y se ajustó el pH a 3 usando una solución de HCl 1 N. Se extrajo la capa orgánica con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se concentró a vacío. Se volvió a solvatar este aceite bruto
 25 en acetato de etilo puro y se filtró sobre una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado a vacío y se cristalizó el aceite bruto usando acetonitrilo. Se recogieron los cristales y se secaron a vacío, obteniéndose ácido 2-(4-{2-[2-(4'-fluorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico. ¹H RMN (400 MHz,
 30

CDCl₃) 8,02 (2H, m), 7,64 (4H, m), 7,59 (2H, m), 7,13 (2H, m), 6,89 (2H, d), 6,78 (2H, d), 4,16 (2H, t), 3,00 (2H, t), 2,39 (3H, s), 1,53 (6H, s).

EJEMPLO 3: Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico



A. 3-Óxido de 2-(3-bromofenil)-4,5-dimetiloxazol

Se enfrió una solución de 2,3-butanodiona monooxima (50 g, 0,49 mol) y 3-bromobenzaldehído (101 g, 0,54 mol) en ácido acético (500 ml) a 0°C y se burbujeó luego HCl gaseoso a través de la solución durante 35 min, mientras que se agitaba la reacción en un baño de hielo. Se añadió entonces éter dietílico (500 ml) a la reacción para precipitar el producto y se agitó la suspensión resultante durante 45 min a 0°C antes de filtrarla. Se lavaron los sólidos con Et₂O (50 ml), se recogieron en agua (1 L) y se concentraron y se añadió NH₄OH (60 ml) a la suspensión. Se extrajo esta mezcla con CHCl₃, se secó la capa orgánica (MgSO₄) y se eliminó el solvente a vacío para obtener 97,4 g (74%) de 3-óxido de 2-(3-bromofenil)-4,5-dimetiloxazol como un sólido blanco. El compuesto hubo de ser directamente usado en 24-48 h. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,60 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

B. 2-(3-Bromofenil)-4-(clorometil)-5-metiloxazol

Se trató una solución de 3-óxido de 2-(3-bromofenil)-4,5-dimetiloxazol (96,6 g, 0,36 mol) en CHCl₃ (0,90 L) gota a gota con oxicloruro de fósforo (61,1 g, 0,40 mol), dejando que la reacción produjera una exoter-

63

mia, y se agitó después a reflujo durante 30 min. Se enfrió entonces la reacción a temperatura ambiente y se lavó con agua (2 x 1 L). Se retroextrajeron los lavados acuosos combinados con CH₂Cl₂ (2 x 400 ml). Se secaron las capas orgánicas (MgSO₄) y se eliminó el solvente a vacío para obtener el producto bruto, el cual fue recristalizado con hexanos calientes (300 ml), decantando el sobrenadante caliente para separarlo de un material oleoso obscuro. Se agitó el aceite obscuro que quedaba en hexanos calientes adicionales (200 ml) y se enfriaron los sobrenadantes combinados a 0°C para cristalizar el producto, que fue aislado por filtración para obtener 74,2 g (72%) de 2-(3-bromofenil)-4-(clorometil)-5-metiloxazol en forma de un polvo verde lima. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8,19 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).

C. Ácido 2-(3-bromofenil)-5-metil-4-oxazolacético

20 A una solución de 2-(3-bromofenil)-4-(clorometil)-5-metiloxazol (64,8 g, 0,23 mol) en DMF (400 ml) se añadieron cianuro de potasio en polvo (22,1 g, 0,34 mol) y yoduro de potasio (28,6 g, 0,17 mol) y se calentó la mezcla resultante a 85°C durante 3,5 h. Se enfrió entonces la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se disolvió carbonato de potasio (5 g) en agua (800 ml) y se añadió por goteo a la reacción para precipitar el producto (agítese vigorosamente durante 15 min después de la adición), el cual fue aislado por filtración y lavado con agua (2 x 400 ml). Se llevó el [2-(3-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]acetonitrilo bruto como tal a la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8,00 (t, J = 1,83 Hz, 1H), 7,90 (dt, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,70 (ddd, J = 8,0, 1,8, 1,2 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).

69

Se combinó el [2-(3-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]acetonitrilo bruto (supónganse 0,22 mol) con 2-metoxietanol (630 ml) y se añadió KOH sólido al 85% (74,6 g, 1,33 mol) en agua (360 ml) a la reacción. Se calentó la mezcla a reflujo durante 3 h, se apagó con HCl 2 M (500 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂. Se secó la capa orgánica (MgSO₄) y se eliminó el solvente a vacío, usando tolueno para eliminar azeotrópicamente el 2-metoxietanol residual. Se recristalizó el producto bruto (57,3 g) con tolueno (450 ml) para obtener 39,8 g (60%) de ácido 2-(3-bromofenil)-5-metil-4-oxazolacético como un polvo de color blanco sucio. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,99 (t, J = 1,83 Hz, 1H), 7,88 (dt, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,65 (ddd, J = 8,1, 1,8, 1,5 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,35 (s, 3H).

D. 2-(3-Bromofenil)-5-metil-4-oxazoletanol

Se trató gota a gota una solución de ácido 2-(3-bromofenil)-5-metil-4-oxazolacético (39,1 g, 0,13 mol) en THF seco (175 ml) con complejo de borano-THF (227 ml de una solución 1,0 M en THF, 1,3 mol) a lo largo de 2 h (temperatura de reacción, 35°C). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente bajo N₂, se apagó la reacción mediante adición lenta de metanol (60 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con NaOH 1 N (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 200 ml). Se lavó la capa orgánica con H₂O (3 x 100 ml), se secó (MgSO₄) y se eliminó el solvente a vacío para obtener 38,7 g de producto bruto, el cual fue recristalizado con tolueno (200 ml, lávese el sólido con hexanos fríos) para obtener 26,9 g (72%) de 2-(3-bromofenil)-5-metil-4-oxazoletanol como polvo blanco. Pf 92-93°C. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,99 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 5,5 Hz, OH), 3,63 (c, J = 5,5 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H).

E. Éster 2-[2-(3-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etílico del ácido toluen-4-sulfónico

A una solución de 2-(3-bromofenil)-5-metil-4-oxazoletanol (8,89 g, 31,5 mmol) en CH₂Cl₂ (150 ml) a temperatura ambiente y bajo N₂, se añadieron piridina (8,74 g, 110 mmol, 8,9 ml) y DMAP (0,97 g, 7,88 mmol), seguido de adición gota a gota de anhídrido tosílico (12,7 g, 37,8 mmol). La reacción produjo una exotermia hasta 32°C y se agitó durante 1 h antes de añadir HCl 1 N (200 ml). Se agitó la mezcla vigorosamente durante 15 min y se secó entonces la fase orgánica (MgSO₄) y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (200 ml, empaquetado con CH₂Cl₂). Tras lavar el gel de sílice con acetato de etilo (100 ml), se concentró la solución para obtener éster 2-[2-(3-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etílico del ácido toluen-4-sulfónico, que fue usado sin mayor purificación (pf 136°C). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

F. Éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(3-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

Se calentó una mezcla de éster 2-[2-(3-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etílico del ácido toluen-4-sulfónico, éster etílico del ácido 2-(4-hidroxifenoxi)-2-metilpropanoico (Pat. EE.UU. de American Home Products N° 3795691) (7,06 g, 31,5 mmol) y Cs₂CO₃ (13,3 g, 41,0 mmol) a 55°C en DMF (45 ml) durante 18 h. Se repartió la reacción entre acetato de etilo (250 ml) y H₂O (250 ml) y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida a un aceite, el cual fue purificado por cromatografía en columna (1.500 ml de

SiO₂, hexanos a acetato de etilo 10%/hexanos) para obtener éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(3-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (6,81 g, 44%) en forma de sólido de color blanco sucio. R_f = 0,39 en acetato de etilo:hexanos 1:4. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,49 (ddd, J = 8,0, 2,0, 1,2 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80-6,72 (m, 4H), 4,20 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,49 (s, 6H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EM (IE) 510,1 (M+Na)⁺, 488,1 (M+H)⁺.

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

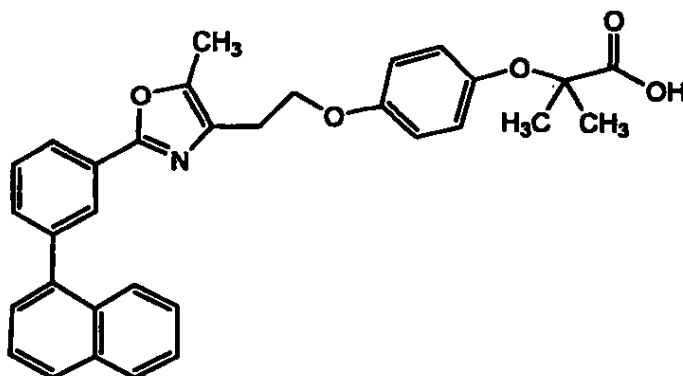
Se trató una solución de éster etílico del ácido de 2-{4-[2-(3-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (433 mg, 0,907 mmol) y ácido fenilborónico (121,6 mg, 0,998 mmol) en tolueno:etanol (18,2 ml de una solución 1:1) con Na₂CO₃ (ac.) (0,906 ml de una solución 2 M). Se aplicó una atmósfera de nitrógeno, se añadió Pd(PPh₃)₄ (52,5 mg) y se calentó la mezcla de color naranja a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se repartió la mezcla entre acetato de etilo (20 ml) y H₂O (30 ml). Se separaron las capas y se retroextrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el producto por cromatografía en gel de sílice (20 g de SiO₂, acetato de etilo:hexanos 3:7) para obtener 393,7 mg (89%) como un aceite de color naranja. R_f = 0,16 en acetato de etilo:hexanos 3:7. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23-8,19 (s, 1H), 7,99-7,93 (d, 1H), 7,70-7,28 (m, 7H), 6,83-6,77 (d, 2H), 6,67-6,70 (d, 2H), 4,24-4,10 (c, 2H), 4,20-4,16 (d, 2H), 3,99-3,92 (t, 2H), 2,40-2,31 (s, 3H), 1,58-1,48 (s,

6H), 1,30-1,19 (t, 3H).

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

Se trató una solución agitada de éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico (345,2 mg, 0,711 mmol) en etanol (8,9 ml) con NaOH (ac.) (0,854 ml de una solución 5 M) y se calentó a reflujo durante 1 h. Se acidificó la solución caliente a pH 1 con HCl 1 M (6 ml). Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se volvió a enfriar después a 0°C antes de filtrar el producto. Después de lavar con H₂O, se secó el producto a vacío a 50°C para obtener 226,2 mg (70%) como un sólido cristalino blanco. R_f = 0,2 en acetato de etilo:hexanos 6:4. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,64-7,62 (m, 3H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,88-6,77 (m, 4H), 4,18 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,51 (s, 6H).

20 EJEMPLO 4: Ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(3-naftalen-1-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico



25 A. Éster etílico del ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(3-naftalen-1-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico

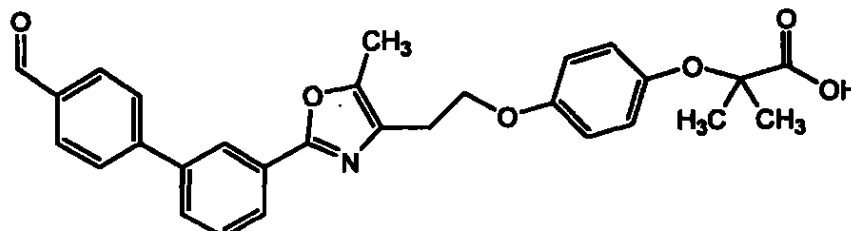
Se trató una solución de éster etílico del ácido 2-(4-{2-

- [2-(3-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (433 mg, 0,907 mmol) (véase el Ej. 3, parte F) y ácido 1-naftilenborónico (0,998 mmol) en tolueno:etanol (18,2 ml de una solución 1:1) con Na₂CO₃ (ac.) (0,906 ml de una solución 2 M). Se aplicó una atmósfera de nitrógeno, se añadió Pd(PPh₃)₄ (52,5 mg) y se calentó la mezcla de color naranja a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se repartió la mezcla entre acetato de etilo (20 ml) y H₂O (30 ml). Se separaron las capas y se retroextrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el producto por cromatografía el gen de sílice (20 g de SiO₂, acetato de etilo:hexanos 3:7). R_f = 0,16 en acetato de etilo:hexanos 1:9. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11-8,05 (m, 2H), 7,90-7,82 (m, 3H), 7,56-7,39 (m, 6H), 6,80-6,72 (m, 4H), 4,22-4,19 (m, 4H), 2,98 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,22 (t, 6H). EM (IE) 436,5 (M+H)⁺.
- 20 B. Ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(3-naftalen-1-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico
- Se trató una solución agitada de éster etílico del ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(3-naftalen-1-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico (0,711 mmol) en etanol (8,9 ml) con NaOH (ac.) (0,854 ml de una solución 5 M) y se calentó a reflujo durante 1 h. Se acidificó la solución caliente a pH 1 con HCl 1 M (6 ml). Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se volvió a enfriar después a 0°C antes de filtrar el producto. Después de lavar con H₂O, se secó el producto a vacío a 50°C para obtener un sólido cristalino blanco. R_f = 0,22 en acetato de etilo:hexanos 6:4. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,90-7,82 (m, 3H), 7,53-7,39 (m, 6H), 6,86-6,75 (m, 4H), 4,16 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,47 (s,

6H). EM (IE) 508,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 5: Ácido 2-(4-{2-[2-(4'-formilbifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

5



A. Éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4'-formilbifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

10 Se trató una solución de éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(3-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (0,907 mmol) (véase el Ej. 3, parte F) y ácido 1-(4-formilfenil)borónico (0,998 mmol) en tolueno:etanol (18,2 ml de una solución 1:1) con

15 Na₂CO₃ (ac.) (0,906 ml de una solución 2 M). Se aplicó una atmósfera de nitrógeno, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,045 mmol) y se calentó la mezcla de color naranja a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se repartió la mezcla entre acetato de etilo (20 ml) y H₂O (30

20 ml). Se separaron las capas y se retroextrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el producto por cromatografía en gel de sílice (20 g de SiO₂, acetato de etilo:hexanos 3:7). R_f = 0,24 en acetato de

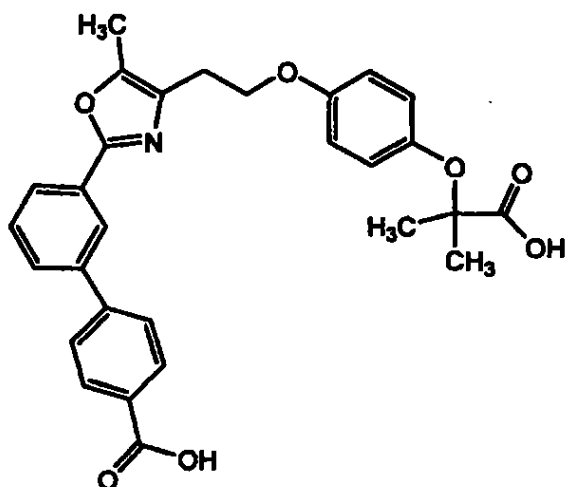
25 etilo:hexanos 1:4. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,03 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,02-8,94 (m, 3H), 8,81-8,78 (m, 2H), 8,46-8,41 (m, 1H), 8,36-8,30 (m, 1H), 6,79-6,71 (m, 4H), 4,23-4,16 (m, 4H), 2,94 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,26 (s,

30 6H), 1,24 (t, 3H). EM (IE) 514,2 (M+H)⁺.

B. Ácido 2-(4-{2-[2-(4'-formilbifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

Se trató una solución agitada de éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4'-formilbifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (0,711 mmol) en etanol (8,9 ml) con NaOH (ac.) (0,854 ml de una solución 5 M) y se calentó a reflujo durante 1 h. Se acidificó la solución caliente a pH 1 con HCl 1 M (6 ml). Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se volvió a enfriar después a 0°C antes de filtrar el producto. Después de lavar con H₂O, se secó el producto a vacío a 50°C para obtener un sólido blanco cristalino. R_f = 0,14 en acetato de etilo:hexanos 6:4. EM (IE) 486,1 (M+H)⁺.

15 EJEMPLO 6: Ácido 3'-(4-{2-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenoxi]etil}-5-metiloxazol-2-il)bifenil-4-carboxílico



20 A. Éster etílico del ácido 3'-(4-{2-[3-(1-etoxi-carbonil-1-metiletoxi)fenoxi]etil}-5-metiloxazol-2-il)bifenil-4-carboxílico

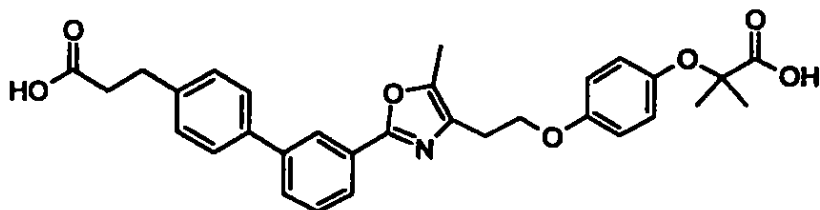
Se trató una solución de éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(3-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (433 mg, 0,907 mmol) (véase

el Ej. 3, parte F) y ácido 1-(4-carboxifenil)borónico (0,998 mmol) en tolueno:etanol (18,2 ml de una solución 1:1) con Na₂CO₃ (ac.) (0,906 ml de una solución 2 M). Se aplicó una atmósfera de nitrógeno, se añadió Pd(PPh₃)₄ (52,5 mg) y se calentó la mezcla de color naranja a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se repartió la mezcla entre acetato de etilo (20 ml) y H₂O (30 ml). Se separaron las capas y se retroextrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el producto por cromatografía en gel de sílice (20 g de SiO₂, acetato de etilo:hexanos 3:7). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (s amp., 1H), 8,17 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,93 (m, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,70-7,54 (m, 2H), 6,81-6,78 (m, 4H), 4,26 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,22 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,51 (s, 6H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

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

Se trató una solución agitada de éster etílico del ácido 3'-(4-{2-[3-(1-etoxicarbonil-1-metiletoxi)fenoxi]etil}-5-metiloxazol-2-il)bifenil-4-carboxílico (0,711 mmol) en etanol (8,9 ml) con NaOH (ac.) (0,854 ml de una solución 5 M) y se calentó a reflujo durante 1 h. Se acidificó la solución caliente a pH 1 con HCl 1 M (6 ml). Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y luego se volvió a enfriar a 0°C antes de filtrar el producto. Después de lavar con H₂O, se secó el producto a vacío a 50°C para obtener un sólido blanco cristalino. Pf 184°C. EM (IE) 525,2 (M+Na)⁺, 502,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 7: Ácido 2-[4-(2-{2-[4'-(2-carboxietil)bifenil-3-il]-5-metiloxazol-4-il}etoxi)fenoxi]-2-metilpropiónico



5

A. Éster etílico del ácido 3-[3'-(4-{2-[4-(1-etoxycarbonil-1-metiletoxi)fenoxi]etil}-5-metiloxazol-2-il)bifenil-4-il]acrílico

Se trató una solución de éster etílico del
 10 ácido 2-(4-{2-[2-(4'-formilbifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (véase el Ej. 5, etapa A) (244 mg, 0,475 mmol) en tolueno (9,5 ml) con (carbeto-
 ximetilen)trifenilfosforano (331 mg, 0,95 mmol) y se ca-
 lentó a reflujo durante 0,5 h. Después de enfriar a tem-
 15 peratura ambiente, se concentró la mezcla de reacción y se purificó luego por cromatografía en columna (25 g de SiO₂, acetato de etilo:hexanos 1:2) para obtener el pro-
 ducto (232 mg, 84%) en forma de un sólido de color blanco sucio. R_f = 0,21 en acetato de etilo:hexanos 1:4. ¹H RMN
 20 (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,72-7,58 (m, 5,9H), 7,43 (t, 1H), 6,93 (d, 0,1H), 6,81-6,73 (m, 4H), 6,42 (d, 0,89H), 5,95 (d, 0,07), 4,27-4,18 (m, 6H), 2,96 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,46 (s, 6H), 1,26-1,21 (m, 6H). EM (IE) 606,2 (M+Na)⁺, 584,2 (M+H)⁺.

25 B. Éster etílico del ácido 2-[4-(2-{2-[4'-(2-etoxycarboniletil)bifenil-3-il]-5-metiloxa-
 zol-4-il}etoxi)fenoxi]-2-metilpropiónico

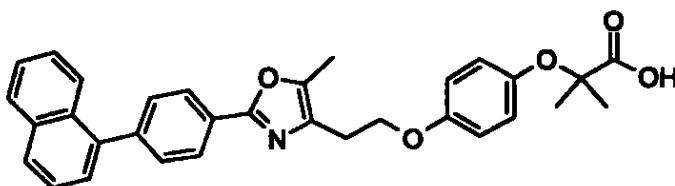
Se trató una solución de éster etílico del
 ácido 3-[3'-(4-{2-[4-(1-etoxycarbonil-1-metiletoxi)fenoxi]etil}-5-metiloxazol-2-il)bifenil-4-il]acrílico (202
 30

mg, 0,346 mmol) en EtOH (35 ml) con Pd 5%/C (250 mg) y se hidrogenó en un agitador Parr a 60 p.s.i. durante 18 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, se concentró y se purificó por cromatografía en columna
 5 (SiO₂, 15 g, acetato de etilo:hexanos 1:2) para obtener el producto (65,1 mg, 32%) como un aceite. R_f = 0,29 en acetato de etilo:hexanos 1:4. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,60-7,54 (m, 3H), 7,43 (t, 1H), 7,28 (d, 2H), 6,80-6,71 (m, 4H), 4,22-4,15 (m, 6H),
 10 3,00-2,92 (t, 4H), 2,42 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,39 (s, 6H), 1,28-1,20 (m, 6H). EM (IE) 608,2 (M+Na)⁺, 586,2 (M+H)⁺.

C. Ácido 2-[4-(2-{2-[4'-(2-carboxietil)bifenil-3-il]-5-metiloxazol-4-il}etoxi)fenoxi]-2-me-
 15 tilpropiónico

Bajo nitrógeno, se trató una solución de éster etílico del ácido 2-[4-(2-{2-[4'-(2-etoxicarbonil-etil)bifenil-3-il]-5-metiloxazol-4-il}etoxi)fenoxi]-2-me-
 20 tilpropiónico (0,53 mmol) en etanol (2,5 ml) y THF (2,5 ml) con NaOH 2,0 N (2,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 55°C durante 1 h y se concentró a vacío. Se suspendió la suspensión resultante en acetato de etilo, se acidificó a pH 1 con HCl 1 N y se repartió. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concen-
 25 tró a vacío para obtener un 45% de rendimiento de un sólido blanco. R_f = 0,25 en acetato de etilo:hexanos 6:4. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,60-7,54 (m, 3H), 7,42 (t, 1H), 7,26 (d, 2H), 6,82-6,71 (m, 4H), 4,18 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,00-2,82 (m, 4H),
 30 2,37 (s, 3H), 1,42 (s, 6H). EM (IE) 552,0 (M+Na)⁺, 530,0 (M+H)⁺.

EJEMPLO 8: Ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(4-naftalen-1-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico



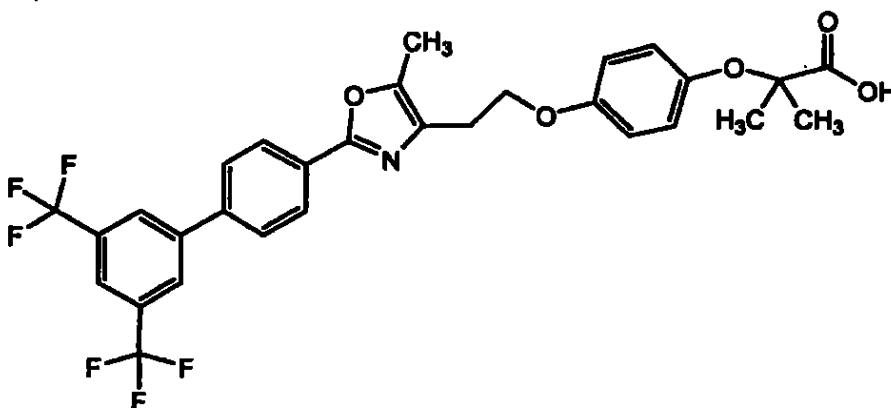
5 A. Éster etílico del ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(4-naftalen-1-ilfenil)oxazol-4-il]-etoxi}fenoxi)propiónico

Se trató una solución de éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (0,907 mmol) (véase el Ej. 10 2, parte B) y ácido 1-naftalenborónico (0,998 mmol) en tolueno:etanol (18,2 ml de una solución 1:1) con Na₂CO₃ (ac.) (0,906 ml de una solución 2 M). Se aplicó una atmósfera de nitrógeno, se añadió Pd(PPh₃)₄ (52,5 mg) y se calentó la mezcla de color naranja a reflujo durante 2 h. 15 Después de enfriar a temperatura ambiente, se repartió la mezcla entre acetato de etilo (20 ml) y H₂O (30 ml). Se separaron las capas y se retroextrajo la fase acosa con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el producto por cromatografía en gel de sílice (20 g de SiO₂, acetato de etilo:hexanos 3:7) para obtener el producto deseado en un 87% como aceite de color naranja. R_f = 0,46 en acetato de 25 etilo:hexanos 1:4. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,92-7,82 (m, 3H), 7,59-7,40 (m, 6H), 6,81-6,72 (m, 4H), 4,22-4,17 (m, 4H), 2,98 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,46 (s, 6H), 1,22 (t, 3H). EM (IE) 536,3 (M+H)⁺.

30 B. Ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(4-naftalen-1-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico
Bajo nitrógeno, se trató el éster etílico del

ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(4-naftalen-1-ilfenil)-oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico (0,53 mmol) en etanol (2,5 ml) y THF (2,5 ml) con NaOH 2,0 N (2,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 55°C durante 1 h y se concentró a vacío. Se suspendió la suspensión resultante en acetato de etilo, se acidificó a pH 1 con HCl 1 N y se repartió. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para obtener un sólido blanco. R_f = 0,25 en acetato de etilo:hexanos 6:4. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (d, 2H), 7,78-7,70 (m, 3H), 7,41-7,29 (m, 6H), 6,78-6,60 (m, 4H), 4,04 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,37 (s, 6H). EM (IE) 508,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 9: Ácido 2-(4-{2-[2-(3',5'-bistrifluorometilbifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico



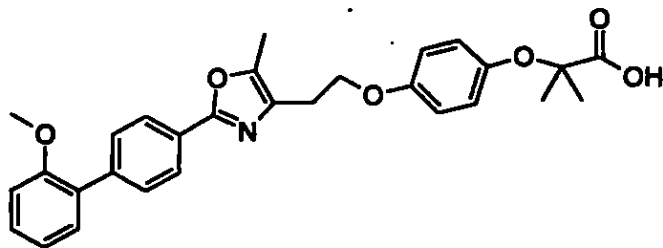
A. Éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(3',5'-bistrifluorometilbifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

Se trató una solución de éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (0,907 mmol) (véase el Ej. 2, parte B) y ácido 1,3,5-bistrifluorometilfenilborónico (0,998 mmol) en tolueno:etanol (18,2 ml de una solución 1:1) con Na₂CO₃ (ac.) (0,906 ml de una solución 2 M). Se aplicó una atmósfera de nitrógeno, se añadió Pd(PPh₃)₄

- (52,5 mg) y se calentó la mezcla de color naranja a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se repartió la mezcla entre acetato de etilo (20 ml) y H₂O (30 ml). Se separaron las capas y se retroextrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el producto por cromatografía en gel de sílice (20 g de SiO₂, acetato de etilo:hexanos 3:7) para obtener el producto deseado. R_f = 0,52 en acetato de etilo:hexanos 1:4. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (d, 2H), 8,03 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 6,81-6,74 (m, 4H), 4,22-4,16 (m, 4H), 2,97 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,43 (s, 6H), 1,22 (t, 3H). EM (IE) 622,2 (M+H)⁺.
- 15 B. Ácido 2-(4-{2-[2-(3',5'-bistrifluorometilbifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico
- Bajo nitrógeno, se trató éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(3',5'-bistrifluorometilbifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (0,53 mmol) en etanol (2,5 ml) y THF (2,5 ml) con NaOH 2,0 N (2,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 55°C durante 1 h y se concentró a vacío. Se suspendió la suspensión resultante en acetato de etilo, se acidificó a pH 1 con HCl 1 N y se repartió. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para obtener un sólido blanco. R_f = 0,1 en acetato de etilo:hexanos 6:4. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (d, 2H), 8,01 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 6,88-6,76 (m, 4H), 4,17 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,52 (s, 6H). EM (IE) 594,2 (M+H)⁺.

82

EJEMPLO 10: Ácido 2-(4-{2-[2-(2'-metoxibifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico



5

A. Éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(2'-metoxibifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

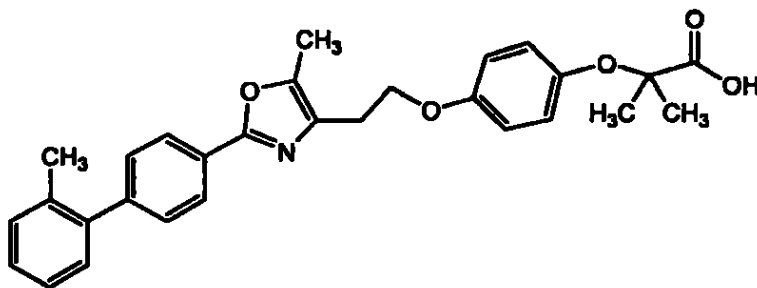
Se combinaron una solución de éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (300 mg, 0,614 mmol) (véase el Ej. 2, parte B), ácido o-metoxifenilborónico (140 mg, 0,921 mmol), fluoruro de potasio (88,6 mg, 1,84 mmol), acetato de paladio (1,3 mg, 0,14 μ mol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (4,3 mg, 12,3 μ mol) bajo N_2 , a lo cual se añadió THF anhidro (1,23 ml). Se calentó la mezcla amarilla a reflujo durante 12 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se repartió la mezcla entre Et_2O (20 ml) y NaOH 1 M (10 ml). Se separaron las capas y se retroextrajo la fase acuosa con Et_2O (10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentraron. Se purificó el producto por cromatografía en gel de sílice (25 g de SiO_2 , acetato de etilo:hexanos 1:4) para obtener 100,5 mg (32%) como un aceite. R_f = 0,38 en acetato de etilo:hexanos 1:4. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,01 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,80-6,74 (m, 4H), 4,20 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,17 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,94 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz,

3H). EM (IE) 538,2 (M+Na)⁺, 516,2 (M+H)⁺.

B. Ácido 2-(4-{2-[2-(2'-metoxibifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

5 Bajo nitrógeno, se trató éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(2'-metoxibifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (0,53 mmol) en etanol (2,5 ml) y THF (2,5 ml) con NaOH 2,0 N (2,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 55°C durante 1 h y se concentró a
10 vacío. Se suspendió la suspensión resultante en acetato de etilo, se acidificó a pH 1 con HCl 1 N y se repartió. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para obtener el producto (83,1 mg, 87%) como sólido. R_f = 0,11 en acetato de etilo:hexanos
15 6:4. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,10-7,07 (m, 2H), 6,80-6,75 (m, 2H), 6,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,71 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,26 (s, 6H). EM (IE) 510,1
20 (M+Na)⁺, 488,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 11: Ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(2'-metilbifenil-4-il)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico



25

A. Éster etílico del ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(2'-metilbifenil-4-il)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico
Se combinaron una solución de éster etílico

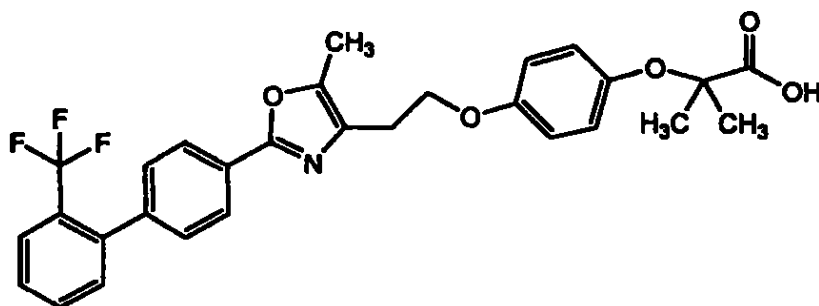
del ácido 2-(4-{2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (300 mg, 0,614 mmol) (véase el Ej. 2, parte B), ácido 2-metilfenilborónico (0,921 mmol), fluoruro de potasio (88,6 mg, 1,84 mmol), acetato de paladio (1,3 mg, 0,14 μ mol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (4,3 mg, 12,3 μ mol) bajo N₂, a lo cual se añadió THF anhidro (1,23 ml). Se calentó la mezcla amarilla a reflujo durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se repartió la mezcla entre Et₂O (20 ml) y NaOH 1 M (10 ml). Se separaron las capas y se retroextrajo la fase acuosa con Et₂O (10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el producto por cromatografía en gel de sílice (25 g de SiO₂, acetato de etilo:hexanos 1:4) para obtener el producto deseado como un aceite. R_f = 0,44 en acetato de etilo:hexanos 1:4. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,26-7,21 (m, 4H), 6,81-6,74 (m, 4H), 4,20 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,19 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EM (IE) 500,2 (M+H)⁺.

B. Ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(2'-metilbifenil-4-il)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico

Bajo nitrógeno, se trató el éster etílico del ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(2'-metilbifenil-4-il)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico (0,53 mmol) en etanol (2,5 ml) y THF (2,5 ml) con NaOH 2,0 N (2,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 55°C durante 1 h y se concentró a vacío. Se suspendió la suspensión resultante en acetato de etilo, se acidificó a pH 1 con HCl 1 N y se repartió. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para obtener el producto en forma de sólido. R_f = 0,12 en acetato de etilo:hexanos 6:4. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,37 (d, J =

8,6 Hz, 2H), 7,25-7,22 (m, 4H), 6,87 (d, $J = 9,2$, 2 H), 6,79 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,19 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,98 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,49 (s, 6H). EM (IE) 472,2 (M+H)⁺.

- 5 EJEMPLO 12: Ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(2'-trifluorometilbifenil-4-il)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico



- 10 A. Éster etílico del ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(2'-trifluorometilbifenil-4-il)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico

Se combinaron una solución de éster etílico del ácido 2-(4-(2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (300 mg, 0,614 mmol) (véase el Ej. 2, parte B), ácido 2-trifluorometilfenilborónico (0,921 mmol), fluoruro de potasio (88,6 mg, 1,84 mmol), acetato de paladio (1,3 mg, 0,14 μ mol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (12,3 μ mol) bajo N₂, a lo
15 cual se añadió THF anhidro (1,23 ml). Se calentó la mezcla amarilla a reflujo durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se repartió la mezcla entre Et₂O (20 ml) y NaOH 1 M (10 ml). Se separaron las capas y se retroextrajo la fase acuosa con Et₂O (10 ml). Se secaron
20 las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el producto por cromatografía en gel de sílice (25 g de SiO₂, acetato de etilo:hexanos 1:4) para obtener el producto deseado en forma de aceite. R_f =

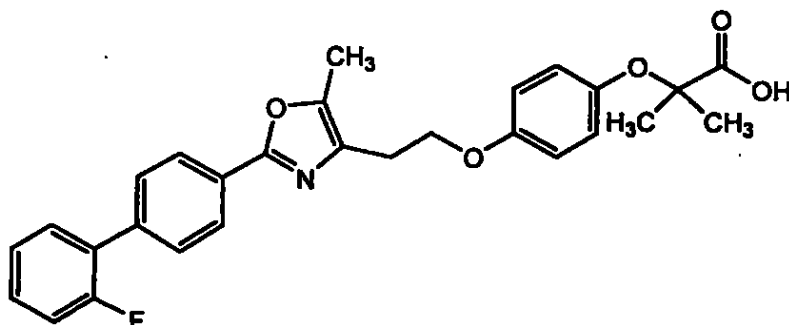
26

0,47 en acetato de etilo:hexanos 1:4. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,80-6,73 (m, 4H), 4,20 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,17 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,94 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). EM (IE) 554,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

B. Ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(2'-trifluorometilbifenil-4-il)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico

Bajo nitrógeno, se trató éster etílico del ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(2'-trifluorometilbifenil-4-il)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico (0,53 mmol) en etanol (2,5 ml) y THF (2,5 ml) con NaOH 2,0 N (2,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 55°C durante 1 h y se concentró a vacío. Se suspendió la suspensión resultante en acetato de etilo, se acidificó a pH 1 con HCl 1 N y se repartió. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para obtener el producto en forma de sólido. $R_f = 0,10$ en acetato de etilo:hexanos 6:4. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,14 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,98 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,51 (s, 6H). EM (IE) 548,1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 526,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EJEMPLO 13: Ácido 2-(4-{2-[2-(2'-fluorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico



5

A. Éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(2'-fluorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

Se combinaron una solución de éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (300 mg, 0,614 mmol) (véase el Ej. 2, parte B), ácido 2-fluorofenilborónico (0,921 mmol), fluoruro de potasio (88,6 mg, 1,84 mmol), acetato de paladio (1,3 mg, 0,14 μ mol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (4,3 mg, 12,3 μ mol) bajo N_2 , a lo cual se añadió THF anhidro (1,23 ml). Se calentó la mezcla amarilla a reflujo durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se repartió la mezcla entre Et_2O (20 ml) y NaOH 1 M (10 ml). Se separaron las capas y se retroextrajo la fase acuosa con Et_2O (10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentraron. Se purificó el producto por cromatografía en gel de sílice (25 g de SiO_2 , acetato de etilo:hexanos 1:4) para obtener el producto deseado en forma de aceite.

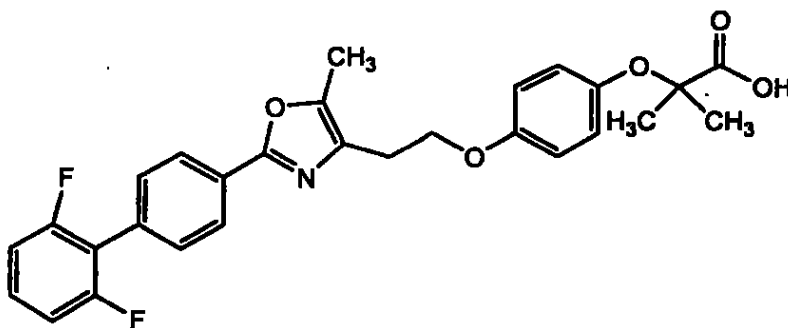
Rf = 0,48 en acetato de etilo:hexanos 1:4. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,22-7,11 (m, 2H), 6,81-6,73 (m, 4H), 4,20 (c, J = 6,8 Hz, 2H),

4,17 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,24 (t, J = 6,8 Hz, 3H). EM (IE) 504,2 (M+H)⁺.

B. Ácido 2-(4-{2-[2-(2'-fluorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

Bajo nitrógeno, se trató éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(2'-fluorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (0,53 mmol) en etanol (2,5 ml) y THF (2,5 ml) con NaOH 2,0 N (2,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 55°C durante 1 h y se concentró a vacío. Se suspendió la suspensión resultante en acetato de etilo, se acidificó a pH 1 con HCl 1 N y se repartió. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para obtener el producto en forma de sólido. Rf = 0,11 en acetato de etilo:hexanos 6:4. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 2H), 6,87 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,51 (s, 6H). EM (IE) 498,1 (M+Na)⁺, 476,1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 14: Ácido 2-(4-{2-[2-(2',6'-difluorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico



A. Éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(2',6'-difluorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-fenoxi)-2-metilpropiónico

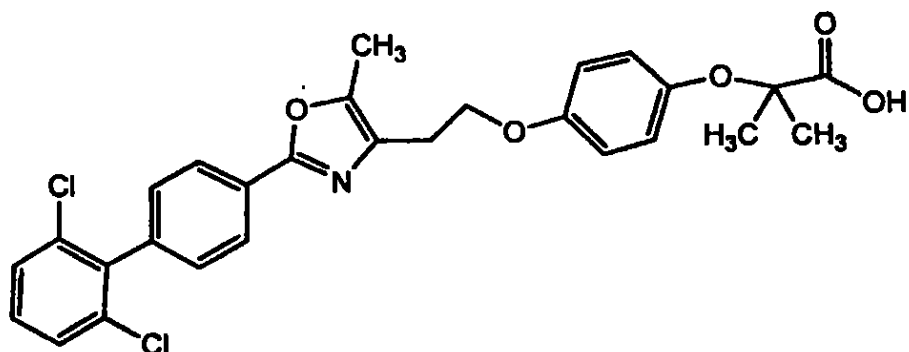
Se combinaron una solución de éster etílico
5 del ácido 2-(4-{2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (300 mg, 0,614 mmol) (véase el Ej. 2, parte B), ácido 2,6-difluorofenilborónico (0,921 mmol), fluoruro de potasio (88,6 mg, 1,84 mmol), acetato de paladio (1,3 mg, 0,14
10 μ mol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (4,3 mg, 12,3 μ mol) bajo N₂, a lo cual se añadió THF anhidro (1,23 ml). Se calentó la mezcla amarilla a reflujo durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se repartió la mezcla entre Et₂O (20 ml) y NaOH 1 M (10 ml). Se separa-
15 ron las capas y se retroextrajo la fase acuosa con Et₂O (10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el producto por cromatografía en gel de sílice (25 g de SiO₂, acetato de etilo:hexanos 1:4) para obtener el producto deseado en
20 forma de aceite. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,34-7,28 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 2H), 6,81-6,73 (m, 4H), 4,20 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 4,17 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,24 (t, J = 6,8 Hz,
25 3H). EM (IE) 522,2 (M+H)⁺.

B. Ácido 2-(4-{2-[2-(2',6'-difluorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

Bajo nitrógeno, se trató éster etílico del
30 ácido 2-(4-{2-[2-(2',6'-difluorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (0,53 mmol) en etanol (2,5 ml) y THF (2,5 ml) con NaOH 2,0 N (2,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 55°C durante 1 h y se concentró a vacío. Se suspendió la suspensión resultante
35 en acetato de etilo, se acidificó a pH 1 con HCl 1 N y se

repartió. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para obtener el producto en forma de sólido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,91-6,78 (m, 4H), 4,17 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,97 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,53 (s, 6H). EM (IE) 494,5 (M+H) $^+$.

10 EJEMPLO 15: Ácido 2-(4-{2-[2-(2',6'-diclorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico



15 A. Éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(2',6'-diclorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

Se combinaron una solución de éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (300 mg, 0,614 mmol) (véase el Ej. 2, parte B), ácido 2,6-diclorofenilborónico (0,921 mmol), fluoruro de potasio (88,6 mg, 1,84 mmol), acetato de paladio (1,3 mg, 0,14 μmol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (4,3 mg, 12,3 μmol) bajo N_2 , a lo cual se añadió THF anhidro (1,23 ml). Se calentó la mezcla amarilla a reflujo durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se repartió la mezcla entre Et_2O (20 ml) y NaOH 1 M (10 ml). Se separaron las capas y se retroextrajo la fase acuosa con Et_2O (10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se con-

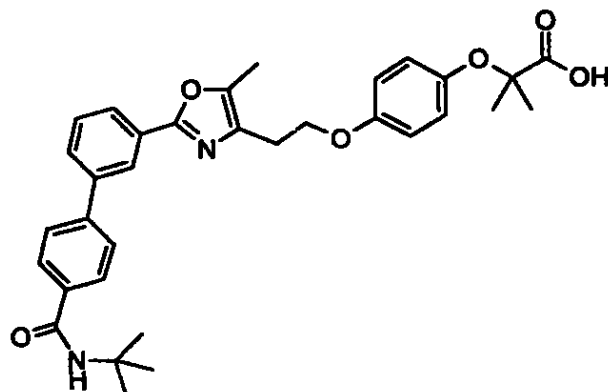
centraron. Se purificó el producto por cromatografía en gel de sílice (25 g de SiO₂, acetato de etilo:hexanos 1:4) para obtener el producto deseado en forma de aceite. R_f = 0,50 en acetato de etilo:hexanos 1:4. EM (IE) 554,2 (M+H)⁺.

B. Ácido 2-(4-{2-[2-(2',6'-diclorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

Bajo nitrógeno, se trató éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(2',6'-diclorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (0,53 mmol) en etanol (2,5 ml) y THF (2,5 ml) con NaOH 2,0 N (2,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 55°C durante 1 h y se concentró a vacío. Se suspendió la suspensión resultante en acetato de etilo, se acidificó a pH 1 con HCl 1 N y se repartió. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para obtener el producto en forma de sólido. R_f = 0,11 en acetato de etilo:hexanos 6:4. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,47 (s, 6H). EM (IE) 550,2 (M+Na)⁺, 526,2 (M+H)⁺.

92

EJEMPLO 16: Ácido 2-(4-{2-[2-(4'-terc-butilcarbamoilbifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico



5

A. Éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4'-terc-butilcarbamoilbifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

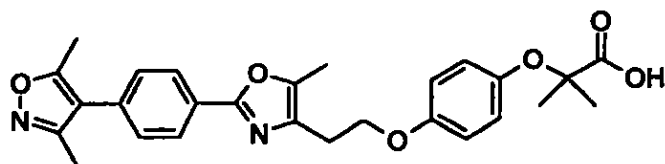
Se combinaron éster etílico del ácido 3'-(4-
 10 {2-[3-(1-etoxicarbonil-1-metiletoxi)fenoxi]etil}-5-metiloxazol-4-il)bifenil-4-carboxílico (30 mg, 0,057 mmol) (véase el Ej. 6, parte A), 1-hidroxibenzotriazol (15 mg, 0,11 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (22 mg, 0,11 mmol)
 15 en DMF (1 ml) bajo N₂ y se añadió luego t-butilamina 88 mg, 0,11 mmol, 20 µl). A las 6 h, se repartió la solución entre acetato de etilo (10 ml) y HCl 1 N (10 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (1x), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a un amarillo-marrón. Se purificó
 20 el producto por cromatografía instantánea (20 ml de SiO₂, acetato de etilo 35%/hexanos a acetato de etilo 50%/hexanos) y se obtuvo en forma de un aceite transparente incoloro (21 mg, 64%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,97 (dt, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H),
 25 7,82-7,68 (m, 4H), 7,63 (dt, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,83-6,77 (m, 4H), 6,01 (s amp., 1H), 4,22 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 4,20 (t, J = 6,4 Hz, 2H),

2,97 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,52 (s, 6H), 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). EM (IE) 585,2 (M+H)⁺.

B. Ácido 2-(4-{2-[2-(4'-terc-butilcarbamoilbifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

Bajo nitrógeno, se trató éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4'-terc-butilcarbamoilbifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (0,53 mmol) en etanol (2,5 ml) y THF (2,5 ml) con NaOH 2,0 N (2,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 55°C durante 1 h y se concentró a vacío. Se suspendió la suspensión resultante en acetato de etilo, se acidificó a pH 1 con HCl 1 N y se repartió. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para obtener el producto en forma de sólido. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,12 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,90-7,73 (m, 6H), 7,56 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,82-6,74 (m, 4H), 4,17 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,90 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,36 (s, 6H). EM (IE) 557,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 17: Ácido 2-[4-(2-{2-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico



A. Éster etílico del ácido 2-[4-(2-{2-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

Se trató una solución de éster etílico del ácido de 2-(4-{2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (907 mmol) (véase el Ej. 2, parte B) y ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (0,998 mmol) en tolueno:etanol (18,2 ml de una solución

94

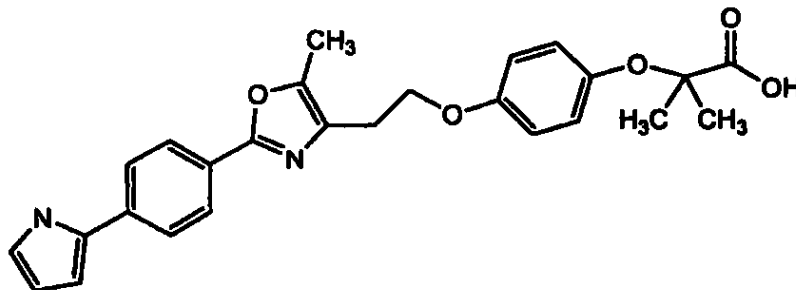
1:1) con Na_2CO_3 (ac.) (0,906 ml de una solución 2 M). Se aplicó una atmósfera de nitrógeno, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (52,5 mg) y se calentó la mezcla de color naranja a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se repartió la mezcla entre acetato de etilo (20 ml) y H_2O (30 ml). Se separaron las capas y se retroextrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. Se purificó el producto por cromatografía en gel de sílice (20 g de SiO_2 , acetato de etilo:hexanos 3:7) para obtener el producto con un rendimiento del 92% como un aceite. $R_f = 0,16$ en acetato de etilo:hexanos 1:4. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,06-7,01 (m, 2H), 4,18 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,15 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,92 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,33 (s, 3H); 2,25 (s, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). EM (IE) 528,2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 505,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20 B. Ácido 2-[4-(2-{2-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-5-metiloxazol-4-il}etoxi)fenoxi]-2-metilpropiónico

Bajo nitrógeno, se trató éster etílico del ácido 2-[4-(2-{2-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-5-metiloxazol-4-il}etoxi)fenoxi]-2-metilpropiónico (0,53 mmol) en etanol (2,5 ml) y THF (2,5 ml) con NaOH 2,0 N (2,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 55°C durante 1 h y se concentró a vacío. Se suspendió la suspensión resultante en acetato de etilo, se acidificó a pH 1 con HCl 1 N y se repartió. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para obtener el producto con un rendimiento del 86%. $R_f = 0,10$ en acetato de etilo:hexanos 6:4. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,17 (t, $J = 6,6$

Hz, 2H), 2,97 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,37 s, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,50 (s, 6H). EM (IE) 499,2 (M+Na)⁺, 477,3 (M+H)⁺.

5 EJEMPLO 18: Ácido 2-metil-2-[4-(2-{5-metil-2-[4-(1H-pirrol-2-il)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenoxi]propiónico



10 A. Éster terc-butílico del ácido 2-[4-(4-{2-[4-(1-etoxycarbonil-1-metiletoxi)fenoxi]etil)-5-metiloxazol-2-il]fenil]pirrol-1-carboxílico

Se trató una solución de éster etílico del ácido de 2-(4-{2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (907 mmol) (véase el

15 Ej. 2, parte B) y ácido 1-(t-butoxicarbonil)pirrol-2-borónico (0,998 mmol) en tolueno:etanol (18,2 ml de una solución 1:1) con Na₂CO₃ (ac.) (0,906 ml de una solución 2 M). Se aplicó una atmósfera de nitrógeno, se añadió Pd(PPh₃)₄ (52,5 mg) y se calentó la mezcla de color na-

20 ranja a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se repartió la mezcla entre acetato de etilo (20 ml) y H₂O (30 ml). Se separaron las capas y se retroextrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con sal-

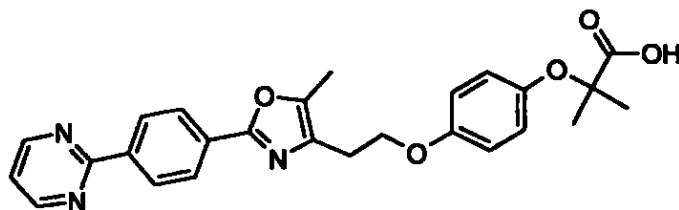
25 muera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el producto por cromatografía en gel de sílice (20 g de SiO₂, acetato de etilo:hexanos 3:7) para obtener el producto con un rendimiento del 92% como un

aceite. Rf = 0,50 en acetato de etilo:hexanos 1:4. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 6,21 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 4,20 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 4,16 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,93 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,49 (s, 6H), 1,33 (s, 9H). EM (IE) 598,2 (M+Na) $^+$, 575,2 (M+H) $^+$.

B. Ácido 2-metil-2-[4-(2-{5-metil-2-[4-(1H-pirrol-2-il)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenoxi]propiónico

10 Bajo nitrógeno, se trató éster etílico del ácido 2-[4-(2-{2-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-5-metiloxazol-4-il}etoxi)fenoxi]-2-metilpropiónico (0,53 mmol) en etanol (2,5 ml) y THF (2,5 ml) con NaOH 2,0 N (2,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 55°C durante 1 h y se concentró a vacío. Se suspendió la suspensión resultante en acetato de etilo, se acidificó a pH 1 con HCl 1 N y se repartió. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para obtener el producto deseado. Rf = 0,09 en acetato de etilo:hexanos 6:4. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,43 (m, 3H), 6,86 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 6,59-6,58 (m, 1H), 6,31-6,28 (m, 1H), 4,16 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,49 (s, 6H). EM (IE) 469,2 (M+Na) $^+$, 447,3 (M+H) $^+$.

EJEMPLO 19: Ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(4-pirimidin-2-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico



5

A. Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-(2-{5-metil-2-[4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico

10 Se lavó un matraz cargado con éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (3,00 g, 6,155 mmol), acetato de potasio (1,81 g, 18,466 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1,87 g, 7,387 mmol) en sulfóxido de dimetilo (31,2 ml) y se purgó con nitrógeno tres veces. Se añadió entonces complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (905 mg, 1,108 mmol). Después de agitar a 80°C durante 2 h, se comprobó la reacción por "HPLC".

20 Se extrajo el producto con diclorometano (60 ml) y se lavó con agua. Se retroextrajo la capa acuosa con diclorometano (60 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (50 ml), se secaron sobre NaCl y se eliminó el solvente a vacío. La cromatografía instantánea usando hexanos, acetato de etilo 10%, acetato de etilo 20% y luego acetato de etilo 40% dio el producto con un rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 6,73 (d, 2H), 4,22 (c, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,47 (s, 6H),

25 1,31 (s, 12H), 1,21 (t, 3H). EM (IE) 536,3 (M+H)⁺.

30

B. Éster etílico del ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(4-pirimidin-2-ilfenil)oxazol-4-il]-etoxi}fenoxi)propiónico

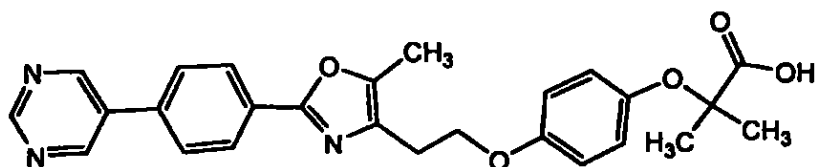
Se cargó un matraz de 50 ml con éster etílico
5 del ácido 2-metil-2-[4-(2-{5-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenoxi]propiónico (198 mg, 0,371 mmol), 2-bromopirimidina (54 mg, 338 mmol) y 5 ml de isopropanol. Se purgó el matraz con N₂ tres veces. Después de 20 min,
10 se añadieron acetato de paladio (3,0 mg, 0,04 mmol) y trifenilfosfina (3,5 mg, 0,04 mmol). Después de la adición de una solución de carbonato de sodio (43 mg en 1 ml de H₂O), se calentó la mezcla a 86°C durante 4 h. Se eliminó el solvente a presión reducida y se recogió el resi-
15 duo que quedaba en CH₂Cl₂ (25 ml) y se extrajo con NaOH 0,5 N (25 ml). Se retroextrajo la capa acuosa con una cantidad adicional de 25 ml de CH₂Cl₂ y se combinaron las capas orgánicas. Se lavó la capa orgánica con NaOH 1 N (25 ml) y H₂O (25 ml) y se secó después y se concentró a
20 vacío. La cromatografía instantánea dio 45,7 mg (28%) del producto deseado en forma de aceite transparente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (d, 1H), 8,45 (d, 2H), 8,06 (d, 2H), 7,15 (t, 2H), 6,76 (d, 2H), 6,71 (d, 2H), 4,18 (c, 2H), 4,14 (t, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,45 (s, 6H), 1,21 (t, 3H). EM (IE) 488,3 (M+H)⁺.

C. Ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(4-pirimidin-2-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico

Bajo nitrógeno, se trató éster etílico del
30 ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(4-pirimidin-2-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico (0,53 mmol) en etanol (2,5 ml) y THF (2,5 ml) con NaOH 2,0 N (2,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 55°C durante 1 h y se concentró a vacío. Se suspendió la suspensión resultante en acetato
35 de etilo, se acidificó a pH 1 con HCl 1 N y se repartió.

Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para obtener el producto deseado. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (d, 1H), 8,45 (d, 2H), 8,06 (d, 2H), 7,15 (t, 2H), 6,76 (d, 2H), 6,71 (d, 2H), 4,14 (t, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,45 (s, 6H). EM (IE) 460,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EJEMPLO 20: Ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(4-pirimidin-5-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico



A. Éster etílico del ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(4-pirimidin-5-ilfenil)oxazol-4-il]-etoxi}fenoxi)propiónico

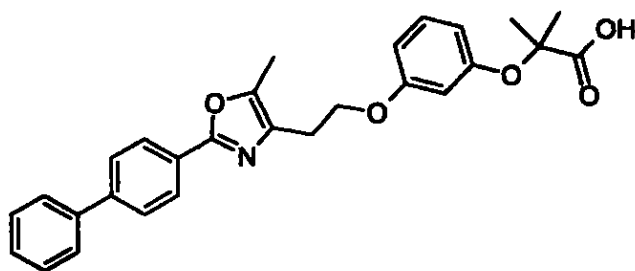
Se cargó un matraz de 50 ml con éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-(2-{5-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]oxazol-4-il]-etoxi}fenoxi)propiónico (198 mg, 0,371 mmol), 5-bromopirimidina (54 mg, 338 mmol) y 5 ml de isopropanol. Se purgó el matraz con N_2 tres veces. Después de 20 min, se añadieron acetato de paladio (3,0 mg, 0,04 mmol) y trifenilfosfina (3,5 mg, 0,04 mmol). Después de la adición de una solución de carbonato de sodio (43 mg en 1 ml de H_2O), se calentó la mezcla a 86°C durante 4 h. Se eliminó el solvente a presión reducida y se recogió el residuo que quedaba en CH_2Cl_2 (25 ml) y se extrajo con NaOH 0,5 N (25 ml). Se retroextrajo la capa acuosa con una cantidad adicional de 25 ml de CH_2Cl_2 y se combinaron las capas orgánicas. Se lavó la capa orgánica con NaOH 1 N (25 ml) y H_2O (25 ml) y se secó después y se concentró a vacío. La cromatografía instantánea dio el producto deseado. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,23 (s, 1H), 9,20 (s,

2H), 8,16 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 4,21 (c, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,21 (t, 3H). EM (IE) 488,1 (M+H)⁺.

B. Ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(4-pirimidin-5-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico

Bajo nitrógeno, se trató éster etílico del ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(4-pirimidin-5-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico (0,53 mmol) en etanol (2,5 ml) y THF (2,5 ml) con NaOH 2,0 N (2,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 55°C durante 1 h y se concentró a vacío. Se suspendió la suspensión resultante en acetato de etilo, se acidificó a pH 1 con HCl 1 N y se repartió. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para obtener el producto deseado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,23 (s, 1H), 9,20 (s, 2H), 8,16 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,48 (s, 6H). EM (IE) 460,2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 21: Ácido 2-{3-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico



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

Se calentó una mezcla de éster 2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (24 g, 66,9 mmol) y éster etílico del ácido 2-

101

(3-hidroxifenoxi)-2-metilpropanoico (WO 9731530 de la Universidad de Columbia) (12,5 g, 55,71 mmol) y Cs_2CO_3 (22,7 g, 69,6 mmol) a 55°C en DMF (45 ml) durante 18 h. Se repartió la reacción entre acetato de etilo (160 ml) y H₂O (180 ml) y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (150 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida a un aceite, que fue purificado por cromatografía en columna (1.500 ml de SiO_2 , acetato de etilo 10%/hexanos a acetato de etilo 20%/hexanos) para obtener éster etílico del ácido 2-{3-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico. $R_f = 0,63$ en acetato de etilo 35%/hexanos. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,03-8,00 (m, 2H), 7,65-7,60 (m, 4H), 7,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,34 (tt, $J = 7,2, 1,2$ Hz, 1H), 7,07 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,52 (ddd, $J = 8,0, 2,4, 1,2$ Hz, 1H), 6,43 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,36 (ddd, $J = 8,0, 2,4, 1,2$ Hz, 1H), 4,20 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,18 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,95 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,21 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

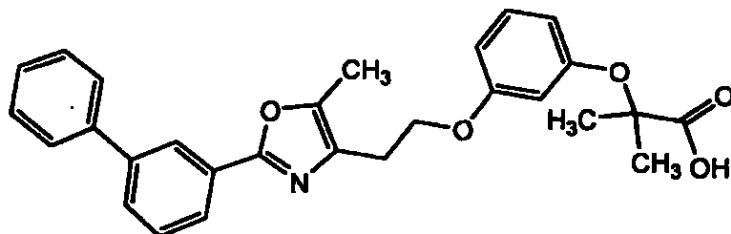
B. Ácido 2-{3-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico

Bajo nitrógeno, se trató éster etílico del ácido 2-{3-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico (0,53 mmol) en etanol (2,5 ml) y THF (2,5 ml) con NaOH 2,0 N (2,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 55°C durante 1 h y se concentró a vacío. Se suspendió la suspensión resultante en acetato de etilo, se acidificó a pH 1 con HCl 1 N y se repartió. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para obtener el producto con un rendimiento del 99% como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05-8,03 (m, 2H), 7,68-7,66 (m, 2H), 7,65-7,63 (m, 2H), 7,47 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,38 (tt, $J = 7,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,69 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,61 (dd, $J = 8,0, 2,8$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J = 7,6,$

2,4 Hz, 1H), 4,20 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,56 (s, 6H).

EJEMPLO 22: Ácido 2-{3-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico

5



A. 2-(3-Bifenil)-5-metil-4-oxazoletanol

Se disolvieron 2-(3-bromofenil)-5-metil-4-oxazoletanol (35,0 mmol) (véase el Ej. 3, parte D) y ácido fenilborónico (4,5 g, 38,0 mmol) en n-propanol (120 ml) antes de añadir trifenilfosfina (165,2 mg, 0,63 mmol), acetato de paladio (46 mg, 2,1 mmol) y Na_2CO_3 (4,5 g, 42 mmol disueltos en 30 ml de H_2O destilada). Se calentó la solución a reflujo y se agitó durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla a presión reducida y se repartió después entre CH_2Cl_2 (100 ml) y NaOH 1 N (100 ml). Se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado, el cual fue usado directamente sin mayor purificación. ^1H RMN (CDCl_3) δ 6,42 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,38 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,20 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,61 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,55 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,6 (m, 4H), 1,49 (s, 6H), 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). EM (ES+) m/e (% intensidad relativa) 301,1 (28), 279,2 ($\text{M}^+ + 1$, 49), 233,1 (100), 205,1 (470), 165,1 (88).

B. Éster 2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)-etílico del ácido toluen-4-sulfónico

A una solución de 2-(3-bifenil)-5-metil-4-

30

oxazoletanol (31,5 mmol) en CH₂Cl₂ (150 ml) a temperatura ambiente bajo N₂, se añadieron piridina (8,74 g, 110 mmol, 8,9 ml) y DMAP (0,97 g, 7,88 mmol), seguido de adición por porciones de anhídrido tosílico (12,7 g, 37,8 mmol). La reacción produjo una exotermia a 32°C y se agitó durante 1 hora antes de añadir HCl 1 N (200 ml). Se agitó la mezcla vigorosamente durante 15 min y se secó luego la fase orgánica (MgSO₄) y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (200 ml, empaquetado con CH₂Cl₂). Después de lavar el gel de sílice con acetato de etilo (100 ml), se concentró la solución a éster 2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico, que fue usado sin mayor purificación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,6 (m, 5H), 7,4 (m, 4H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). EM (ES+) m/e (% intensidad relativa) 436,1 (44), 435,1 (70), 434,1 (M⁺+1, 100).

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

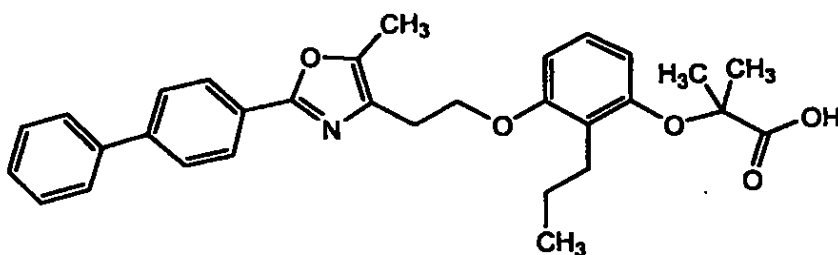
Se calentó una mezcla de éster 2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (66,9 mmol) y éster etílico del ácido 2-(3-hidroxifenoxi)-2-metilpropanoico (WO 9731530 de la Universidad de Columbia) (12,5 g, 55,71 mmol) y Cs₂CO₃ (22,7 g, 69,6 mmol) a 55°C en DMF (45 ml) durante 18 h. Se repartió la reacción entre acetato de etilo (160 ml) y H₂O (180 ml) y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (150 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida a un aceite, que fue purificado por cromatografía en columna (1.500 ml de SiO₂, acetato de etilo 10%/hexanos a acetato de etilo 20%/hexanos) para obtener éster etílico del ácido 2-{3-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-

metilpropiónico. $R_f = 0,50$ en acetato de etilo 20%/hexanos. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,18 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,65-7,59 (m, 3H), 7,44-7,39 (m, 3H), 7,36 (t, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,37 (d, 1H), 4,20-4,14 (m, 4H), 2,97 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,20 (t, 3H). EM (IE) 508,2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 486,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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

10 Bajo nitrógeno, se trató éster etílico del ácido 2-{3-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico (0,53 mmol) en etanol (2,5 ml) y THF (2,5 ml) con NaOH 2,0 N (2,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 55°C durante 1 h y se concentró a vacío. Se suspendió la suspensión resultante en acetato de etilo, se acidificó a pH 1 con HCl 1 N y se repartió. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para obtener el producto deseado. Pf 67-71°C. $R_f = 0,09$ en acetato de etilo 60%/hexanos. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,22 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,65-7,63 (m, 3H), 7,51-7,41 (m, 3H), 7,35 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,13 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 8,0$ Hz), 4,19 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,58 (s, 6H). EM (IE) 479,9 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 457,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EJEMPLO 23: Ácido 2-{3-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico



A. Éster etílico del ácido 2-{3-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico

Se calentó una mezcla de éster 2-(bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (66,9 mmol) (véase el Ej. 1, parte F) y éster etílico del ácido 2-(3-hidroxi-2-propilfenoxi)-2-metilpropanoico (55,71 mmol) y Cs_2CO_3 (22,7 g, 69,6 mmol) a 55°C en DMF (45 ml) durante 18 h. Se repartió la reacción entre acetato de etilo (160 ml) y H_2O (180 ml) y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (150 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida a un aceite, que fue purificado por cromatografía en columna (1.500 ml de SiO_2 , acetato de etilo 10%/hexanos a acetato de etilo 20%/hexanos) para obtener éster etílico del ácido 2-{3-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico. $R_f = 0,28$ en acetato de etilo 20%/hexanos. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H), 7,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,95 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,26-4,20 (m, 4H), 3,00 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,61 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,59 (s, 6H), 1,47 (sextete, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,90 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

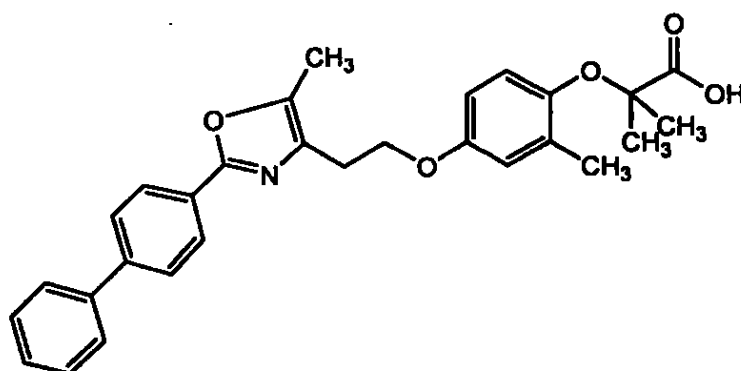
B. Ácido 2-{3-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico

Bajo nitrógeno, se trató éster etílico del ácido 2-{3-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico (0,53 mmol) en etanol (2,5 ml) y THF (2,5 ml) con NaOH 2,0 N (2,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 55°C durante 1 h y se concentró a vacío. Se suspendió la suspensión resultante en acetato de etilo, se acidificó a pH 1 con HCl 1 N y se repartió. Se

126

lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para obtener el producto deseado. $R_f = 0,22$ en acetato de etilo 70%/hexanos. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H), 7,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,95 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,13 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,41 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,40 (s, 6H), 1,23 (sextete, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,71 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

EJEMPLO 24: Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico



15 A. Éster etílico del ácido 2-(4-benciloxi-2-formilfenoxi)-2-metilpropiónico

Se calentaron 5-benciloxi-2-hidroxibenzaldehído (Kappe, T., Witoszynskyj, T., *Arch. Pharm.* (1975), 308 (5), 339-346) (2,28 g, 10,0 mmol), bromoisobutirato de etilo (2,2 ml, 15 mmol) y carbonato de cesio (3,26 g, 10,0 mmol) en DMF seca (25 ml) a 80°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se repartió entre agua (30 ml) y éter (75 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (15 ml). Se retroextrañeron las capas acuosas con acetato de etilo (30 ml) y se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y se concentraron a un aceite marrón. Se purifi-

có el producto bruto por cromatografía instantánea usando hexanos:acetato de etilo (2,5:1) para obtener un sólido amarillo claro (3,04 g, 89%). Pf 65°C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,62 (s, 6H), 4,23 (c, 2H, $J = 7,1$ Hz), 6,81 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,10 (dd, 1H, $J = 4,6, 9,0$ Hz), 7,30-7,43 (m, 6H). EM (ES) m/e 343,1 [M+1].

B. Éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metilfenoxi)-2-metilpropiónico

10 Se trató ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}propiónico (9,00 g, 26,3 mmol) en etanol (250 ml) con Pd 5%/C (1,25 g) e hidrógeno (60 psi, temperatura ambiente, durante la noche). Se añadió Pd 5%/C adicional (1,25 g) y se continuó con la
15 reacción durante 6 h a 40°C. Se filtró la mezcla y se concentró a un aceite de color tostado (6,25 g). Este aceite contenía un 9% mol de éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-hidroximetilfenoxi)-2-metilpropiónico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 1,51 (s, 6H), 2,14 (s, 3H), 4,24 (c, 2H, $J = 7,3$ Hz), 5,68 (s
20 amp., 1H), 6,47 (dd, 1H, $J = 3,4, 8,8$ Hz), 6,59 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 6,60 (s amp., 1H).

C. Éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-metilfenoxi}-
25 2-metilpropiónico

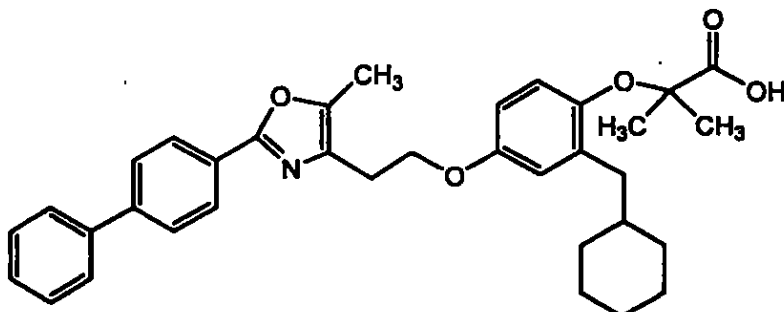
Se calentó una mezcla de éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metilfenoxi)-2-metilpropiónico (4,50 g, 18,9 mmol), éster 2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (8,43 g, 23,6
30 mmol) (véase el Ej. 1, parte F) y Cs_2CO_3 (7,68 g, 23,6 mmol) a 55°C en DMF (45 ml) durante 20 h. Se añadieron éster 2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (7,86 mmol) y Cs_2CO_3 (2,56 g, 7,86 mmol) adicionales y se calentó la mezcla a 55°C en
35 DMF (45 ml) durante 6 h. Se enfrió la mezcla de reacción

108

- y se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y H₂O (100 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (50 ml). Se extrajeron las capas acuosas aún con acetato de etilo (200 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas
- 5 (Na₂SO₄) y se concentraron. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea usando hexanos:acetato de etilo (6:1 a 4:1) para obtener un aceite. R_f = 0,47 en acetato de etilo 35%/hexanos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06-8,04 (m, 2H), 7,68-7,62 (m, 4H), 7,45 (t, J = 7,2
- 10 Hz, 2H), 7,36 (tt, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 4,25 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 4,20 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,53 (s, 6H), 1,28 (t, J = 6,8 Hz, 3H).
- 15 D. Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico
- Se trató una solución de éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico (11,8 mmol) en THF (30
- 20 ml) y metanol (60 ml) con NaOH acuoso 5 N (20 ml). Se calentó la solución a 55°C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se trató el residuo con agua helada (20 ml), se acidificó con HCl acuoso 5 N (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml).
- 25 Se lavó la capa orgánica con salmuera (40 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para obtener el producto deseado. Pf 122-123°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,62 (dt, J = 6,8, 1,2 Hz, 2H), 7,45 (tt, J = 6,8, 1,2 Hz, 2H), 7,37 (tt, J =
- 30 7,2, 2,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,56 (s, 6H).

129

EJEMPLO 25: Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico



5

A. Éster etílico del ácido (4-benciloxi-2-ciclohexilmetilfenoxi)acético

Se disolvió 4-benciloxi-2-ciclohexilmetilfenol (1,77 mmol) en DMF anhidra (4 ml), seguido de adición de bromoacetato de etilo (0,29 ml, 2,65 mmol) y carbonato de cesio (0,75 g, 2,30 mmol). Se calentó entonces la mezcla durante 18 h (55°C). Se enfrió después la mezcla de reacción y se concentró a vacío. Se repartió el residuo bruto entre acetato de etilo (70 ml) y agua (40 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó a vacío para obtener el producto deseado.

B. Éster etílico del ácido (2-ciclohexilmetil-4-hidroxifenoxi)acético

Se trató una solución de éster etílico del ácido (4-benciloxi-2-ciclohexilmetilfenoxi)acético (1,77 mmol) en etanol (15 ml) con Pd 5%/C (70 mg) e hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 18 h. Se filtró la mezcla y se concentró a vacío para obtener el producto deseado.

25 C. Éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico

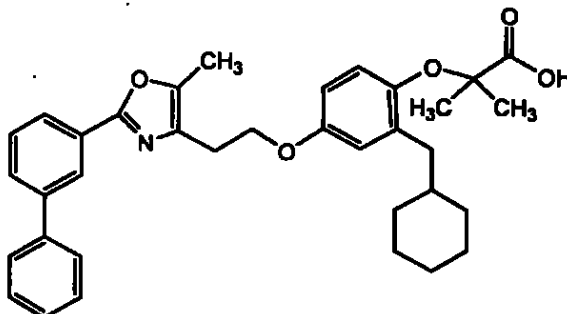
Se calentó una mezcla de éster etílico del

ácido (2-ciclohexilmetil-4-hidroxifenoxi)acético (1,29 mmol), éster 2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (1,55 mmol) (véase el Ej. 1, parte F) y carbonato de cesio (0,55 g, 1,7 mmol) en DMF anhidra (4 ml) durante 18 h (55°C). Se concentró la mezcla a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se eliminó a vacío para obtener un aceite bruto, que fue purificado usando cromatografía radial eluyendo con acetato de etilo 10-15%/hexanos para obtener ésteretílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico. EM (ES) m/e 582,3 (M+1).

D. Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico

Se trató una solución de ésteretílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico (0,54 mmol) en etanol (10 ml) con NaOH acuoso 2,5 N (0,4 ml) y se calentó a 55°C durante 2 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se concentró casi a sequedad. Se diluyó entonces el residuo con acetato de etilo (40 ml) y agua (20 ml) y se acidificó a pH 1 con HCl acuoso 1 N. Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para obtener ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03-8,05 (m, 2H), 7,67 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,62 (d, 2H, 6,8 Hz), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,35-7,39 (m, 1H), 6,77 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 6,62 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 2,9 Hz), 4,18 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,00 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,40 (s, 3H), 1,62-1,66 (m, 5H), 1,53 (s, 6H), 1,25 (s, 2H), 1,13-1,18 (m, 4H), 0,85-0,97 (m, 2H). EM (ES) m/e 554,2 (M+1).

EJEMPLO 26: Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico



5

A. Éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico

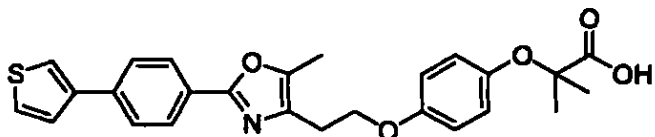
Se calentó una mezcla de éster etílico del
 10 ácido (2-ciclohexilmetil-4-hidroxifenoxi)acético (1,29 mmol) (véase el Ej. 25, parte B, éster 2-(5-metil-2-bifenil-3-iloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (1,55 mmol) (véase el Ej. 22, parte B) y carbonato de cesio (0,55 g, 1,7 mmol) en DMF anhidra (4 ml)
 15 durante 18 h (55°C). Se concentró la mezcla a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se eliminó a vacío para obtener un aceite bruto, que fue purificado usando cromatografía radial eluyendo con acetato de etilo 10-15%/hexanos para obtener
 20 éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico. EM (ES) m/e 582,3 (M+1).

25 B. Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico

Se trató una solución de éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-

2-ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico (0,54 mmol) en etanol (10 ml) con NaOH acuoso 2,5 N (0,4 ml) y se calentó a 55°C durante 2 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se concentró casi a sequedad. Se diluyó entonces el residuo con acetato de etilo (40 ml) y agua (20 ml) y se acidificó a pH 1 con HCl acuoso 1 N. Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para obtener ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H, J = 7,8, 1,0 Hz), 7,64-7,69 (m, 3H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,46 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 7,37-7,39 (m, 1H), 6,77 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 6,62 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 2,9 Hz), 4,17 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,03 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,41 (s, 3H), 1,62-1,65 (m, 5H), 1,52 (s, 6H), 1,44 (s, 2H), 1,15-1,19 (m, 4H), 0,85-0,91 (m, 2H). EM (ES) m/e 554,2 (M+1).

EJEMPLO 27: Ácido 2-(4-{2-[2-(4-tiofen-2-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico



A. Éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-tiofen-2-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

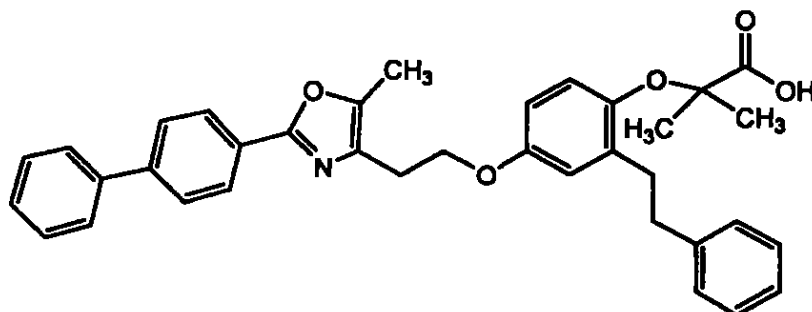
A un matraz de fondo redondo de 25 ml, equipado para agitación magnética y equipado con un condensador de reflujo se añadieron éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (0,410 mmol, 200 mg) (véase el Ej. 2, parte B), ácido 2-tiofenilborónico (0,451 mmol), tolueno (5 ml), etanol (5 ml) y carbonato de sodio (0,819 mmol,

0,410 ml de una solución 2 M). Se desgasificó esta mezcla a vacío y se añadió nitrógeno a una presión positiva. Se añadió $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (catalítico, punta de espátula) y se calentó la reacción a reflujo durante 3 h. Se añadió agua destilada a la mezcla. A continuación, se extrajo ésta con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Se recogió la capa orgánica, se filtró sobre una delgada almohadilla de gel de sílice y se concentró a vacío. Se purificó entonces la mezcla bruta por cromatografía en gel de sílice, obteniéndose éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-tiofen-2-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico.

B. Ácido 2-(4-{2-[2-(4-tiofen-2-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

A un matraz de fondo redondo de 20 ml, equipado para agitación magnética y equipado con un condensador de reflujo, se añadieron éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-tiofen-2-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (0,268 mmol), hidróxido de litio (0,535 mmol, 0,268 ml de una solución 2 N) y etanol (5 ml). Se calentó esta solución a reflujo durante 2 h. Se añadió agua destilada a la mezcla y se ajustó el pH a 3 usando una solución de HCl 1 N. Se extrajo la capa orgánica con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se concentró a vacío. Se volvió a solvatar este aceite bruto en acetato de etilo puro y se filtró sobre una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado a vacío y se cristalizó el aceite bruto usando acetonitrilo. Se recogieron los cristales y se secaron a vacío, obteniéndose ácido 2-(4-{2-[2-(4-tiofen-2-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,74 (2H, m), 8,39 (2H, d), 8,26 (1H, m), 8,16 (2H, m), 7,64 (2H, d), 7,55 (2H, d), 4,18 (2H, t), 3,00 (2H, t), 2,39 (3H, s), 1,53 (6H, s).

EJEMPLO 28: Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico



5

A. Éster etílico del ácido (4-benciloxi-2-fenetilfenoxi)acético

Se disolvió 4-benciloxi-2-fenetilfenol (1,77 mmol) en DMF anhidra (4 ml), seguido de adición de bromoacetato de etilo (0,29 ml, 2,65 mmol) y carbonato de cesio (0,75 g, 2,30 mmol). Se calentó entonces la mezcla durante 18 h (55°C). Se enfrió luego la mezcla de reacción y se concentró a vacío. Se repartió el residuo bruto entre acetato de etilo (70 ml) y agua (40 ml). Se lavó la
10 capa orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó a vacío para obtener el producto deseado.

B. Éster etílico del ácido (2-fenetil-4-hidroxifenoxi)acético

Se trató una solución de éster etílico del ácido (4-benciloxi-2-fenetilfenoxi)acético (1,77 mmol) en etanol (15 ml) con Pd 5%/C (70 mg) e hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 18 h. Se filtró la mezcla y se concentró a vacío para obtener el producto deseado.

C. Éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico
25

Se calentó una mezcla de éster etílico del ácido (2-fenetil-4-hidroxifenoxi)acético (1,29 mmol), és-

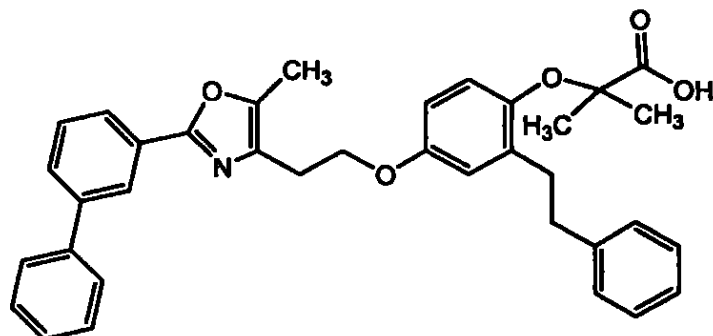
115

ter 2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (1,55 mmol) (véase el Ej. 1, parte F) y carbonato de cesio (0,55 g, 1,7 mmol) en DMF anhidra (4 ml) durante 18 h (55°C). Se concentró la mezcla a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se eliminó a vacío para obtener un aceite bruto, que fue purificado usando cromatografía radial eluyendo con acetato de etilo 10-15%/hexanos para obtener ésteretílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico. EM (ES) m/e 590 (M+1).

D. Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico

Se trató una solución de ésteretílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico (0,54 mmol) en etanol (10 ml) con NaOH acuoso 2,5 N (0,4 ml) y se calentó a 55°C durante 2 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se concentró casi a sequedad. Se diluyó entonces el residuo con acetato de etilo (40 ml) y agua (20 ml) y se acidificó a pH 1 con HCl acuoso 1 N. Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para obtener ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,67-7,36 (m, 3H), 7,28-7,15 (m, 5H), 6,77-6,73 (m, 2H), 6,62 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,86 (s, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,55 (s, 6H). EM (ES) m/e 562 (M+1).

EJEMPLO 29: Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico



5

A. Éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico

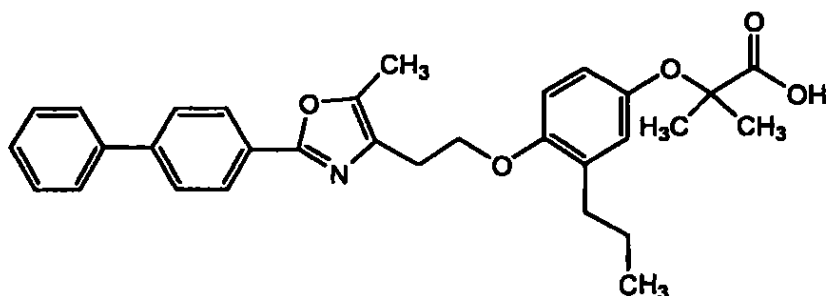
Se calentó una mezcla de éster etílico del ácido (2-fenetil-4-hidroxifenoxi)acético (1,29 mmol), éster 2-(5-metil-2-bifenil-3-iloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (1,55 mmol) (véase el Ej. 22, parte B) y carbonato de cesio (0,55 g, 1,7 mmol) en DMF anhidra (4 ml) durante 18 h (55°C). Se concentró la mezcla a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se eliminó a vacío para obtener un aceite bruto, que fue purificado usando cromatografía radial eluyendo con acetato de etilo 10-15%/hexanos para obtener éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico. EM (ES) m/e 590 (M+1).

B. Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico

25

Se trató una solución de éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico (0,54 mmol) en etanol

- (10 ml) con NaOH acuoso 2,5 N (0,4 ml) y se calentó a 55°C durante 2 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se concentró casi a sequedad. Se diluyó entonces el residuo con acetato de etilo (40 ml) y agua (20 ml) y se acidificó a pH 1 con HCl acuoso 1 N. Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para obtener ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 7,8, 2,9 Hz, 3H), 7,48-7,30 (m, 4H), 7,24-7,10 (m, 5H), 6,73-6,68 (m, 2H), 6,57 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 4,10 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,81 (s, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,50 (s, 9H). EM (ES) m/e 562 (M+1).
- 15 EJEMPLO 30: Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-propilfenoxi}-2-metilpropiónico



- A. 4-[2-(4-Benciloxi-2-propilfenoxi)etil]-5-metil-2-feniloxazol
- 20 Se calentó una mezcla de 4-benciloxi-2-propilfenol (3,89 mmol), éster 2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (4,67 mmol) (véase el Ej. 1, parte F) y carbonato de cesio
- 25 (1,65 g, 5,06 mmol) en DMF anhidra (8 ml) durante 18 h a 55°C. Se concentró la mezcla a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se eliminó a vacío para obtener un aceite bruto, que fue purificado

usando el sistema de cromatografía Biotage FlashElute, utilizando un cartucho de fase normal de 40 L con acetato de etilo 10-15%/hexanos, para obtener 4-[2-(4-benciloxi-2-propilfenoxi)etil]-5-metil-2-feniloxazol.

- 5 B. 3-Propil-4-[2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etoxi]fenol

Se trató una solución de 4-[2-(4-benciloxi-2-propilfenoxi)etil]-5-metil-2-feniloxazol (3,16 mmol) en etanol (100 ml) con Pd 5%/C (160 mg) e hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 18 h. Se filtró la mezcla y se concentró a vacío para obtener un sólido de color tostado.

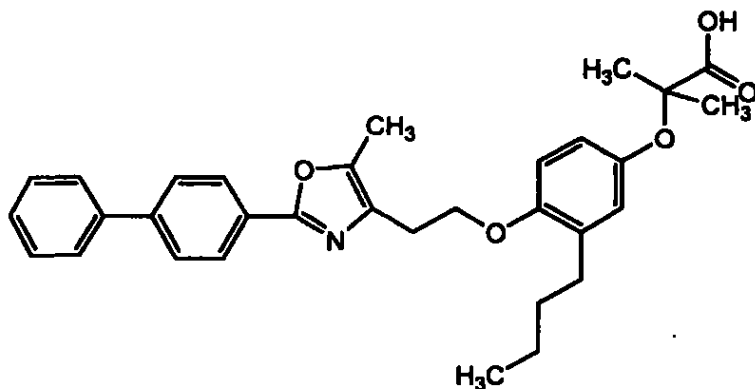
- 10 C. Éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-propilfenoxi}-2-metilpropiónico

Se calentó una mezcla de 3-propil-4-[2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etoxi]fenol (0,90 mmol), 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (2,25 mmol) y carbonato de cesio (0,45 g, 1,38 mmol) en DMF anhidra (4 ml) durante 24 h a 55°C. Se concentró la mezcla a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (50 ml) y agua (40 ml), se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó a vacío para obtener un aceite bruto, que fue purificado usando cromatografía radial eluyendo con acetato de etilo 2%/diclorometano para obtener éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-propilfenoxi}-2-metilpropiónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (dd, J = 8,3 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz), 7,62 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,72-6,61 (m, 3H), 4,25 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,20 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,48 (t, J = 7 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,53-1,48 (m, 8H), 1,25 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (FIA) m/e 528 (M+1).

D. Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-propilfenoxi}-2-metilpropiónico

Se trató una solución de éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-propilfenoxi}-2-metilpropiónico (0,57 mmol) en etanol (10 ml) con NaOH acuoso 2,5 N (1,1 ml) y se calentó a 55°C durante 2 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se concentró casi a sequedad. Se diluyó entonces el residuo con acetato de etilo (40 ml) y agua (20 ml) y se acidificó a pH 1 con HCl acuoso 1 N. Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para obtener ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-propilfenoxi}-2-metilpropiónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,72 (s, 3H), 4,21 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,50 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,52 (s, 6H), 1,31-1,24 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H). EM (ES) m/e 500 (M+1).

EJEMPLO 31: Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-butilfenoxi}-2-metilpropiónico



25 A. 4-[2-(4-Benciloxi-2-butylfenoxi)etil]-5-metil-2-bifenil-4-iloxazol
Se calentó una mezcla de 4-benciloxi-2-

butilfenol (3,89 mmol), éster 2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (4,67 mmol) (véase el Ej. 1, parte F) y carbonato de cesio (1,65 g, 5,06 mmol) en DMF anhidra (8 ml) durante 18 h a 55°C. Se concentró la mezcla a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se eliminó a vacío para obtener un aceite bruto, que fue purificado usando el sistema de cromatografía Biotage FlashElute, utilizando un cartucho de fase normal de 40 L con acetato de etilo 10-15%/hexanos, para obtener 4-[2-(4-benciloxi-2-butilfenoxi)etil]-5-metil-2-feniloxazol.

B. 3-Butil-4-[2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etoxi]fenol

Se trató una solución de 4-[2-(4-benciloxi-2-butilfenoxi)etil]-5-metil-2-bifenil-4-iloxazol (3,16 mmol) en etanol (100 ml) con Pd 5%/C (160 mg) e hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 18 h. Se filtró la mezcla y se concentró a vacío para obtener 3-butil-4-[2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etoxi]fenol como sólido de color tostado.

C. Éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-builfenoxi}-2-metilpropiónico

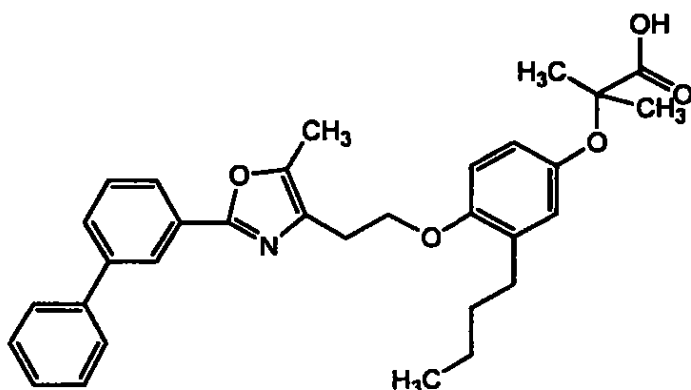
Se calentó una mezcla de 3-butil-4-[2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etoxi]fenol (0,90 mmol), 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (2,25 mmol) y carbonato de cesio (0,45 g, 1,38 mmol) en DMF anhidra (4 ml) durante 24 h a 55°C. Se concentró la mezcla a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (50 ml) y agua (40 ml), se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó a vacío para obtener un aceite bruto, que fue purificado usando cromatografía radial eluyendo con acetato de etilo 2%/diclorometano para obtener éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-

(21)

3-butilfenoxi}-2-metilpropiónico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,46 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,37 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,69 (s amp., 2H), 6,64 (dd, $J = 8,8, 2,9$ Hz, 1H), 4,25-4,19 (m, 4H), 2,97 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,50 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,52 (s, 6H), 1,46 (quintete, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,88 (t, $J = 7$ Hz, 3H). Rf = 0,16 (acetato de etilo 25%/hexanos).

- 10 D. Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-butilfenoxi}-2-metilpropiónico
- Se trató una solución de éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-butilfenoxi}-2-metilpropiónico (0,57 mmol) en etanol
- 15 (10 ml) con NaOH acuoso 2,5 N (1,1 ml) y se calentó a 55°C durante 2 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se concentró casi a sequedad. Se diluyó entonces el residuo con acetato de etilo (40 ml) y agua (20 ml) y se acidificó a pH 1 con HCl acuoso 1 N. Se lavó la capa
- 20 orgánica con salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para obtener ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-butilfenoxi}-2-metilpropiónico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,68-7,62 (m, 4H), 7,46 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,38
- 25 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,74 (s, 3H), 4,21 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,01 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,52-1,43 (m, 8H), 1,32-1,24 (m, 2H), 0,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). EM (ES) m/e 514 ($M+1$).

EJEMPLO 32: Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-butilfenoxi}-2-metilpropiónico



5 A. 4-[2-(4-Benciloxi-2-butilfenoxi)etil]-5-metil-2-bifenil-3-iloxazol

Se calentó una mezcla de 4-benciloxi-2-butilfenol (3,89 mmol), éster 2-(5-metil-2-bifenil-3-iloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (4,67 mmol) (véase el Ej. 22, parte B) y carbonato de cesio (1,65 g, 5,06 mmol) en DMF anhidra (8 ml) durante 18 h a 55°C. Se concentró la mezcla a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se eliminó a vacío para obtener un aceite bruto, que fue purificado usando el sistema de cromatografía Biotage FlashElute, utilizando un cartucho de fase normal de 40 L con acetato de etilo 10-15%/hexanos, para obtener 4-[2-(4-benciloxi-2-butilfenoxi)etil]-5-metil-2-bifenil-3-iloxazol.

20 B. 3-Butil-4-[2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etoxi]fenol

Se trató una solución de 4-[2-(4-benciloxi-2-butilfenoxi)etil]-5-metil-2-bifenil-3-iloxazol (3,16 mmol) en etanol (100 ml) con Pd 5%/C (160 mg) e hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 18 h. Se filtró la mezcla y se concentró a vacío para obtener 3-butil-4-[2-(5-metil-2-bifenil-3-iloxazol-4-il)etoxi]fenol como

sólido de color tostado.

C. Éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-butilfenoxi}-2-metilpropiónico

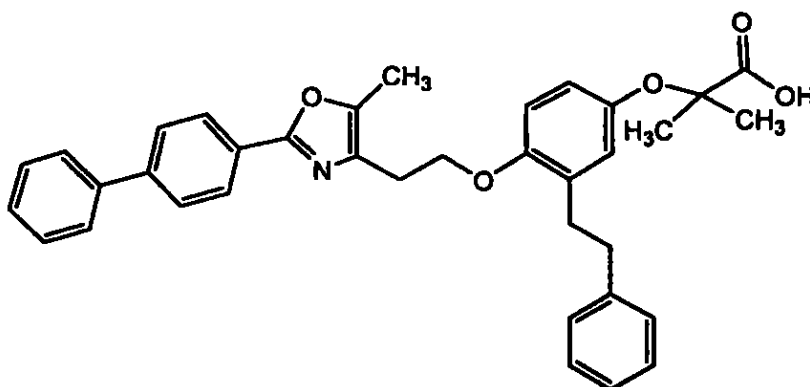
5 Se calentó una mezcla de 3-butil-4-[2-(5-metil-2-bifenil-3-iloxazol-4-il)etoxi]fenol (0,90 mmol), 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (2,25 mmol) y carbonato de cesio (0,45 g, 1,38 mmol) en DMF anhidra (4 ml) durante 24 h a 55°C. Se concentró la mezcla a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (50 ml) y agua (40 ml), se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó a vacío para obtener un aceite bruto, que fue purificado usando cromatografía radial eluyendo con acetato de etilo 2%/diclorometano para obtener éster etílico del
15 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-butilfenoxi}-2-metilpropiónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,67-7,62 (m, 3H), 7,51-7,44 (m, 3H), 7,37 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,72-6,69 (m, 2H), 6,64 (dd, J = 8,8, 2,9
20 Hz, 1H), 4,25-4,19 (m, 4H), 2,97 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,50 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,52 (s, 6H), 1,51-1,43 (m, 2H), 1,33-1,23 (m, 5H), 0,85 (t, J = 7 Hz, 3H). R_f = 0,24 (acetato de etilo 2%/diclorometano).

D. Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-butilfenoxi}-2-metilpropiónico
25

Se trató una solución de éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-butilfenoxi}-2-metilpropiónico (0,57 mmol) en etanol (10 ml) con NaOH acuoso 2,5 N (1,1 ml) y se calentó a
30 55°C durante 2 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se concentró casi a sequedad. Se diluyó entonces el residuo con acetato de etilo (40 ml) y agua (20 ml) y se acidificó a pH 1 con HCl acuoso 1 N. Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para obtener ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-
35

il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-butilfenoxi}-2-metilpropiónico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,2 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,66-7,63 (m, 3H), 7,52-7,35 (m, 4H), 6,73 (d, $J = 2,9$ Hz, 3H), 4,20 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,02 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,52 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,51-1,42 (m, 8H), 1,29 (quintete, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,86 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). EM (ES) m/e 514 (M+1).

10 EJEMPLO 33: Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico



15 A. 4-[2-(4-Benciloxi-2-fenetilfenoxi)etil]-5-metil-2-feniloxazol

Se calentó una mezcla de 4-benciloxi-2-fenetilfenol (3,89 mmol), éster 2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (4,67 mmol) (véase el Ej. 1, parte F) y carbonato de cesio (1,65 g, 5,06 mmol) en DMF anhidra (8 ml) durante 18 h a 55°C. Se concentró la mezcla a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se eliminó a vacío para obtener un aceite bruto, que fue purificado usando el sistema de cromatografía Biotage FlashElute, utilizando un cartucho de fase normal de 40 L con acetato de etilo 10-15%/hexanos, para obtener 4-[2-(4-benciloxi-

2-fenetilfenoxi)etil]-5-metil-2-feniloxazol.

B. 3-Fenetil-4-[2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etoxi]fenol

Se trató una solución de 4-[2-(4-benciloxi-2-fenetilfenoxi)etil]-5-metil-2-fenil-3-iloxazol (3,16 mmol) en etanol (100 ml) con Pd 5%/C (160 mg) e hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 18 h. Se filtró la mezcla y se concentró a vacío para obtener un sólido de color tostado.

10 C. Éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico

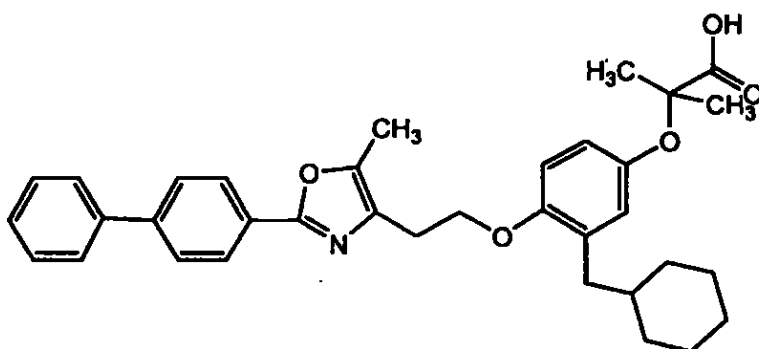
Se calentó una mezcla de 3-fenetil-4-[2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etoxi]fenol (0,90 mmol), 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (2,25 mmol) y carbonato de cesio (0,45 g, 1,38 mmol) en DMF anhidra (4 ml) durante 24 h a 55°C. Se concentró la mezcla a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (50 ml) y agua (40 ml), se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó a vacío para obtener un aceite bruto, que fue purificado usando cromatografía radial eluyendo con acetato de etilo 2%/diclorometano para obtener éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,64 (t, J = 8,3 Hz, 4H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,26-7,17 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 12,3, 7,3 Hz, 3H), 4,24-4,19 (m, 4H), 2,98 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,81 (s, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (ES) m/e 590 (M+1).

D. Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico

Se trató una solución de éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-

3-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico (0,57 mmol) en etanol (10 ml) con NaOH acuoso 2,5 N (1,1 ml) y se calentó a 55°C durante 2 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se concentró casi a sequedad. Se diluyó entonces el residuo con acetato de etilo (40 ml) y agua (20 ml) y se acidificó a pH 1 con HCl acuoso 1 N. Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para obtener ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,67-7,62 (m, 4H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,26-7,21 (m, 3H), 7,15 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,24 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,87-2,79 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,43 (s, 6H). EM (ES) m/e 562 (M+1).

EJEMPLO 34: Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico



A. 4-[2-(4-Benciloxi-2-ciclohexilmetilfenoxi)-etil]-5-metil-2-feniloxazol

Se calentó una mezcla de 4-benciloxi-2-ciclohexilmetilfenol (3,89 mmol), éster 2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (4,67 mmol) (véase el Ej. 1, parte F) y carbo-

nato de cesio (1,65 g, 5,06 mmol) en DMF anhidra (8 ml) durante 18 h a 55°C. Se concentró la mezcla a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se eliminó a vacío para obtener un aceite bruto, que fue purificado usando el sistema de cromatografía Biotage FlashElute, utilizando un cartucho de fase normal de 40 L con acetato de etilo 10-15%/hexanos, para obtener 4-[2-(4-benciloxi-2-ciclohexilmetilfenoxi)etil]-5-metil-2-feniloxazol.

B. 3-Ciclohexilmetil-4-[2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etoxi]fenol

Se trató una solución de 4-[2-(4-benciloxi-2-ciclohexilmetilfenoxi)etil]-5-metil-2-feniloxazol (3,16 mmol) en etanol (100 ml) con Pd 5%/C (160 mg) e hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 18 h. Se filtró la mezcla y se concentró a vacío para obtener un sólido de color tostado.

C. Éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico

Se calentó una mezcla de 3-ciclohexilmetil-4-[2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etoxi]fenol (0,90 mmol), 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (2,25 mmol) y carbonato de cesio (0,45 g, 1,38 mmol) en DMF anhidra (4 ml) durante 24 h a 55°C. Se concentró la mezcla a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (50 ml) y agua (40 ml), se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó a vacío para obtener un aceite bruto, que fue purificado usando cromatografía radial eluyendo con acetato de etilo 2%/diclorometano para obtener éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (c, J = 8,3 Hz, 4H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 7,3 Hz,

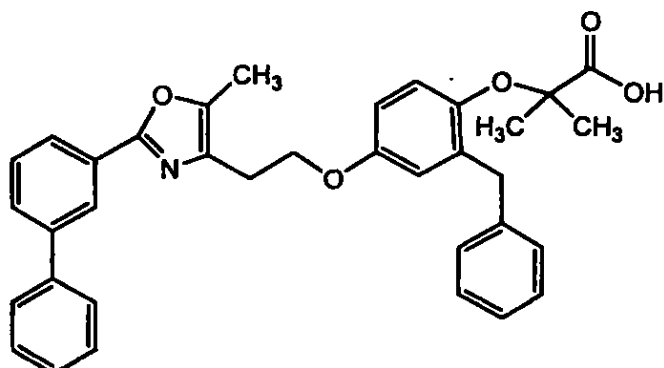
122

1H), 6,72-6,64 (m, 3H), 4,25-4,18 (m, 4H), 2,96 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,38 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,59-1,55 (m, 11H), 1,47-1,42 (m, 1H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,13-1,05 (m, 3H), 0,88-0,75 (m, 2H). EM (ES) m/e 582 (M+1).

D. Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico

Se trató una solución de éster etílico del
10 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico (0,57 mmol) en etanol (10 ml) con NaOH acuoso 2,5 N (1,1 ml) y se calentó a 55°C durante 2 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se concentró casi a sequedad. Se diluyó entonces el residuo con acetato de etilo (40 ml) y agua (20
15 ml) y se acidificó a pH 1 con HCl acuoso 1 N. Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para obtener ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-ciclohexilmetilfenoxi}-
20 2-metilpropiónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,65 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 4H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 6,74 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,21 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,46-2,36 (m, 5H), 1,67-1,51 (m, 11H), 1,47-1,42 (m,
25 1H), 1,18-1,09 (m, 3H), 0,85-0,83 (m, 2H). EM (ES) m/e 554 (M+1).

EJEMPLO 35: Ácido 2-{2-bencil-4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico



5

A. 4-Benciloxi-2-(hidroxifenilmetil)fenol

Se enfrió una solución de fenol (Kappe, T., Witoszynskyj, T., Arch. Pharm. (1975), 308 (5), 339-346) (1,14 g, 5,00 mmol) en THF (15 ml) en un baño de hielo seco/acetona y se trató por goteo con fenil-litio (7,5 ml, 13,5 mmol, 1,8 M en ciclohexano/éter etílico 70/30). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara gradualmente hasta la temperatura ambiente. A las 18 h, se apagó la reacción con una solución de NH_4Cl acuosa saturada (1 ml) y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y HCl 1 N (20 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (75 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a un aceite marrón (2,3 g). Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea usando hexanos:acetato de etilo (3:1 a 2:1) para obtener un aceite amarillo claro (1,42 g, 93%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,79 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,81 (d, 3H, $J = 1,5$ Hz), 7,28-7,38 (s, 10H). EM (ES) m/e 305 [M-1].

B. Éster etílico del ácido 2-[4-benciloxi-2-(hidroxifenilmetil)fenoxi]-2-metilpropiónico

Se trató 4-benciloxi-2-(hidroxifenilmetil)fenol (690 mg, 2,25 mmol) y Cs_2CO_3 (734 mg, 2,25 mmol) en

DMF (7 ml) con bromoisobutirato de etilo (0,66 ml, 4,5 mmol) y se calentó a 55°C durante 16 h. Se añadieron bromoéster (0,40 ml, 1,23 mmol) y Cs_2CO_3 (400 mg, 1,23 mmol) adicionales y se calentó la mezcla de reacción durante 40 h. Se enfrió la mezcla y se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y H_2O (10 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea usando hexanos:acetato de etilo para obtener un aceite amarillo claro (615 mg, 65%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,21 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 1,39 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 4,19 (c, 2H, $J = 7,3$ Hz), 4,97 (s, 2H), 6,00 (s, 1H), 6,61 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,74 (dd, 2H, $J = 3,2, 9,0$ Hz), 6,96 (d, 1H, $J = 2,9$ Hz), 7,22-7,39 (m, 10).

C. Éster etílico del ácido 2-(2-bencil-4-hidroxifenoxi)-2-metilpropiónico

Se trató una solución de éster etílico del ácido 2-[4-benciloxi-2-(hidroxifenilmetil)fenoxi]-2-metilpropiónico (1,67 g, 3,97 mmol máximo) en etanol (50 ml) con Pd 5%/C (0,42 g) e hidrógeno (60 psi, temperatura ambiente, 18 h). Se filtró la mezcla y se concentró a un aceite viscoso incoloro (1,15 g, 91%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,32 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,51 (s, 6H), 3,99 (s, 2H), 4,30 (c, 2H, $J = 7,0$ Hz), 4,93 (s amp., 1H), 6,58-6,66 (m, 3H), 7,22-7,34 (m, 5H). EM (ES) m/e 315 $[\text{M}+1]$.

D. Éster etílico del ácido 2-{2-bencil-4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-iletoxi)fenoxi]-2-metilpropiónico

Se calentó una mezcla de éster etílico del ácido 2-(2-bencil-4-hidroxifenoxi)-2-metilpropiónico (1,14 g, 3,63 mmol), éster 2-(5-metil-2-bifenil-3-iloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (véase el Ej. 22, parte B) (4,71 mmol) y Cs_2CO_3 (1,77 g, 5,45 mmol) a 55°C en DMF (10 ml) durante 72 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y H_2O

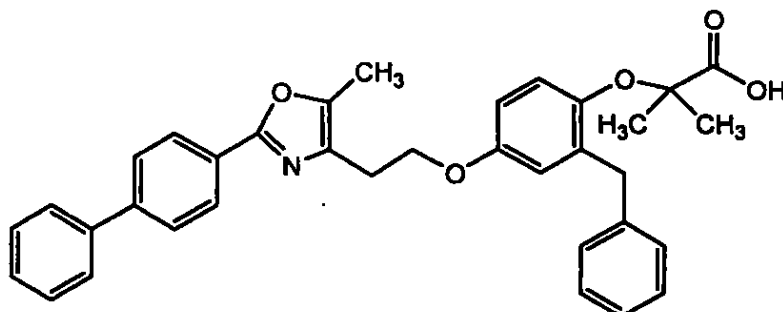
B1

(10 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (15 ml). Se secó la capa orgánica (Na_2SO_4) y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea usando hexanos:acetato de etilo (8:1) para obtener un
5 aceite. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,21 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H, $J = 7,8, 1,0$ Hz), 7,64 (t, 3H, $J = 9,8$ Hz), 7,51-7,44 (m, 3H), 7,37 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,26-7,14 (m, 5H), 6,66 (s, 1H), 6,61 (s, 2H), 4,22 (c, 2H, $J = 7,2$ Hz), 4,15 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz), 3,94 (s, 2H), 2,93 (t, 2H, $J =$
10 6,6 Hz), 2,35 (s, 3H), 1,42 (s, 6H), 1,25 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz). EM (ES) m/e 576 (M+1).

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

15 Se trató una solución de éster etílico del ácido 2-{2-bencil-4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-iletotoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico (2,30 mmol) en THF (15 ml) y metanol (30 ml) con NaOH acuoso 2,5 N (10 ml). Se calentó la solución a 55°C durante 2 h, se enfrió a tem-
20 peratura ambiente y se concentró a vacío. Se acidificó el residuo con HCl acuoso 5 N (5 ml) y se repartió entre acetato de etilo (125 ml) y H_2O (25 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para obtener ácido 2-{2-bencil-4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico. ^1H
25 RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,21 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,94 (dd, 1H, $J = 7,6, 1,2$ Hz), 7,67-7,63 (m, 3H), 7,52-7,37 (m, 3H), 7,37 (t, 1H, $J = 6,8$ Hz), 7,31-7,14 (m, 5H), 6,79 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,71 (d, 1H, $J = 2,9$ Hz), 6,65
30 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,9$ Hz), 4,15 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 3,93 (s, 2H), 2,98 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 2,37 (s, 3H), 1,45 (s, 6H). EM (ES) m/e 548 (M+1).

EJEMPLO 36: Ácido 2-{2-bencil-4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico



5

A. Éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico

Se calentó una mezcla de éster etílico del
 10 ácido 2-(2-bencil-4-hidroxifenoxi)-2-metilpropiónico (1,14 g, 3,63 mmol) (véase el Ej. 35, parte C), éster 2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (4,71 mmol) (véase el Ej. 1, parte F) y Cs₂CO₃ (1,77 g, 5,45 mmol) a 55°C en DMF (10 ml) durante
 15 72 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y H₂O (10 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (15 ml). Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄) y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea usando hexanos:acetato de
 20 etilo (8:1) para obtener éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico. EM (ES) m/e 582,3 (M+1).

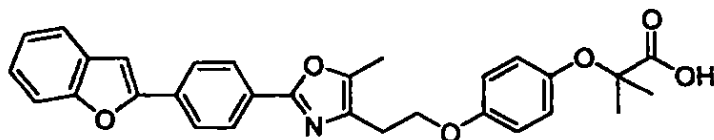
25 B. Ácido 2-{2-bencil-4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico

Se trató una solución de éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-

ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico (2,30 mmol) en THF (15 ml) y metanol (30 ml) con NaOH acuoso 2,5 N (10 ml). Se calentó la solución a 55°C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se acidificó el residuo con HCl acuoso 5 N (5 ml) y se repartió entre acetato de etilo (125 ml) y H₂O (25 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para obtener ácido 2-{2-bencil-4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03-8,05 (m, 2H), 7,68 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,62 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 7,46 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 7,30-7,38 (m, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,18 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,14 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,70 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 6,66 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 2,9 Hz), 4,16 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,92 (s, 2H), 3,00 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,38 (s, 3H); 1,45 (s, 6H). EM (ES) m/e 554,2 (M+1).

EJEMPLO 37: Ácido 2-(4-{2-[2-(4-benzofur-2-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico



A. Éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-benzofur-2-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

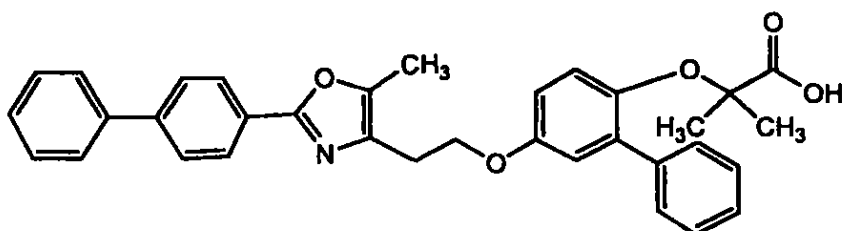
A un matraz de fondo redondo de 25 ml, equipado para agitación magnética y equipado con un condensador de reflujo se añadieron éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (0,410 mmol, 200 mg) (véase el Ej. 2, parte B), ácido 2-benzofurilborónico (0,451 mmol), tolueno (5 ml), etanol (5 ml) y carbonato de sodio (0,819

mmol, 0,410 ml de una solución 2 M). Se desgasificó esta mezcla a vacío y se añadió nitrógeno a una presión positiva. Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (catalítico, punta de espátula) y se calentó la reacción a reflujo durante 3 h. Se añadió
5 agua destilada a la mezcla. A continuación, se extrajo ésta con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Se recogió la capa orgánica, se filtró sobre una delgada almohadilla de gel de sílice y se concentró a vacío. Se purificó entonces la mezcla bruta por cromatografía en gel de
10 sílice, obteniéndose éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-benzofur-2-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico.

B. Ácido 2-(4-{2-[2-(4-benzofur-2-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico
15 nico

A un matraz de fondo redondo de 20 ml, equipado para agitación magnética y equipado con un condensador de reflujo, se añadieron éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-benzofur-2-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (0,268 mmol), hidróxido de
20 litio (0,535 mmol, 0,268 ml de una solución 2 N) y etanol (5 ml). Se calentó esta solución a reflujo durante 2 h. Se añadió agua destilada a la mezcla y se ajustó el pH a 3 usando una solución de HCl 1 N. Se extrajo la capa orgánica con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se concentró a vacío. Se volvió a solvatar este aceite bruto en acetato de etilo puro y se filtró sobre una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado a vacío y se cristalizó el aceite bruto usando acetonitrilo. Se reco-
25 gieron los cristales y se secaron a vacío, obteniéndose ácido 2-(4-{2-[2-(4-benzofur-2-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (2H, d), 7,92 (2H, d), 7,58 (2H, dd), 7,26 (2H, m), 6,91 (2H, d), 6,79 (2H, d), 4,17 (2H, t), 3,00
30 (2H, t), 2,39 (3H, s), 1,53 (6H, s).

EJEMPLO 38: Ácido 2-(5-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]bifenil-2-iloxi)-2-metilpropiónico



5 A. Éster etílico del ácido 2-(4-benciloxi-2-bromofenoxi)-2-metilpropiónico

Se trató una mezcla de 4-benciloxi-2-bromofenol (9,37 g, 33,6 mmol) y Cs_2CO_3 (21,9 g, 67,2 mmol) en DMF (80 ml) con bromoisobutirato de etilo (15 ml, 100 mmol) y se calentó a 55°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se repartió entre acetato de etilo (250 ml) y H_2O (100 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (75 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea usando CH_2Cl_2 :hexanos (2:3 a 3:2) para obtener un aceite amarillo claro (4,58 g, 35%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,29 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,57 (s, 6H), 4,25 (c, 2H, $J = 7,1$ Hz), 4,98 (s, 2H), 6,79 (dd, 1H, $J = 3,2, 9,1$ Hz), 6,89 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,17 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz), 7,32-7,40 (m, 5H). EM (ES) m/e # [M+1].

B. Éster etílico del ácido 2-(5-benciloxibifenil-2-iloxi)-2-metilpropiónico

Se disolvieron éster etílico del ácido 2-(4-benciloxi-2-bromofenoxi)-2-metilpropiónico (3,00 g, 7,63 mmol) y ácido fenilborónico (1,12 g, 9,15 mmol) en tolueno (75 ml)/etanol (75 ml). Se desgasificó la solución (2x) y se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (70 mg, 0,061 mmol), seguido de una solución acuosa 2 M de Na_2CO_3 (7,63 ml, 15,3 mmol). Se desgasificó la mezcla de reacción (2x) y se calentó a reflujo bajo argón durante 16 h.

Se enfrió la mezcla de reacción y se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y H₂O (75 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (75 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a un aceite amarillo claro (3,58 g). Se utilizó el producto bruto directamente en la siguiente reacción. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,266 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,273 (s, 6H), 4,20 (c, 2H, J = 7,1 Hz), 5,03 (s, 2H), 6,82 (dd, 1H, J = 3,2, 9,0 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,28-7,44 (m, 8H), 7,51-7,60 (m, 2H). EM (ES) m/e # [M+1].

C. Ácido 2-(5-hidroxibifenil-2-iloxi)-2-metilpropiónico

Se trató una solución de éster etílico del ácido 2-(5-benciloxibifenil-2-iloxi)-2-metilpropiónico (3,58 g, 7,63 mmol máximo) en etanol (75 ml) con Pd 5%/C (3,0 g) e hidrógeno (balón, temperatura ambiente, 16 h). Se filtró la mezcla y se concentró a un aceite viscoso incoloro (2,44 g, 107%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,25 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,27 (s, 6H), 4,20 (c, 2H, J = 7,3 Hz), 4,95 (s amp., 1H), 6,67 (dd, 1H, J = 3,4, 8,8 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,30 (dt, 1H, J = 1,5, 7,3 Hz), 7,37 (dt, 2H, J = 1,5, 7,3 Hz), 7,52 (dd, 2H, J = 1,5, 6,8 Hz).

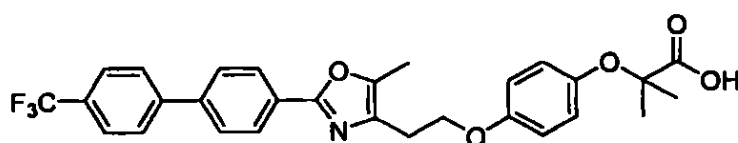
D. Ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]bifenil-2-iloxi}-2-metilpropiónico

Se diluyó una mezcla de ácido 2-(5-hidroxibifenil-2-iloxi)-2-metilpropiónico (80 mg, 0,26 mmol), éster 2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (0,22 mmol) (véase el Ej. 1, parte F) y 1,5,7-triazobiciclo[4.4.0]dec-5-eno unido a poliestireno (200 mg, 2,6 mmol/g resina, Fluka) con EtOH absoluto (2 ml) y se calentó a 65-70°C durante 20 h. Se filtró la mezcla caliente a través de un tapón de algodón y se lavó la resina con EtOH (2 ml). Se trataron los filtrados combinados con NaOH acuoso 5 N (0,3 ml), se calen-

137

taron a 55°C durante 1,5 h, se enfriaron a temperatura ambiente y se concentraron a vacío. Se trató el residuo con agua helada (1 ml) y se acidificó con HCl acuoso 5 N (0,5 ml). Se transfirió la mezcla, con CH₂Cl₂ (1 ml), a un cartucho ChemElute (3 g) y se eluyó con CH₂Cl₂. Se concentró el eluyente para obtener el producto bruto, que fue purificado por HPLC guiada por masa para conseguir una espuma blanca. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,26 (s, 6H), 2,44 (s, 3H), 3,10 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 4,28 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 6,81 (dd, 1H, J = 2,9, 8,8 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,30-7,48 (m, 8H), 7,63 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 8,11 (d, 2H, J = 8,3 Hz). EM (ES) m/e [M+1].

EJEMPLO 39: Ácido 2-(4-{2-[2-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico



A. Éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

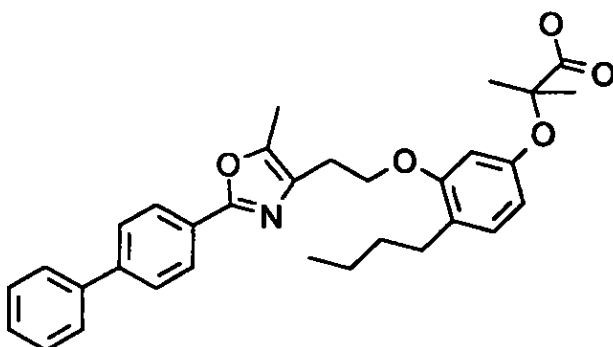
A un matraz de fondo redondo de 25 ml, equipado para agitación magnética y equipado con un condensador de reflujo se añadieron éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (0,410 mmol, 200 mg) (véase el Ej. 2, parte B), ácido 4-trifluorometilfenilborónico (0,451 mmol), tolueno (5 ml), etanol (5 ml) y carbonato de sodio (0,819 mmol, 0,410 ml de una solución 2 M). Se desgasificó esta mezcla a vacío y se añadió nitrógeno a una presión positiva. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (catalítico, punta de espátula) y se calentó la reacción a reflujo durante 3 h.

Se añadió agua destilada a la mezcla. A continuación, se extrajo ésta con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Se recogió la capa orgánica, se filtró sobre una delgada almohadilla de gel de sílice y se concentró a vacío. Se purificó entonces la mezcla bruta por cromatografía en gel de sílice, obteniéndose éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico.

B. Ácido 2-(4-{2-[2-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

A un matraz de fondo redondo de 20 ml, equipado para agitación magnética y equipado con un condensador de reflujo, se añadieron éster del ácido 2-(4-{2-[2-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (0,268 mmol), hidróxido de litio (0,535 mmol, 0,268 ml de una solución 2 N) y etanol (5 ml). Se calentó esta solución a reflujo durante 2 h. Se añadió agua destilada a la mezcla y se ajustó el pH a 3 usando una solución de HCl 1 N. Se extrajo la capa orgánica con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se concentró a vacío. Se resolvió este producto bruto en acetato de etilo puro y se filtró sobre una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado a vacío y se cristalizó el aceite bruto usando acetonitrilo. Se recogieron los cristales y se sécaron a vacío, obteniéndose ácido 2-(4-{2-[2-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,04 (2H, d), 7,92 (2H, d), 7,58 (2H, dd), 7,26 (2H, m), 6,91 (2H, d), 6,79 (2H, d), 4,17 (2H, t), 3,00 (2H, t), 2,39 (3H, s), 1,53 (6H, s).

EJEMPLO 40: Ácido 2-{3-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-4-butilfenoxi}-2-metilpropiónico



5 A. 5-Benciloxi-2-but-1-enilfenol

En un matraz de 3 cuellos, de 500 ml, secado a la llama, bajo una atmósfera de argón, se cargó bromuro de n-propiltrifenilfosfonio (12,66 g, 32,85 mmol) disuelto en THF anhidro (85 ml), seguido de adición gota a gota de n-butil-litio (16,4 ml, 26,28 mmol). Se agitó la mezcla de color rojo oscuro a temperatura ambiente durante 1 h y 15 min. Se añadió a continuación 4-benciloxi-2-hidroxibenzaldehído (1,5 g, 6,57 mmol) (*Synth. Commun.*, 26(3), 593-601 (1996)), seguido de adición de diclorometano anhidro (27 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se eliminaron los solventes a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua (500 ml de cada uno). Se lavó la capa orgánica con salmuera (500 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto utilizando el sistema de cromatografía Biotage FlashElute, usando un cartucho de fase normal 65M, eluyendo con acetato de etilo 15%/hex., para obtener un sólido amarillo (1,50 g, 90%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43-7,30 (m, 5H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,14-6,07 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,98 (s, 1H), 2,25 (quintete, J = 7,6 Hz, 2H), 1,09 (t, J = 7,3 Hz, 3H). EM (ES) m/e 255 (M+1).

~~140~~
140

B. 4-[2-(5-Benciloxi-2-but-1-enilfenoxi)etil]-5-metil-2-bifenil-4-iloxazol

Se calentó una mezcla de 5-benciloxi-2-but-1-enilfenol (0,090 g, 0,35 mmol), éster 2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (0,46 mmol) (véase el Ej. 1, parte F) y carbonato de cesio (0,173 g, 0,53 mmol) en DMF anhidra (0,5 ml) durante 18 h a 55°C. Se concentró la mezcla a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (60 ml) y agua (40 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se eliminó a vacío para obtener un aceite bruto, que fue purificado usando cromatografía radial eluyendo con acetato de etilo 5%/hexanos para obtener un sólido blanco.

15 C. 4-Butil-3-[2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etoxi]fenol

Se trató una solución de 4-[2-(5-benciloxi-2-but-1-enilfenoxi)etil]-5-metil-2-bifenil-4-iloxazol (0,34 mmol) en etanol (10 ml) con Pd 5%/C (30 mg) bajo un balón que contenía hidrógeno a temperatura ambiente durante 24 h. Se filtró la mezcla y se concentró a vacío para obtener un sólido blanco.

D. Ésteretílico del ácido 2-{3-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-4-butilfenoxi}-2-metilpropiónico

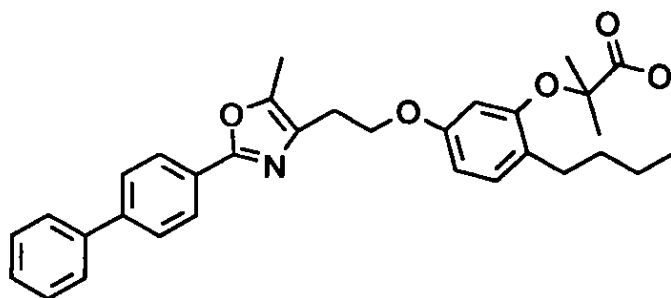
Se calentó una mezcla de 4-butil-3-[2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etoxi]fenol (0,313 mmol), bromoisobutirato de etilo (0,18 ml, 1,25 mmol) y carbonato de cesio (0,41 g, 1,25 mmol) en DMF anhidra (2 ml) durante 18 h a 55°C. Se concentró la mezcla a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (50 ml) y agua (40 ml), se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó a vacío para obtener un aceite bruto, que fue purificado usando cromatografía radial, eluyendo con acetato de etilo 5-15%/hexanos, para obtener un aceite amarillo

(A)

(0,12 g, 68%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (dd, $J = 6,9, 1,7$ Hz, 2H), 7,65 (c, $J = 7,8$ Hz, 4H), 7,46 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,37 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 6,46 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,29 (dd, $J = 8,1, 2,2$ Hz, 1H), 4,25-4,18 (m, 4H), 2,98 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,48 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,44 (penta, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,33-1,24 (m, 5H), 0,86 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). EM (ES) m/e 542 (M+1).

E. Ácido 2-{3-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-4-butilfenoxi}-2-metilpropiónico
 10 Se trató una solución de éster etílico del ácido 2-{3-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-4-butilfenoxi}-2-metilpropiónico (0,12 g, 0,258 mmol) en etanol (3 ml) con NaOH acuoso 2 N (0,64 ml) y se calentó
 15 a 55°C durante 8 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se concentró casi a sequedad. Se diluyó entonces el residuo en acetato de etilo (25 ml) y agua (20 ml) y se acidificó a pH 1 con HCl acuoso 1 N. Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para obtener un sólido blanco (0,10 g, 88%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,47 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,38 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,50 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H),
 20 4,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,93 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,51 (penta, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,39-1,26 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). EM (ES) m/e 514 (M+1).

EJEMPLO 41: Ácido 2-(5-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-butilfenoxi)-2-metilpropiónico



5 A. Éster etílico del ácido 2-(5-benciloxi-2-but-1-enilfenoxi)-2-metilpropiónico

Se disolvió 5-benciloxi-2-but-1-enilfenol (0,70 g, 2,75 mmol) (véase el Ej. 40, parte A) en DMF anhidra (12 ml), seguido de adición de bromoisobutirato de etilo (1,62 ml, 11,0 mmol) y carbonato de cesio (3,58 g, 11,0 mmol). Se calentó entonces la mezcla durante 18 h (55°C). Se enfrió después la mezcla de reacción y se concentró a vacío. Se repartió el residuo bruto entre acetato de etilo (70 ml) y agua (40 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó a vacío. Se purificó el residuo bruto usando cromatografía radial, eluyendo con acetato de etilo 5%/hexanos para obtener 0,77 g (76%) de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,28 (m, 6H), 6,65-6,59 (m, 2H), 6,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,14-6,07 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,22 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,22 (quintete, J = 7,6 Hz, 2H), 1,56 (s, 6H); 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,08 (t, J = 7,6 Hz, 3H). EM (ES) m/e 369 (M+1).

25 B. Éster etílico del ácido 2-(2-butil-5-hidroxifenoxi)-2-metilpropiónico

Se trató una solución de éster etílico del ácido 2-(5-benciloxi-2-but-1-enilfenoxi)-2-metilpropiónico (0,76 g, 2,06 mmol) en etanol (50 ml) con Pd 5%/C (0,10

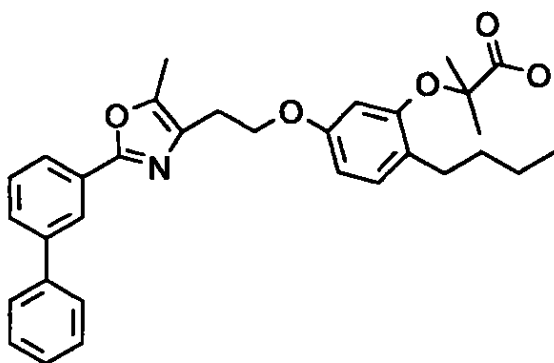
142
143

- g) e hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 6 h. Se filtró la mezcla y se concentró a vacío para obtener un aceite incoloro (0,52 g, 90%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,96 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,37 (dd, $J = 8,3, 2,4$ Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,66 (s amp., 1H), 4,24 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,53 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,53 (quintete, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,34 (sextete, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). EM (ES) m/e 281 (M+1).
- 10 C. Ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-butilfenoxi}-2-metilpropiónico
- El siguiente ejemplo muestra el procedimiento general para la síntesis paralela de análogos utilizando el carrusel DynaVac. En un tubo de vidrio de 50 ml con
- 15 tapón de rosca y entrada de nitrógeno, se cargaron éster etílico del ácido 2-(2-butil-5-hidroxifenoxi)-2-metilpropiónico (0,050 g, 0,178 mmol), éster 2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (0,187 mmol) (véase el Ej. 1, parte F) y carbonato de potasio en polvo (0,050 g, 0,36 mmol) en 1 ml de etanol absoluto. Se calentó la mezcla a reflujo durante
- 20 18 h. El análisis de EM de la reacción indicó que se había formado el éster etílico del ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-butilfenoxi}-2-
- 25 metilpropiónico, EM (ES) m/e 542 (M+1). A continuación, se añadieron 0,4 ml de hidróxido de sodio 5 N y se calentó la reacción durante 3 h a 55°C. Se eliminó el etanol a vacío y se trató el residuo con 1 ml de ácido clorhídrico 5 N y 1 ml de diclorometano y se vertió en una columna
- 30 ChemElute de 3 ml para eliminar la capa acuosa. Se eluyó la columna con diclorometano adicional hasta que no quedó nada activo en UV en la columna. Se eliminó el solvente a vacío. Se purificó el residuo bruto por HPLC de fase inversa dirigida por masa para obtener ácido 2-{5-[2-(2-
- 35 bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-butilfenoxi}-2-

145
144

metilpropiónico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H),
 5 6,53 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,64 (s, 6H), 1,55 (quintete, J = 7,7 Hz, 2H), 1,35 (sextete, J = 7,5 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H). EM (ES) m/e 514 ($M+1$).

- 10 EJEMPLO 42: Ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-butilfenoxi}-2-metilpropiónico

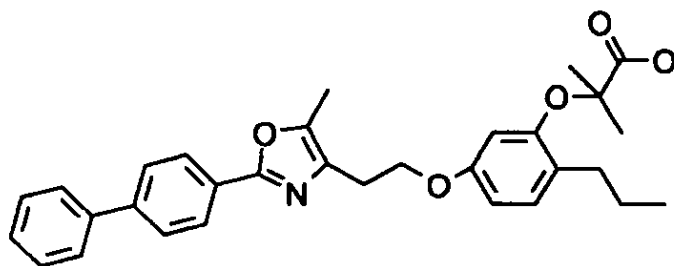


- En un tubo de vidrio de 50 ml con tapón de
 15 rosca y entrada de nitrógeno, se cargaron éster etílico del ácido 2-(2-butil-5-hidroxifenoxi)-2-metilpropiónico (0,050 g, 0,178 mmol) (véase el Ej. 41, parte B), éster 2-(5-metil-2-bifenil-3-iloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (0,187 mmol) (véase el Ej. 22, parte
 20 B) y carbonato de potasio en polvo (0,050 g, 0,36 mmol) en 1 ml de etanol absoluto. Se calentó la mezcla a reflujo durante 18 h. El análisis de EM de la reacción indicó que se había formado el éster etílico del ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-butilfenoxi}-
 25 2-metilpropiónico, EM (ES) m/e 542 ($M+1$). A continuación, se añadieron 0,4 ml de hidróxido de sodio 5 N y se calentó la reacción durante 3 h a 55°C. Se eliminó el etanol a

145

vacío y se trató el residuo con 1 ml de ácido clorhídrico 5 N y 1 ml de diclorometano y se vertió en una columna ChemElute de 3 ml para eliminar la capa acuosa. Se eluyó la columna con diclorometano adicional hasta que no quedó nada activo en UV en la columna. Se eliminó el solvente a vacío. Se purificó el residuo bruto por HPLC de fase inversa dirigida por masa para obtener ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-butilfenoxi}-2-metilpropiónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,27 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70-7,68 (m, 3H), 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 7,8 Hz, 2H); 2,56 (t, J = 7,8 Hz, 2H); 2,38 (s, 3H), 1,64 (s, 6H), 1,54 (quintete, J = 7,5 Hz, 2H), 1,35 (sextete, J = 7,3 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H). EM (ES) m/e 514 (M+1).

EJEMPLO 43: Ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico

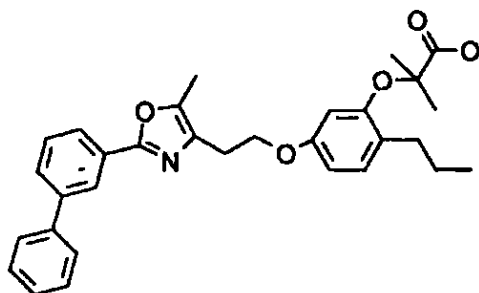


En un tubo de vidrio de 50 ml con tapón de rosca y entrada de nitrógeno, se cargaron éster etílico del ácido 2-(2-propil-5-hidroxifenoxi)-2-metilpropiónico (0,178 mmol) (véase el Ej. 41, parte B), éster 2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (0,187 mmol) (véase el Ej. 1, parte F) y carbonato de potasio en polvo (0,050 g, 0,36 mmol) en 1 ml de etanol absoluto. Se calentó la mezcla a reflujo duran-

KX6

te 18 h. El análisis de EM de la reacción indicó que se había formado el éster etílico del ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico, EM (ES) m/e 528 (M+1). A continuación, se añadieron 0,4 ml de hidróxido de sodio 5 N y se calentó la reacción durante 3 h a 55°C. Se eliminó el etanol a vacío y se trató el residuo con 1 ml de ácido clorhídrico 5 N y 1 ml de diclorometano y se vertió en una columna ChemElute de 3 ml para eliminar la capa acuosa. Se eluyó la columna con diclorometano adicional hasta que no quedó nada activo en UV en la columna. Se eliminó el solvente a vacío. Se purificó el residuo bruto por HPLC de fase inversa dirigida por masa para obtener ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico (508988). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 2H), 7,71-7,63 (m, 4H), 7,47 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,64 (s, 6H), 1,59 (sextete, J = 7,5 Hz, 2H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H). EM (ES) m/e 500 (M+1).

EJEMPLO 44: Ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico

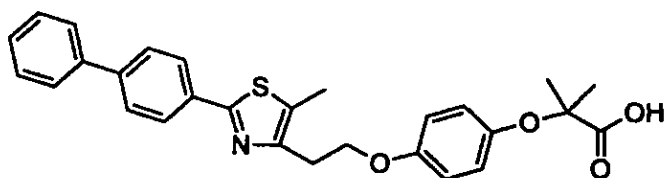


En un tubo de vidrio de 50 ml con tapón de rosca y entrada de nitrógeno, se cargaron éster etílico del ácido 2-(2-propil-5-hidroxifenoxi)-2-metilpropiónico

147

(0,178 mmol), éster 2-(5-metil-2-bifenil-3-iloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (0,187 mmol) (véase el Ej. 22, parte B) y carbonato de potasio en polvo (0,050 g, 0,36 mmol) en 1 ml de etanol absoluto. Se calentó la mezcla a reflujo durante 18 h. El análisis de EM de la reacción indicó que se había formado ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico, EM (ES) m/e 528 (M+1). A continuación, se añadieron 0,4 ml de hidróxido de sodio 5 N y se calentó la reacción durante 3 h a 55°C. Se eliminó el etanol a vacío y se trató el residuo con 1 ml de ácido clorhídrico 5 N y 1 ml de diclorometano y se vertió en una columna ChemElute de 3 ml para eliminar la capa acuosa. Se eluyó la columna con diclorometano adicional hasta que no quedó nada activo en UV en la columna. Se eliminó el solvente a vacío. Se purificó el residuo bruto por HPLC de fase inversa dirigida por masa para obtener ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,27 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,55 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,53-6,50 (m, 1H); 4,21 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,52 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,62 (s, 6H), 1,57 (sextete, J = 7,6 Hz, 2H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H). EM (ES) m/e 500 (M+1).

EJEMPLO 45: Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiltiazolo-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico



5 A. Amida del ácido bifenil-4-carbotioico

Según una modificación de Tayler y col., *J. Am. Chem. Soc.* 82: 2656-2657 (1960), se calentó una mezcla de 4-cianobifenilo comercial (10,7 g, .60 mmol) y tioacetamida (9,0 g, 119 mmol) en HCl 4 N/dioxano (30 ml) hasta un suave reflujo. A las 3 h, se enfrió la reacción y se vertió en NaHCO₃ saturado (400 ml). Después de dejar asentar durante unas cuantas horas, se calentó la mezcla y se filtró en caliente. Se recogió el sólido marrón que no era hidrosoluble y se secó para obtener 11,2 g (87%) de producto bruto. El producto fue usado sin mayor purificación. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,35-8,07 (m, 9H), 9,63 (s amp., 2H). EM (m/e) 214 (M+H).

B. Éster metílico del ácido (2-bifenil-4-il-5-metiltiazol-4-il)acético

20 Se calentó a reflujo amida del ácido bifenil-4-carbotioico (7,3 g) en tolueno durante 1 h en un matraz equipado con una trampa de Dean-Stark. Después de obtener 1,2 ml de agua, se calentaron la tioamida seca (6,0 g, 28 mmol) y éster metílico del ácido 4-bromo-3-oxopentanoico 25 (9,0 g, 43 mmol) en tolueno (200 ml) durante 3 h. Se concentró la reacción enfriada y se purificó mediante cromatografía de trayecto corto (400 g de gel de sílice, acetato de etilo 15%/hexanos y luego acetato de etilo 20%/hexanos). Se concentraron las fracciones que contenían producto puro para obtener 3,53 g (39%) de éster en 30 forma de una espuma roja. ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,50 (s, 3H),

3,77 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 7,36-7,68 (m, 7H), 7,98 (d, 2H). EM (m/e) 324 (M+H).

C. 2-(2-Bifenil-4-il-5-metiltiazol-4-il)etanol

Según el método general de Collins y col., *J. Med. Chem.*, 41: 5037-5054 (1998), se enfrió una solución en THF (100 ml) de éster metílico del ácido (2-bifenil-4-il-5-metiltiazol-4-il)acético (3,5 g, 16 mmol) a 0°C y se añadió LiAlH₄ 1 M (16 ml, 16 mmol) lentamente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 45 min, la cromatografía en capa fina ("TLC") (acetato de etilo 15%/hexano) mostró que todo el éster de partida se había consumido. Se enfrió la reacción y se apagó cuidadosamente con 4 ml de agua, 2,6 ml de NaOH 5 N y 2 ml de agua. Se filtró el sólido de color tostado cloro y se secó para obtener 3,29 g de producto bruto. La recristalización (60 ml de tolueno) dio 2,36 g (50%) de alcohol como sólido naranja. Pf 138,5°C. ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,46 (s, 3H), 2,95 (t, 2H), 3,73 (t amp., 1H), 4,03 (t, 2H), 7,36-7,54 (m, 3H), 7,64-7,72 (m, 4H), 7,97 (d, 2H). EM (m/e) 296 (M+H).

D. Éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiltiazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico

A una solución de 2-(2-bifenil-4-il-5-metiltiazol-4-il)etanol (31,5 mmol) en CH₂Cl₂ (150 ml) a temperatura ambiente y bajo N₂, se añadieron piridina (8,74 g, 110 mmol, 8,9 ml) y DMAP (0,97 g, 7,88 mmol), seguido de adición gota a gota de anhídrido tosílico (12,7 g, 37,8 mmol). La reacción produjo una exotermia hasta 32°C y se agitó durante 1 h antes de añadir HCl 1 N (200 ml). Se agitó la mezcla vigorosamente durante 15 min y se secó entonces la fase orgánica (MgSO₄) y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (200 ml, empaquetado con CH₂Cl₂). Después de lavar el gel de sílice con acetato de etilo (100 ml), se concentró la solución para obtener éster 2-(2-bifenil-4-il-5-metiltiazol-4-

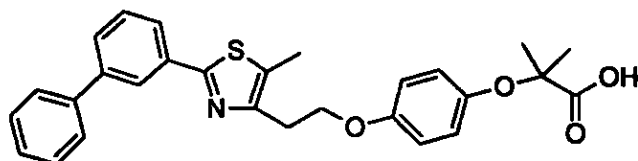
150

il]etílico del ácido toluen-4-sulfónico con un rendimiento del 94%, el cual fue usado sin mayor purificación. EM (m/e) 450 (MH). Se calentó una mezcla de éster 2-(2-bifenil-4-il-5-metiltiazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (6,2 mmol), Cs_2CO_3 (1,8 g, 5,5 mmol) y fenol (1,0 g, 4,4 mmol) en DMF (100 ml) a 55°C durante 18 h. Se repartió la reacción entre acetato de etilo/agua. Se lavó la solución orgánica una segunda vez con agua y se secó después (MgSO_4). Después de la concentración, se obtuvieron 3,2 g de producto bruto. La purificación por cromatografía en columna instantánea (acetato de etilo 15%/hexano) dio 420 mg (19%) de éster en forma de aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,17 (t, 3H), 1,46 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 3,12 (t, 2H), 4,16 (c, 2H), 4,22 (t, 2H), 6,66-6,78 (m, 4H), 7,26-7,42 (m, 3H), 7,55-7,61 (m, 4H), 7,88 (d, 2H). EM (m/e) 502 (M+H).

E. Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiltiazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico

Se disolvió una muestra de ésteretílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiltiazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico (400 mg, 0,8 mmol) en EtOH (15 ml) y se añadió NaOH 5 N (5 ml). Se calentó la reacción a 40°C durante 1,5 h y se enfrió después a temperatura ambiente. Después de eliminar parte del EtOH, se acidificó la reacción con HCl. Después de agitar en un baño de hielo durante 1 h, se recogió el sólido amarillo y se secó para obtener 328 mg (87%) de ácido como un polvo amarillo. Pf 174°C. EM (m/e) 474 (MH). ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,53 (s, 6H), 2,57 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 4,44 (t, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,40-7,54 (m, 3H), 7,51 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 8,26 (d, 2H).

EJEMPLO 46: Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiltiazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico



5 A. Éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiltiazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico

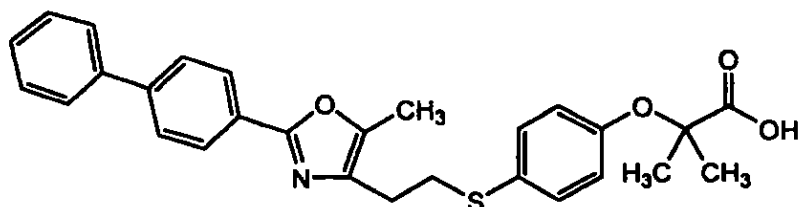
A una solución de 2-(2-bifenil-3-il-5-metiltiazol-4-il)etanol (2,58 g, 8,73 mmol), éster etílico
 10 co del ácido 2-(4-hidroxifenoxi)-2-metilpropiónico (1,96 g, 8,73 mmol) y trifenilfosfina (2,29 g, 8,73 mmol) en 90 ml de tetrahydrofurano se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,76 g, 8,73 mol) gota a gota a lo largo de 30 min. Después de agitar durante 24 h, se diluyó la solución
 15 ción con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a un aceite naranja. La cromatografía en gel de sílice (100 g de gel de sílice, acetato de etilo 15%/hexanos) dio 470 mg (11% de rendimiento) de éster etílico del ácido
 20 do 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiltiazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico como aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,06 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,46-7,42 (m, 3H), 7,37-7,34 (m, 1H), 6,80-6,74 (m, 4H), 4,235 (t, 2H), 4,20 (c, 2H), 3,15 (t, 2H),
 25 2,44 (s, 3H), 1,49 (s, 6H), 1,24 (t, 3H). EM IE^+ (m/e) 502,1.

B. Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiltiazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico

A éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiltiazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico
 30 (470 mg, 0,94 mmol) en tetrahydrofurano (10 ml) y metanol

(2 ml), se añadieron 2 ml de una solución de NaOH 5 N. A las 24 h, se concentró la solución a vacío. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N. Se secó la capa del acetato de etilo sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener 385 mg (87% de rendimiento) de ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiltiazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,61-7,55 (m, 3H), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,35-7,31 (m, 1H), 6,86-6,82 (m, 2H), 6,79-6,76 (m, 2H), 4,24 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,46 (s, 6H). EM IE⁺ (m/e) 474,1.

EJEMPLO 47: Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etilsulfanil]fenoxi}-2-metilpropiónico



A. Éster etílico del ácido 2-(4-dimetiltiocarbamoiloxifenoxi)-2-metilpropiónico

Se cargó una solución en DMF (100 ml) de éster etílico del ácido 2-(4-hidroxifenoxi)-2-metilpropiónico (15,2 g, 67,7 mmol) y DABCO (15,2 g, 135,5 mmol) gota a gota con cloruro de N,N-dimetiltiocarbamoilo (16,7 g, 135,5 mmol) en 20 ml de DMF a lo largo de 15 min. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 h y se apagó con agua. Se repartió la reacción entre agua (1 L) y acetato de etilo (500 ml) y se lavó la capa orgánica con HCl 1 N (500 ml). Después de secar (MgSO_4) y concentrar, se obtuvo el producto bruto como un aceite de color tostado. La purificación por cromatografía instantánea (acetato de etilo 15%/hexano) dio el producto (15,8 g, 75%) como un aceite de color amari-

153

llo claro. ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,32 (t, 3H), 1,65 (s, 6H), 3,37 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 4,30 (c, 2H), 6,93 (dd, 4H). EM (m/e) 312.

B. Éster etílico del ácido 2-(4-dimetilcarbamoilsulfanilfenoxi)-2-metilpropiónico

5 Se calentó éster etílico del ácido 2-(4-dimetiltiocarbamoiloxifenoxi)-2-metilpropiónico neto (15 g, 48,2 mmol) a 200°C durante 1 h. La TLC (acetato de etilo 20%/hexano) mostró que no se había producido ninguna reacción. Se elevó la temperatura a 240°C durante 30 min. Por TLC, todo el material de partida había desaparecido y había una significativa descomposición. La purificación por columna de tapón corta (acetato de etilo 20%/hexano), seguida de HPLC preparatoria, dio el producto (2,6 g) en forma de un aceite amarillo claro. ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,27 (t, 3H), 1,63 (s, 6H), 3,05 (s amp., 6H), 4,24 (c, 2H), 6,86 (d, 2H), 7,35 (d, 2H). EM (m/e) 312.

C. Éster etílico del ácido 2-metil-2-{4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etilsulfanil]fenoxi}propiónico

20 Se cargó etóxido de sodio recién preparado (a partir de 50 mg (2,2 mmol) de Na) con éster etílico del ácido 2-(4-dimetilcarbamoilsulfanilfenoxi)-2-metilpropiónico (420 mg, 1,35 mmol) y se sometió a reflujo durante 3 h. Se añadió éster 2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etilico del ácido toluen-4-sulfónico (2,2 mmol) y se sometió la mezcla a reflujo durante otras 3 h. Se enfrió la reacción y se concentró. Se agitó el residuo con acetato de etilo/agua. Después de un segundo lavado con agua, se secó la capa orgánica (MgSO_4) y se concentró para obtener 500 mg de producto bruto.

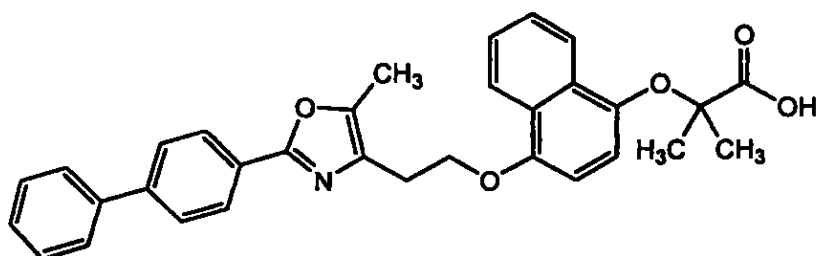
D. Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etilsulfanil]fenoxi}-2-metilpropiónico

35 Se disolvió éster etílico del ácido 2-metil-2-{4-[2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etilsulfanil]}-

154

fenoxi}propiónico (0,23 mol) en EtOH (10 ml) y se añadió NaOH 5 N (0,5 ml). Se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se acidificó la reacción con HCl 5 N y se extrajo el producto en acetato de etilo, se secó
5 (MgSO₄) y se concentró para obtener 96 mg de producto bruto.

EJEMPLO 48: Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico
10 co



A. Éster etílico del ácido 2-(4-hidroxinaftalen-1-iloxi)-2-metilpropiónico

Se preparó una solución de naftalen-1,4-diol
15 (30,0 g, 187 mmol) en DMF (60 ml, anhidra), se enfrió a 0°C y se trató con NaH (7,50 g de una solución al 60% en aceite, 188 mmol) en porciones, a lo largo de un período de 5 min. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 30 min. Se trató la suspensión negra resultante
20 con 2-bromoisobutirato de etilo (27,6 ml, 188 mmol) y se agitó a 95°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se vertió luego en hielo triturado que contenía HCl (acuoso 1 N, 200 ml). Se extrajo la capa acuosa con éter etílico (3 x 500 ml) y se lavaron las capas orgánicas con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄) y
25 se filtraron y se evaporó el filtrado (40°C, 20 mm Hg). Se cromatografió el residuo en SiO₂ (Biotage, columna 65M; acetato de etilo 18%/hexanos) para obtener un total de 19,2 g de éster etílico del ácido 2-(4-
30 hidroxinaftalen-1-iloxi)-2-metilpropiónico como un aceite

V55

negro (37% de rendimiento). $R_f = 0,31$ (acetato de etilo 20%/hexanos). ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,2 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 7,5 (m, 2H), 6,62 (dd, $J = 15,4, 8,4$ Hz, 2H), 4,22 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). EM (ES+) m/e (% intensidad relativa) 275,1 ($M^+ + 1$, 21), 230,1 (33), 229,0 (100), 201,0 (60).

B. Éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-il-oxi}-2-metilpropiónico

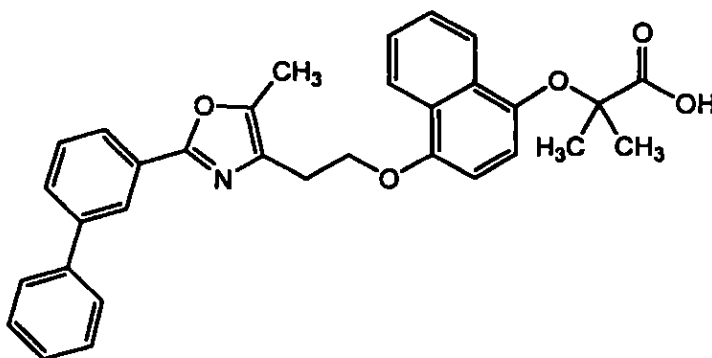
10 Se preparó una solución de éster etílico del ácido 2-(4-hidroxinaftalen-1-iloxi)-2-metilpropiónico (450 mg, 1,64 mmol) y éster 2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (1,96 mmol) (véase el Ej. 1, parte F) en DMF (4 ml, anhidra) bajo N_2 , se trató con Cs_2CO_3 (638 mg, 1,96 mmol) y se
15 agitó a 60°C durante 18 h. Se vertió la solución en H_2O /salmuera 1/1 y se extrajo dos veces con acetato de etilo/tolueno 2/1. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se filtraron y se evaporó
20 el filtrado (40°C , 20 mm Hg) para obtener un residuo. Se cromatografió el residuo en SiO_2 (Biotage, columna 40L; acetato de etilo 20%/hexanos) para obtener éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico. ^1H RMN (400
25 MHz, CDCl_3) δ 8,2 (m, 2H), 8,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,6 (m, 4H), 7,4 (m, 4H), 7,3 (m, 1H), 6,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 6,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,35 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H); 4,21 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,08 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). EM (ES+) m/e (% intensidad relativa) 538,2 (9), 537,2 (47), 536,2
30 ($M^+ + 1$, 100).

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

35 Se preparó una solución de éster etílico del

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-
naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico (91 μmol) en THF (10
ml) y metanol (2 ml), se trató con NaOH (2,0 ml de una
solución acuosa 1 N, 2,0 mmol) y se agitó durante 4 h. Se
5 acidificó la solución con HCl (400 μl , acuoso 5 N, 2,0
mmol) y se repartió entre agua y acetato de etilo. Se se-
pararon las capas y se secó la capa orgánica (MgSO_4) y se
filtró y se evaporó el filtrado (40°C, 20 mm Hg). Se tri-
turó el residuo con éter etílico para obtener 260 mg (2
10 cosechas) de ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-
4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico. ^1H RMN
(400 MHz, CDCl_3) δ 8,1 (m, 2H), 8,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H),
7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,4
(m, 4H), 7,32 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,4$ Hz,
15 1H), 6,6 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,29 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H),
3,13 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,43 (s, 3H); 1,62 (s, 6H). EM
(ES+) m/e (% intensidad relativa) 509,2 (35), 508,2
($\text{M}^+ + 1$, 100).

EJEMPLO 49: Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-
4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropióni-
co



A. Éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-
25 il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-il-
oxi}-2-metilpropiónico
Se preparó una solución de éster etílico del
ácido 2-(4-hidroxinaftalen-1-iloxi)-2-metilpropiónico

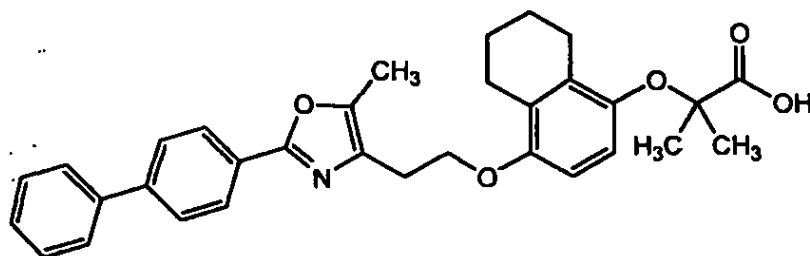
(450 mg, 1,64 mmol) (véase el Ejemplo 48, parte A) y éster 2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (1,96 mmol) (véase el Ej. 22, parte B) en DMF (4 ml, anhidra) bajo N₂, se trató con Cs₂CO₃ (638 mg, 1,96 mmol) y se agitó a 60°C durante 18 h. Se vertió la solución en H₂O/salmuera 1/1 y se extrajo dos veces con acetato de etilo/tolueno 2/1. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se filtraron y se evaporó el filtrado (40°C, 20 mm Hg) para obtener un residuo. Se cromatografió el residuo en SiO₂ (Biotage, columna 40L; acetato de etilo 20%/hexanos) para obtener éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,2 (m, 2H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,6 (m, 4H), 7,4 (m, 4H), 7,3 (m, 1H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,21 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,59 (s, 6H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EM (ES+) m/e (% intensidad relativa) 538,2 (12), 537,2 (47), 536,2 (M⁺+1, 100).

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

Se preparó una solución de éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico (91 μmol) en THF (10 ml) y metanol (2 ml), se trató con NaOH (2,0 ml de una solución acuosa 1 N, 2,0 mmol) y se agitó durante 4 h. Se acidificó la solución con HCl (400 μl, acuoso 5 N, 2,0 mmol) y se repartió entre agua y acetato de etilo. Se separaron las capas y se secó la capa orgánica (MgSO₄) y se filtró y se evaporó el filtrado (40°C, 20 mm Hg). Se trituró el residuo con éter etílico para obtener 260 mg (2 cosechas) de ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico. ¹H RMN

(400 MHz, CDCl₃) δ 8,1 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,13 (dt, J = 8,0, 2,0 Hz, 2H), 7,91 (dt, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,4 (m, 5H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H); 1,62 (s, 6H). EM (ES+) m/e (% intensidad relativa) 509,2 (53), 508,2 (M⁺+1, 100).

EJEMPLO 50: Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il-oxi}-2-metilpropiónico



A. 5,6,7,8-Tetrahidronaftalen-1,4-diol

Se preparó una solución de naftalen-1,4-diol (4,00 g, 25,0 mmol) en etanol (95 ml) y ácido acético (25 ml), se trató con PtO₂ (0,60 g, 2,6 mmol), se cargó con H₂ (60 psig) y se agitó durante 18 h a 40°C. Se filtró el catalizador y se evaporó el filtrado (40°C, 20 mm Hg). Se disolvió el residuo en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ (acuoso saturado, 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄) y se filtró y se evaporó el filtrado (40°C, 20 mm Hg) para obtener un total de 2,6 g de 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,4-diol como un sólido negro (rendimiento del 63%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 6,45 (s, 2H), 2,6 (m, 4H), 1,9 (m, 4H). EM (ES+) m/e (% intensidad relativa) 327,2 (100), 165,1 (M⁺+1, 26).

B. Éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)-2-metilpropiónico
Se preparó una solución de 5,6,7,8-

tetrahidronaftalen-1,4-diol (2,60 g, 15,8 mmol) en DMF (20 ml, anhidra), se enfrió a 0°C y se trató con NaH (0,63 g de una solución al 60% en aceite, 15,8 mmol) en una porción. Se retiró el baño de hielo y se agitó la
5 mezcla durante 30 min. Se trató la suspensión negra resultante con 2-bromoisobutirato de etilo (2,33 ml, 15,9 mmol) y se agitó a 100°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se vertió luego en hielo triturado que contenía HCl (acuoso 1 N, 20 ml). Se extra-
10 jo la capa acuosa con éter etílico (3 x 50 ml) y se lavaron las capas orgánicas con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄) y se filtraron y se evaporó el filtrado (40°C, 20 mm Hg). Se cromatografió el residuo en SiO₂ (Biotage, columna 40L; acetato de etilo 15%/hexanos) para obtener un
15 total de 1,2 g de éster etílico del ácido 2-(4-hidroxí-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)-2-metilpropiónico como un aceite negro (27% de rendimiento). R_f = 0,27 (acetato de etilo 15% en hexanos). ¹H RMN (CDCl₃) δ 6,42 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,38 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,20 (c, J =
20 7,2 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,6 (m, 4H), 1,49 (s, 6H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EM (ES+) m/e (% intensidad relativa) 301,1 (28), 279,2 (M⁺+1, 49), 233,1 (100), 205,1 (470), 165,1 (88).
C. Éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-5,6,7,8-
25 tetrahidronaftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico
Se preparó una solución de éster etílico del ácido 2-(4-hidroxí-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)-2-metilpropiónico (400 mg, 1,44 mmol) y éster 2-(2-bifenil-
30 4-il-5-metiloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (1,70 mmol) (véase el Ej. 1, parte F) en DMF (4 ml, anhidra) bajo N₂, se trató con Cs₂CO₃ (555 mg, 1,70 mmol) y se agitó a 55°C durante 24 h. Se vertió la solución en HCl acuoso diluido y se extrajo dos veces con
35 acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con sal-

muera, se secaron (MgSO_4) y se filtraron y se evaporó el filtrado (40°C , 20 mm Hg) para obtener un residuo. Se cromatografió el residuo en SiO_2 (Biotage, columna 40S; acetato de etilo 15%/hexanos) para obtener éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,6 (m, 4H), 7,41 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,3 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,4 (m, 2H), 4,20 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,13 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,93 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,6 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,7 (m, 4H), 1,48 (s, 6H), 1,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). EM (ES+) m/e (% intensidad relativa) 542,4 (12), 541,3 (51), 540,3 ($\text{M}^+ + 1$, 100).

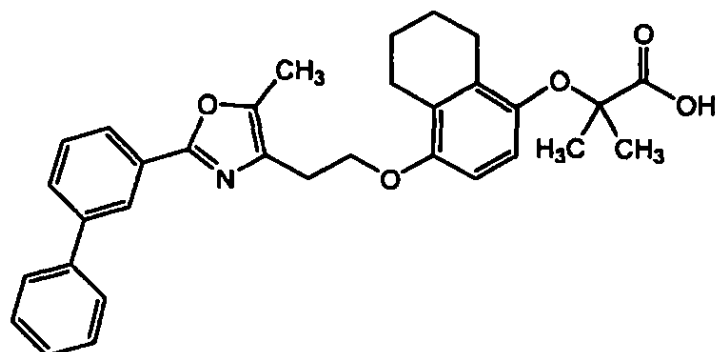
D. Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico

Se preparó una solución de éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico (755 μmol) en THF (10 ml) y metanol (3 ml), se trató con NaOH (3,0 ml de una solución acuosa 1 N, 3,0 mmol) y se agitó durante 18 h. Se acidificó la solución con HCl (1,0 ml, acuoso 5 N, 5,0 mmol) y se repartió entre agua y acetato de etilo. Se separaron las capas y se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (MgSO_4) y se filtró y se evaporó el filtrado (40°C , 20 mm Hg). Se recrystalizó el sólido resultante a partir de acetato de etilo/hexanos para obtener 179 mg (2 cosechas) de ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,41 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,33 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,13 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,00 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,6 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,7 (m, 4H),

1,51 (s, 6H). EM (ES+) m/e (% intensidad relativa) 513,3 (35), 512,3 ($M^+ + 1$, 100).

EJEMPLO 51: Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il-oxi}-2-metilpropiónico

5



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

10

Se preparó una solución de éster etílico del ácido 2-(4-hidroxí-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)-2-metilpropiónico (400 mg, 1,44 mmol) (véase el Ejemplo 50, parte B) y éster 2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (1,70 mmol) en DMF (4 ml, anhidra), bajo N_2 , se trató con Cs_2CO_3 (555 mg, 1,70 mmol) y se agitó a 55°C durante 24 h y se agitó después a lo largo del fin de semana a temperatura ambiente. Se vertió la solución en HCl acuoso diluido y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se filtraron y se evaporó el filtrado (40°C, 20 mm Hg) a un residuo. Se cromatografió el residuo en SiO_2 (Biotage, columna 40S; acetato de etilo 15%/hexanos para obtener éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,2 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 3H), 7,45 (t, $J = 7,6$

20

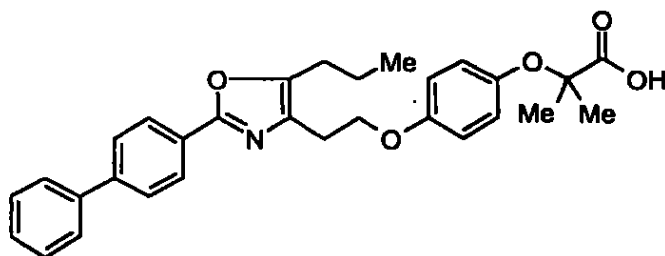
25

Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,32 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,43 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 4,13 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,93 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,6 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,7 (m, 4H), 1,49 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,2 (m, 3H). EM (ES+) m/e (% intensidad relativa) 542,4 (13), 541,3 (60), 540,3 ($M^+ + 1$, 100).

B. Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il-oxi}-2-metilpropiónico

10 Se preparó una solución de éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il-oxi}-2-metilpropiónico (755 μmol) en THF (10 ml) y metanol (3 ml), se trató con NaOH (3,0 ml de una solución acuosa 1 N, 3,0 mmol) y se agitó durante 18 h. Se acidificó la solución con HCl (1,0 ml, acuoso 5 N, 5,0 mmol) y se repartió entre agua y acetato de etilo. Se separaron las capas y se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (MgSO_4) y se filtró y se evaporó el filtrado (40°C, 20 mm Hg). Se recristalizó el sólido resultante a partir de acetato de etilo/hexanos para obtener 179 mg (2 cosechas) de ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il-oxi}-2-metilpropiónico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,46 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,12 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,01 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,6 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,7 (m, 4H), 1,51 (s, 6H). EM (ES+) m/e (% intensidad relativa) 513,3 (47), 512,2 ($M^+ + 1$, 100).

EJEMPLO 52: Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-propiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico



5 A. Ácido 2-(4-{3-[(bifenil-4-carbonil)amino]-4-oxoheptiloxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

Se disolvió una muestra de ácido 2-[(bifenil-4-carbonil)amino]-4-[4-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenoxi]butírico (676 mg, 1,42 mmol) en piridina (2,53 ml, 42,5 mmol, 30 equiv.), seguido de anhídrido butírico (4,45 ml, 26,9 mmol, 19 equiv.) y se calentó después con agitación magnética a 90°C durante 1 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió HCl 1 N (50 ml) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se extrajo entonces la mezcla con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se concentraron las fases orgánicas combinadas a presión reducida para obtener 4,75 g de un aceite, que estaba muy contaminado con ácido butírico. Se efectuó la purificación tras la esterificación en la etapa siguiente. TR¹ HPLC = 2,60 min.

20 B. Éster metílico del ácido 2-(4-{3-[(bifenil-4-carbonil)amino]-4-oxoheptiloxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

Se disolvió una muestra de ácido 2-(4-{3-[(bifenil-4-carbonil)amino]-4-oxoheptiloxi}fenoxi)-2-metilpropiónico y ácido butírico (4,75 g) en éter etílico (50 ml), seguido de lenta adición de una solución de diazometano preparada como sigue:

Se añadió lentamente una muestra de 1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina (9,51 g, 64,7 mmol) a una mezcla en agitación de KOH 5 N (13 ml) y éter etílico (100

ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla bifásica durante 10 minutos adicionales, seguido de separación de las fases. Se usó la fase orgánica tal cual.

Se concentró entonces la mezcla de reacción a un aceite y se pasó a través de una columna de sílice, eluyendo con acetato de etilo 40%/hexanos. Se concentró el eluyente que contenía producto a presión reducida para obtener 535 mg (73%) de un aceite. TR^1 HPLC = 3,86 min. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,68-7,61 (m, 4H), 7,48-7,37 (m, 3H), 6,80 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,71 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,07-3,97 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 2H), 2,42-2,32 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,53 (s, 6H), 0,97 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

15 C. Éster metílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-propiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico

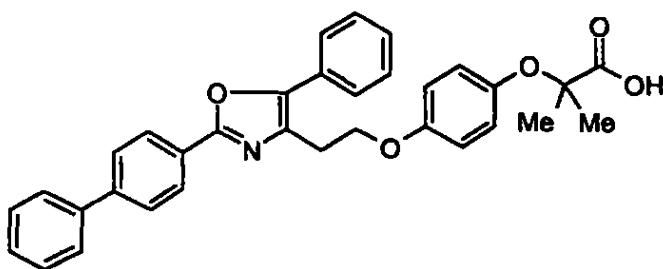
Se disolvió una muestra de éster metílico del ácido 2-(4-{3-[(bifenil-4-carbonil)amino]-4-oxoheptil-oxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (514 mg, 0,99 mmol) en 6 ml de DMF seca, seguido de adición de oxiclорuro de fósforo (0,28 ml, 2,88 mmol, 3 equiv.). Se calentó la mezcla a 90°C durante 20 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. Se dejó entonces que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, seguido de adición de agua fría (10 ml) y agitación adicional durante 10 minutos. Se añadió entonces suficiente NaOH 1,0 N para conseguir un pH neutro. Se repartió la mezcla entre éter etílico (100 ml) y agua (50 ml). Se retroextrajo la capa acuosa con éter etílico (100 ml) y se combinaron las fases orgánicas, las cuales fueron entonces lavadas con LiCl ac. 5%, secadas sobre NaCl y concentradas a vacío para obtener un aceite, el cual fue inmediatamente sometido a cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para obtener 484 mg (98%) de un aceite. TR^1 HPLC: 12,70 min. ^1H RMN (400

MHz, CDCl₃) δ 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,64-7,58 (m, 4H), 7,43-7,33 (m, 3H), 6,78-6,72 (m, 4H), 4,17 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,94 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,73-1,67 (m, 2H), 1,48 (s, 6H), 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3H). EM (IE) 500, 1 (M+H)⁺.

D. Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-propiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico

Se disolvió una muestra de éster metílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-propiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico (484 mg, 0,97 mmol) en etanol (5 ml), seguido de adición de NaOH 5,0 N (2 ml). Se calentó la mezcla con agitación magnética a 50°C durante dos horas. Se dejó entonces que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y se repartió entre 50 ml de cloruro de metileno y 15 ml de HCl 1,0 N. Se separó la fase orgánica, se secó sobre cloruro de sodio y se concentró a vacío para obtener 384 mg (82%) de un sólido vítreo. TR¹ HPLC: 6,37 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,63-7,58 (m, 4H), 7,43-7,33 (m, 3H), 6,86 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,73-1,68 (m, 2H), 1,49 (s, 6H), 0,98 (t, J = 7,3 Hz, 3H). EM (IE) 486,33 (M+H)⁺, 484,37 (M-H)⁻.

EJEMPLO 53: Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-feniloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico



A. Ácido 2-(4-{3-[(bifenil-4-carbonil)amino]-4-oxo-4-fenilbutoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

Se disolvió una muestra de ácido 2-[(bifenil-4-carbonil)amino]-4-[4-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenoxi]butírico (500 mg, 1,05 mmol) en piridina (3,4 ml, 41,9 mmol, 30 equiv.), seguido de anhídrido benzoico (711 mg, 3,14 mmol, 3 equiv.) y se calentó luego con agitación magnética a 90°C durante 10 horas. Se dejó entonces que la mezcla de reacción se enfriara a la temperatura ambiente y se repartió después por adición de HCl 1,0 N (50 ml) y cloruro de metileno (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre cloruro de sodio y se concentró después a presión reducida para obtener 1,10 g de un aceite. Se procesó este material sin mayor purificación o caracterización. TR¹ HPLC = 2,36 min.

B. Éster metílico del ácido 2-(4-{3-[(bifenil-4-carbonil)amino]-4-oxo-4-fenilbutoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

Se disolvió una muestra de ácido 2-(4-{3-[(bifenil-4-carbonil)amino]-4-oxo-4-fenilbutoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (563 mg, 1,05 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), seguido de adición lenta de una solución de diazometano preparada como sigue:

Se añadió lentamente una muestra de 1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina (1,08 g, 7,33 mmol) a una mezcla en agitación de KOH 5,0 N (1,3 ml) y éter etílico (25 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla bifásica durante 10 minutos adicionales, seguido de separación de las fases. Se usó la fase orgánica tal cual.

Se concentró entonces la mezcla de reacción a un aceite a presión reducida y se sometió el producto bruto así obtenido a cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para obtener 422 mg (73%) de un aceite. TR¹ HPLC = 4,02 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,64

167

(d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,59-7,33 (m, XXX H), 6,73 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 6, (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 5,94-5,90 (m, 1H), 4,04-3,92 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,31-2,23 (m, 1H), 1,48 (m, 6H). EM (IE) 552,3 (M+H)⁺.

- 5 C. Éster metílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-feniloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico

Se disolvió una muestra de éster metílico del ácido 2-{4-[3-[(bifenil-4-carbonil)amino]-4-oxo-4-fenilbutoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico (422 mg, 0,765 mmol) en 5 ml de DMF seca, seguido de adición de oxicloruro de fósforo (0,21 ml, 2,29 mmol, 3 equiv.). Se calentó la mezcla a 90°C durante 20 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. Se dejó entonces que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, seguido de adición de agua fría (10 ml) y agitación adicional durante 10 minutos. Se repartió la mezcla entre cloruro de metileno (50 ml) y agua (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre cloruro de sodio y se concentró después a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para obtener 362 mg (89%) de un aceite. TR¹ HPLC = 13,78 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,47-7,33 (m, 6H), 6,75 (m, 4H), 4,36 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,29 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,48 (s, 6H).

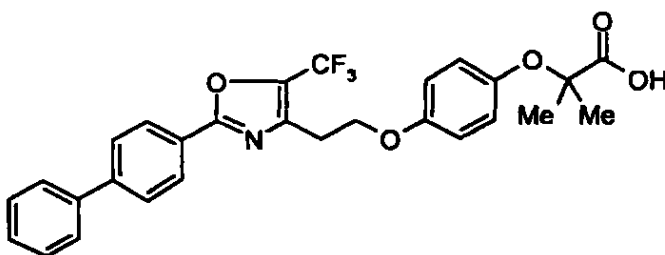
- D. Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-feniloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico

Se disolvió una muestra de éster metílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-feniloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico (360 mg, 0,675 mmol) en una mezcla de dioxano (2 ml) y etanol (3 ml), seguido de adicción de NaOH 5,0 N (1,4 ml). Se calentó la mezcla con agitación magnética a 50°C durante dos horas. Se enfrió

la mezcla de reacción a temperatura y se acidificó después con HCl 1,0 N a pH <3. Se extrajo entonces la mezcla con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre cloruro de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener 347 mg (99%) de un sólido vítreo. RT¹ HPLC = 2,63 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8, Hz, 2H), 7,46-7,34 (m, 6H), 6,87 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,32 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,29 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,50 (s, 6H). EM (IE) 520,30 (M+H)⁺

¹Método isocrático (acetonitrilo 80%/tampón fosfato 0,03 M); velocidad de flujo: 1,5 ml/min; columna: Zorbax SB-C18 4,6x250 mm 5 micras; detección a 220 nm.

EJEMPLO 54: Ácido 2-(4-[2-(2-bifenil-4-il-5-trifluorometiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi)-2-metilpropiónico



A. Éster etílico del ácido 2-bencilamino-4-[4-(1-etoxicarbonil-1-metiletoksi)fenoxi]butírico

Se disolvió una muestra de éster etílico del ácido 2-amino-4-[4-(1-etoxicarbonil-1-metil-etoxi)fenoxi]butírico (612 mg, 1,73 mmol) y benzaldehído (220 mg, 2,08 mmol) en 10 ml de cloruro de metileno, seguido de adición de triacetoxiborohidruro de sodio (550 mg, 2,60 mmol). Al cabo de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, se repartió la mezcla de reacción entre cloruro de metileno adicional (50 ml) y HCl 0,1 N (50 ml). Se

ajustó luego el pH de la mezcla a ~13 con NaOH 1,0 N y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con cloruro de metileno adicional (25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre cloruro de sodio y se concentraron luego a presión reducida. Se purificó el producto
5 bruto por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para obtener 492 mg de producto (64%) como aceite. TR^1 HPLC = 2,78 min. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28-7,18 (m, 5H), 6,79-6,76 (m, 2H), 6,70-6,68 (m, 2H),
10 4,22-4,12 (m, 4H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,83-3,80 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,65-3,62 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,49-3,47 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,49 (s, 6H), 1,26-1,20 (m, 6H).

B. Éster etílico del ácido 2-[bencil(bifenil-4-carbonil)amino]-4-[4-(1-etoxicarbonil-1-metiletoksi)fenoxi]butírico
15

Se disolvió una muestra de éster etílico del ácido 2-bencilamino-4-[4-(1-etoxicarbonil-1-metiletoksi)-fenoxi]butírico (490 mg, 1,10 mmol) en 10 ml de cloruro
20 de metileno, seguido de adición de trietilamina (0,31 ml, 2,21 mmol) y cloruro de bifenil-4-carbonilo (287 mg, 1,33 mmol). Se dejó que la reacción se agitara a temperatura ambiente durante 12 horas y se repartió después entre cloruro de metileno adicional (50 ml) y HCl 0,1 N (50
25 ml). Se secó la fase orgánica sobre cloruro de sodio y se concentró después a presión reducida para obtener 687 mg (100%) de un aceite. TR^1 HPLC = 7,65 min. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60-7,20 (m, 14H), 6,77-6,46 (m, 4H), 4,91-4,45 (m, 2H), 4,19-3,66 (m, 7H), 2,78-2,12 (m, 2H),
30 1,49 (s, 6H), 1,25-1,22 (m, 6H).

C. Ácido 2-[bencil(bifenil-4-carbonil)amino]-4-[4-(1-carboxi-1-metiletoksi)fenoxi]butírico

Se disolvió una muestra de éster etílico del ácido 2-[bencil(bifenil-4-carbonil)amino]-4-[4-(1-etoxi-carbonil-1-metiletoksi)fenoxi]butírico (687 mg, 1,10 mmol)
35

170

en 5 ml de dioxano, seguido de adición de NaOH 5,0 N (2,3 ml, 11,6 mmol). Se agitó la mezcla magnéticamente y se calentó a 60°C durante 7 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, seguido de
5 adición de HCl 1,0 N (12 ml, 12 mmol) y se repartió luego por adición de cloruro de metileno (50 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre cloruro de sodio y se concentró a presión reducida para obtener 690 mg (~100%) de un sólido vítreo. TR^1 HPLC = 2,24 min. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12,82 (s amplio, 2H), 7,70-7,75 (m, 4H), 7,45-7,17 (m, 10H), 6,75-6,48 (m, 4H), 2,24-2,00 (m, 2H), 1,39 (s, 6H). EM (IE) 568,31 (M+H)⁺.

D. Éster metílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-trifluorometiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico
15

Se disolvió una muestra de ácido 2-[bencil(bifenil-4-carbonil)amino]-4-[4-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenoxi]butírico (625 mg, 1,10 mmol) en 5 ml de tolueno, seguido de adición de piridina (0,54 ml, 6,61
20 mmol, 6 equiv.). Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se añadió entonces anhídrido trifluoroacético (0,47 ml, 3,30 mmol, 3 equiv.). Se dejó que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente durante 12 horas, seguido de calentamiento a reflujo durante 9 horas. Se dejó
25 entonces que la mezcla de reacción se enfriara a la temperatura ambiente, seguido de reparto entre agua (50 ml) y cloruro de metileno (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre cloruro de sodio y se concentró a presión reducida para obtener 563 mg de un sólido vítreo. Para efectuar la
30 purificación, se convirtió el material bruto, ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-trifluorometiloxazolo-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico, en su derivado éster metílico, se cromatografió en sílice y se saponificó después como sigue:

35 Se disolvió una muestra del ácido 2-{4-[2-(2-

bifenil-4-il-5-trifluorometiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico (563 mg, 1,10 mmol) en cloruro de metileno (2 ml), seguido de lenta adición de una solución de diazometano preparada como sigue:

5 Se añadió lentamente una muestra de 1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina (324 mg, 2,20 mmol) a una mezcla en agitación de KOH 5,0 N (0,44 ml, 2,20 mmol) y éter etílico (15 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla bifásica durante 10 minutos adicionales, seguido de
10 separación de las fases. Se usó la fase orgánica como tal.

Se concentró entonces la mezcla de reacción a un aceite a presión reducida y se sometió el producto bruto así obtenido a cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para obtener 141 mg (25%) de un
15 aceite. TR¹ HPLC = 11,73 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 1H), 6,78-6,73 (m, 4H), 4,22 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,72
20 (s, 3H), 3,14 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,48 (s, 6H). EM (IE) 526,3 (M+H)⁺.

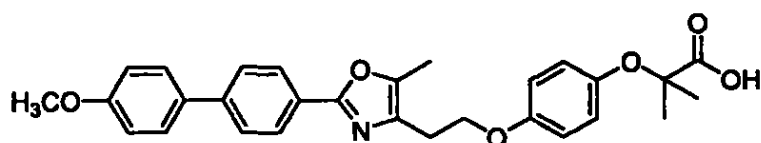
E. Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-trifluorometiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico
co

25 Se disolvió una muestra de éster metílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-trifluorometiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico (141 mg, 0,21 mmol) en etanol (2 ml), seguido de adición de NaOH 5,0 N (0,6 ml). Se calentó la mezcla con agitación magnética a 50°C durante una hora. Se dejó entonces que la mezcla de reacción se enfriara a la temperatura ambiente, se acidificó
30 después con HCl 1,0 N (3 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (50 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre cloruro de sodio y se concentró a presión reducida
35 para obtener 134 mg (98%, 24% global) de un sólido ví-

122

treo. TR¹ HPLC = 5,90 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,45-7,36 (m, 3H), 6,86 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,24 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,48 (s, 6H). EM (IE) 511,95 (M+H)⁺.

EJEMPLO 55: Ácido 2-(4-{2-[2-(4'-metoxibifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico



A. Éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4'-metoxibifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

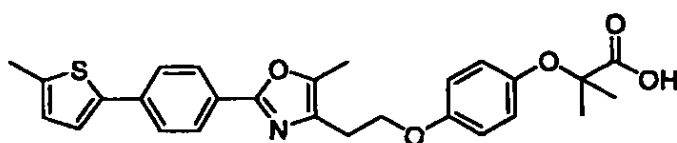
A un matraz de fondo redondo de 25 ml, equipado para agitación magnética y equipado con un condensador de reflujo se añadieron éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (0,410 mmol, 200 mg) (véase el Ej. 2, parte B), ácido 4-metoxifenilborónico (0,451 mmol), tolueno (5 ml), etanol (5 ml) y carbonato de sodio (0,819 mmol, 0,410 ml de una solución 2 M). Se desgasificó esta mezcla a vacío y se añadió nitrógeno a una presión positiva. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (catalítico, punta de espátula) y se calentó la reacción a reflujo durante 3 h. Se añadió agua destilada a la mezcla. A continuación, se extrajo ésta con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Se recogió la capa orgánica, se filtró sobre una delgada almohadilla de gel de sílice y se concentró a vacío. Se purificó entonces la mezcla bruta por cromatografía en gel de sílice, obteniéndose éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4'-

metoxibifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico.

B. Ácido 2-(4-{2-[2-(4'-metoxibifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

5 A un matraz de fondo redondo de 20 ml, equipado para agitación magnética y equipado con un condensador de reflujo, se añadieron éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4'-metoxibifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (0,268 mmol), hidróxido de litio (0,535 mmol, 0,268 ml de una solución 2 N) y etanol (5 ml). Se calentó esta solución a reflujo durante 2 h. Se añadió agua destilada a la mezcla y se ajustó el pH a 3 usando una solución de HCl 1 N. Se extrajo la capa orgánica con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se concentró a vacío. Se volvió a solvatar este aceite bruto en acetato de etilo puro y se filtró sobre una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado a vacío y se cristalizó el aceite bruto usando acetonitrilo. Se recogieron los cristales y se secaron a vacío, obteniéndose ácido 2-(4-{2-[2-(4'-metoxibifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,02 (2H, m), 7,64 (4H, m), 7,01 (2H, m), 6,97 (2H, m), 6,91 (2H, m), 6,79 (2H, d), 4,20 (2H, t), 3,86 (3H, s), 3,00 (2H, t), 2,39 (3H, s), 1,52 (6H, s).

EJEMPLO 56: Ácido 2-(4-{2-[2-(4-{5'-metiltiofen-2-il}fenil-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico



A. Éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-{5'-metiltiofen-2-il}fenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

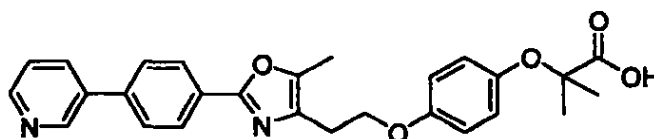
A un matraz de fondo redondo de 25 ml, equipado para agitación magnética y equipado con un condensador de reflujo se añadieron éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (0,410 mmol, 200 mg) (véase el Ej. 2, parte B), ácido 5-metil-2-tiofenilborónico (0,451 mmol), tolueno (5 ml), etanol (5 ml) y carbonato de sodio (0,819 mmol, 0,410 ml de una solución 2 M). Se desgasificó esta mezcla a vacío y se añadió nitrógeno a una presión positiva. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (catalítico, punta de espátula) y se calentó la reacción a reflujo durante 3 h. Se añadió agua destilada a la mezcla. A continuación, se extrajo ésta con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Se recogió la capa orgánica, se filtró sobre una delgada almohadilla de gel de sílice y se concentró a vacío. Se purificó entonces la mezcla bruta por cromatografía en gel de sílice, obteniéndose éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-{5'-metiltiofen-2-il}fenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico.

B. Ácido 2-(4-{2-[2-(4-{5'-metiltiofen-2-il}fenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

A un matraz de fondo redondo de 20 ml, equipado para agitación magnética y equipado con un condensador de reflujo, se añadieron éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-{5'-metiltiofen-2-il}fenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (0,268 mmol), hidróxido de litio (0,535 mmol, 0,268 ml de una solución 2 N) y etanol (5 ml). Se calentó esta solución a reflujo durante 2 h. Se añadió agua destilada a la mezcla y se ajustó el pH a 3 usando una solución de HCl 1 N. Se extrajo la capa orgánica con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se

concentró a vacío. Se volvió a solvatar este aceite bruto en acetato de etilo puro y se filtró sobre una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado a vacío y se cristalizó el aceite bruto usando acetonitrilo. Se recogieron los cristales y se secaron a vacío, obteniéndose ácido 2-(4-{2-[2-(4-{5'-metiltiofen-2-il}fenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,94 (2H, d), 7,59 (2H, d), 7,19 (1H, m), 6,89 (2H, d), 6,79 (3H, m), 4,16 (2H, t), 2,99 (2H, t), 2,51 (3H, s), 2,37 (3H, s), 1,53 (6H, s).

EJEMPLO 57: Ácido 2-(4-{2-[2-(4-pirid-3-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico



A. Ácido 2-(4-{2-[2-(4-pirid-3-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

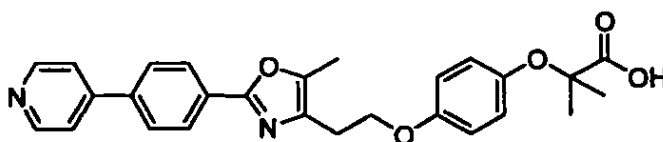
A un matraz de fondo redondo de 25 ml, equipado para agitación magnética y equipado con un condensador de reflujo se añadieron éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (0,410 mmol, 200 mg) (véase el Ej. 2, parte B), ácido 3-piridilborónico (0,451 mmol), tolueno (5 ml), etanol (5 ml) y carbonato de sodio (0,819 mmol, 0,410 ml de una solución 2 M). Se desgasificó esta mezcla a vacío y se añadió nitrógeno a una presión positiva. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (catalítico, punta de espátula) y se calentó la reacción a reflujo durante 3 h. Se añadió agua destilada a la mezcla. A continuación, se extrajo ésta con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Se recogió la capa orgánica, se filtró sobre una delgada almohadilla de gel de sílice y se concentró a vacío. Se purificó entonces la mezcla bruta por cromatografía en gel de síli-

ce, obteniéndose éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-pirid-3-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico.

B. Ácido 2-(4-{2-[2-(4-pirid-3-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

5 A un matraz de fondo redondo de 20 ml, equipado para agitación magnética y equipado con un condensador de reflujo, se añadieron éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-pirid-3-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fe-
10 noxi)-2-metilpropiónico (0,268 mmol), hidróxido de litio (0,535 mmol, 0,268 ml de una solución 2 N) y etanol (5 ml). Se calentó esta solución a reflujo durante 2 h. Se añadió agua destilada a la mezcla y se ajustó el pH a 3 usando una solución de HCl 1 N. Se extrajo la capa orgánica con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se concentró a vacío. Se volvió a solvatar este aceite bruto en acetato de etilo puro y se filtró sobre una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado a vacío y se cristalizó el aceite bruto usando acetonitrilo. Se recogieron
15 los cristales y se secaron a vacío, obteniéndose ácido 2-(4-{2-[2-(4-pirid-3-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,91 (1H, m), 8,61 (1H, m), 8,08 (2H, m), 7,94 (1H, m), 7,64 (2H, d), 7,45 (1H, m), 7,38 (1H, m), 6,91 (2H, m), 6,78
20 (2H, m), 4,20 (2H, t), 3,00 (2H, t), 2,39 (3H, s), 1,54 (6H, s).

EJEMPLO 58: Ácido 2-(4-{2-[2-(4-pirid-4-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico



A. Ácido 2-(4-{2-[2-(4-pirid-4-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

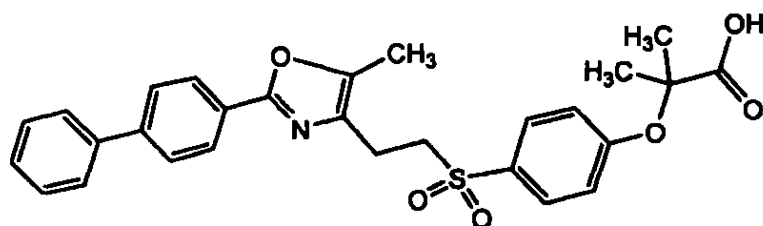
A un matraz de fondo redondo de 25 ml, equipado para agitación magnética y equipado con un condensador de reflujo se añadieron éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (0,410 mmol, 200 mg) (véase el Ej. 2, parte B), ácido 4-piridilborónico (0,451 mmol), tolueno (5 ml), etanol (5 ml) y carbonato de sodio (0,819 mmol, 0,410 ml de una solución 2 M). Se desgasificó esta mezcla a vacío y se añadió nitrógeno a una presión positiva. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (catalítico, punta de espátula) y se calentó la reacción a reflujo durante 3 h. Se añadió agua destilada a la mezcla. A continuación, se extrajo ésta con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Se recogió la capa orgánica, se filtró sobre una delgada almohadilla de gel de sílice y se concentró a vacío. Se purificó entonces la mezcla bruta por cromatografía en gel de sílice, obteniéndose éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-pirid-4-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico.

B. Ácido 2-(4-{2-[2-(4-pirid-4-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

A un matraz de fondo redondo de 20 ml, equipado para agitación magnética y equipado con un condensador de reflujo, se añadieron éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-pirid-4-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (0,268 mmol), hidróxido de litio (0,535 mmol, 0,268 ml de una solución 2 N) y etanol (5 ml). Se calentó esta solución a reflujo durante 2 h. Se añadió agua destilada a la mezcla y se ajustó el pH a 3 usando una solución de HCl 1 N. Se extrajo la capa orgánica con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se concentró a vacío. Se volvió a solvatar este aceite bruto en acetato de etilo puro y se filtró sobre una almohadilla

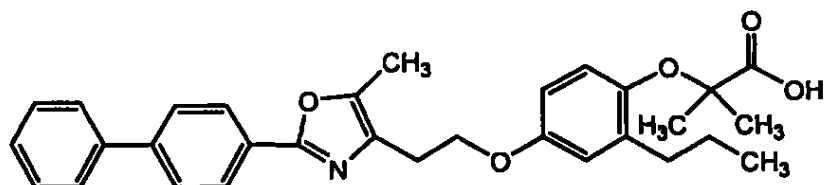
de Celite. Se concentró el filtrado a vacío y se cristalizó el aceite bruto usando acetonitrilo. Se recogieron los cristales y se secaron a vacío, obteniéndose ácido 2-(4-{2-[2-(4-pirid-3-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,99 (2H, d), 7,66 (2H, d), 7,45 (2H, m), 7,53 (1H, m), 7,42 (1H, m), 6,90 (2H, m), 6,78 (2H, m), 4,17 (2H, t), 2,99 (2H, t), 2,39 (3H, s), 1,53 (6H, s).

EJEMPLO 59: Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etilsulfonil]fenoxi}-2-metilpropiónico



Se mezcló ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-2-feniloxazol-4-il)etilsulfanil]fenoxi}-2-metilpropiónico (31 mg, 0,078 mmol) con 8 ml de metanol/agua 1/1. Se añadió ozona sólida (100 mg, 0,16 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se dejó que el metanol se evaporara durante la noche y se recogió el precipitado blanco y se lavó con agua. Después de secar en un horno de vacío, se obtuvo el producto como un sólido de color tostado claro. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,67 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 3,05 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,81 (d, 2H), 7,92 (m, 2H). EM (ES+) 506,1 (M+1).

EJEMPLO 60: Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etiloxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico



5

A. 4-[2-(4-Benciloxi-3-propilfenoxi)etil]-5-metil-2-feniloxazol

Se calentó una mezcla de 4-benciloxi-3-propilfenol (3,89 mmol), éster 2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etilico del ácido toluen-4-sulfónico (4,67 mmol) (véase el Ej. 1, parte F) y carbonato de cesio (1,65 g, 5,06 mmol) en DMF anhidra (8 ml) durante 18 h a 55°C. Se concentró la mezcla a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se eliminó a vacío para obtener un aceite bruto, que fue purificado usando el sistema de cromatografía Biotage FlashElute, utilizando un cartucho de fase normal de 40 L con acetato de etilo 10-15%/hexanos, para obtener 4-[2-(4-benciloxi-3-propilfenoxi)etil]-5-metil-2-feniloxazol.

B. 2-Propil-4-[2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etoxi]fenol

Se trató una solución de 4-[2-(4-benciloxi-3-propilfenoxi)etil]-5-metil-2-feniloxazol (3,16 mmol) en etanol (100 ml) con Pd 5%/C (160 mg) e hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 18 h. Se filtró la mezcla y se concentró a vacío para obtener un sólido de color tostado.

25

C. Éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico

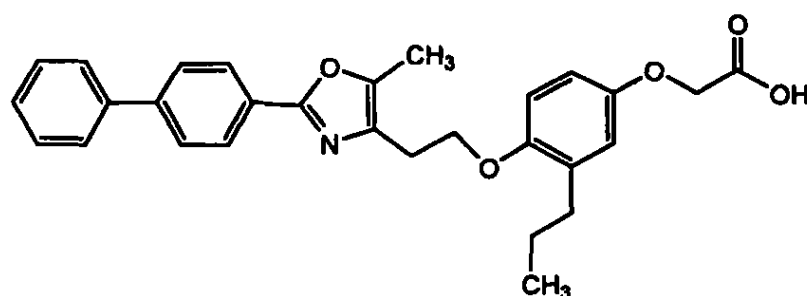
Se calentó una mezcla de 2-propil-4-[2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etoxi]fenol (0,90 mmol), 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (2,25 mmol) y carbonato de cesio (0,45 g, 1,38 mmol) en DMF anhidra (4 ml) durante 24 h a 55°C. Se concentró la mezcla a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (50 ml) y agua (40 ml), se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó a vacío para obtener un aceite bruto, que fue purificado usando cromatografía radial eluyendo con acetato de etilo 2%/diclorometano para obtener éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,65 (dd, J = 11,0, 8,1 Hz, 4H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,64-6,57 (m, 2H), 4,27-4,17 (m, 4H), 2,96 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,59 (quintete, 7,6 H, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,26 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H). EM (ES) m/e 528 (M+1).

D. Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-propilfenoxi}-2-metilpropiónico

Se trató una solución de éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-propilfenoxi}-2-metilpropiónico (0,57 mmol) en etanol (10 ml) con NaOH acuoso 2,5 N (1,1 ml) y se calentó a 55°C durante 2 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se concentró casi a sequedad. Se diluyó entonces el residuo con acetato de etilo (40 ml) y agua (20 ml) y se acidificó a pH 1 con HCl acuoso 1 N. Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para obtener ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-propilfenoxi}-2-metilpro-

piónico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (dd, $J = 6,6, 1,7$ Hz, 2H), 7,68-7,62 (m, 4H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 6,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,61 (dd, $J = 8,8, 2,9$ Hz, 1H), 4,18 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,99 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,53 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,59 (quintete, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,55 (s, 6H), 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). EM (ES) m/e 500 ($M+1$).

EJEMPLO 61: Ácido {4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-propilfenoxi}acético



A. 4-[2-(4-Benciloxi-2-propilfenoxi)etil]-5-metil-2-feniloxazol

Se calentó una mezcla de 4-benciloxi-2-propilfenol (3,89 mmol), éster 2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (4,67 mmol) (véase el Ej. 1, parte F) y carbonato de cesio (1,65 g, 5,06 mmol) en DMF anhidra (8 ml) durante 18 h a 55°C. Se concentró la mezcla a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se eliminó a vacío para obtener un aceite bruto, que fue purificado usando el sistema de cromatografía Biotage FlashElute, utilizando un cartucho de fase normal de 40 L con acetato de etilo 10-15%/hexanos, para obtener 4-[2-(4-benciloxi-3-propilfenoxi)etil]-5-metil-2-feniloxazol.

B. 3-Propil-4-[2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etoxi]fenol

Se trató una solución de 4-[2-(4-benciloxi-2-

182

propilfenoxi)etil]-5-metil-2-feniloxazol (3,16 mmol) en etanol (100 ml) con Pd 5%/C (160 mg) e hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 18 h. Se filtró la mezcla y se concentró a vacío para obtener un sólido de color
5 tostado.

C. Éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-propilfenoxi}-etanoico

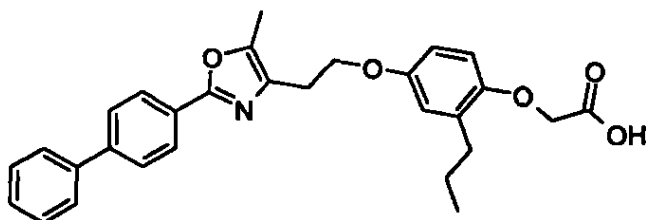
Se calentó una mezcla de 3-propil-4-[2-(5-
10 metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etoxi]fenol (0,90 mmol), 2-bromoetanoato de etilo (2,25 mmol) y carbonato de cesio (0,45 g, 1,38 mmol) en DMF anhidra (4 ml) durante 24 h a 55°C. Se concentró la mezcla a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (50 ml) y agua (40 ml), se
15 lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó a vacío para obtener un aceite bruto, que fue purificado usando cromatografía radial eluyendo con acetato de etilo 2%/diclorometano para obtener éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-propil-
20 fenoxi}etanoico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,62-7,67 (m, 4H), 7,41-7,45 (m, 2H), 7,37-7,40 (m, 1H), 6,80 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 3,4, 9,8 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,20-4,27 (m, 4H), 2,98 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,50 (t, J =
25 7,6 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,53 (c, J = 7,8 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H). EM (ES) m/e 500,1 (M+1).

D. Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-propilfenoxi}-2-etanoico

30 Se trató una solución de éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-propilfenoxi}etanoico (0,57 mmol) en etanol (10 ml) con NaOH acuoso 2,5 N (1,1 ml) y se calentó a 55°C durante 2 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se con-
35 centró casi a sequedad. Se diluyó entonces el residuo con

acetato de etilo (40 ml) y agua (20 ml) y se acidificó a pH 1 con HCl acuoso 1 N. Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para obtener ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-propilfenoxi}-2-metilpropiónico. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,62-7,68 (m, 4H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,37-7,40 (m, 1H), 6,76 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 3,4, 9,8 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,17 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,51 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,52 (c, J = 7,8 Hz, 2H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H). EM (ES) m/e 472,2 (M+1).

EJEMPLO 62: Ácido {4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-propilfenoxi}acético



A. Éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-propilfenoxi}-etanoico

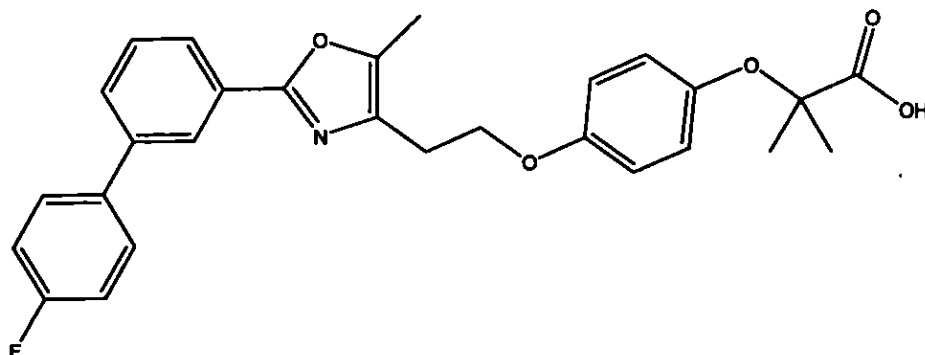
Se calentó una mezcla de 2-propil-4-[2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etoxi]fenol (0,90 mmol) (véase el Ej. 60, parte B), 2-bromoetanoato de etilo (2,25 mmol) y carbonato de cesio (0,45 g, 1,38 mmol) en DMF anhidra (4 ml) durante 24 h a 55°C. Se concentró la mezcla a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (50 ml) y agua (40 ml), se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se eliminó a vacío para obtener un aceite bruto, que fue purificado usando cromatografía radial eluyendo con acetato de etilo 2%/diclorometano para obtener éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-

metiloxazol-4-il)etoxi]-2-propilfenoxi}etanoico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,44 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,36 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,72 (s amp., 1H), 6,64 (s amp., 2H), 4,59 (s, 2H), 4,54 (c, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,20 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,97 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,58-2,61 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,61 (sextete, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

- 10 B. Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-propilfenoxi}-2-etanoico

Se trató una solución de éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-propilfenoxi}etanoico (0,57 mmol) en etanol (10 ml) con NaOH acuoso 2,5 N (1,1 ml) y se calentó a 55°C durante 2 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se concentró casi a sequedad. Se diluyó entonces el residuo con acetato de etilo (40 ml) y agua (20 ml) y se acidificó a pH 1 con HCl acuoso 1 N. Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para obtener ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-propilfenoxi}-2-metilpropiónico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,06 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,45 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,36 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,60 (dd, $J = 2,7, 8,3$ Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,15 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,00 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,59 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,60 (sextete, $J = 7,3$ Hz, 2H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). EM (ES) m/e 472,3 (M+1).

EJEMPLO 63: Ácido 2-(4-{2-[2-(4'-fluorobifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico



5

A. Éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4'-fluorobifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

Se calentó una mezcla de éster 2-(2-[4'-fluorobifen-3-il]metiloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (34,3 mmol), éster del ácido 2-(4-hidroxifenoxi)-2-metilpropanoico (27,4 mmol) y Cs_2CO_3 (12,0 g, 36,8 mmol) a 55°C en DMF (110 ml) durante 18 h. Se repartió la reacción entre acetato de etilo (160 ml) y H_2O (180 ml) y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (150 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida a un aceite, que fue purificado por cromatografía en columna (600 ml 20%/hexanos) para obtener éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4'-fluorobifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (6,25 g, 47%) en forma de aceite viscoso incoloro. $R_f = 0,51$ en 1:4 acetato de etilo, hexano; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.62 (dt, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 3H), 7.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.83-6.76 (m, 4H), 4.22

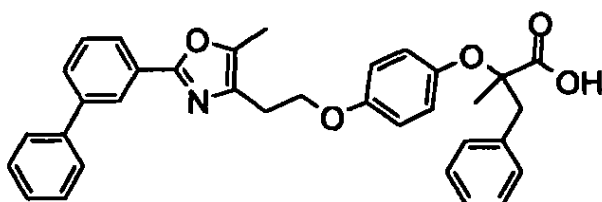
186

7,2 Hz, 3H). EM (IE) 526,3 (M+Na)⁺, 504,3 (M+H)⁺.

B. Ácido 2-(4-{2-[2-(4'-fluorobifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

5 Se disolvió éster etílico del ácido 2-metil-2-{4-[2-(5-metil-2-[4'-fluorobifenil-3-il]oxazol-4-il)-etoxi]fenoxi}propiónico (24,7 mmol) en metanol (200 ml) y se añadió NaOH 2 N (150 ml). La solución turbia resultante se hizo transparente a los 30 min y se agitó la reacción vigorosamente durante la noche. Se concentró la solución a presión reducida, se diluyó con H₂O (100 ml) y se acidificó a pH = 1 con HCl 5 N. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 200 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para obtener un aceite. Se
10 recristalizó el aceite (8,23 g) a partir de acetato de etilo (24 ml) y hexanos (56 ml) para obtener ácido 2-(4-{2-[2-(4'-fluorobifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-fenoxi)-2-metilpropiónico (7,57 g, 67%) como agujas incoloras después de secar a 50°C a vacío durante 6 h. R_f =
20 0,12 en acetato de etilo:hexanos 6:4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 3H), 7,57 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 6,4 Hz, 2H),
25 2,35 (s, 3H), 1,39 (s, 6H). EM (IE) 476,2 (M+H)⁺, 474,2 (M-H)⁻.

EJEMPLO 64: Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metil-3-fenilpropiónico



187

A. Éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metil-3-fenilpropiónico

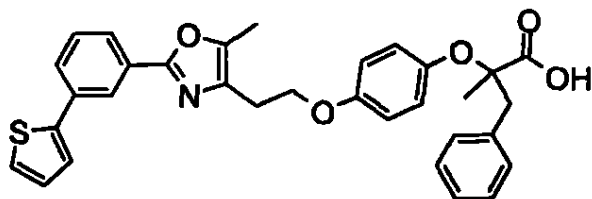
Se calentó una mezcla de éster 2-(2-bifen-3-il]metiloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (34,3 mmol), éster del ácido 2-(4-hidroxifenoxi)-2-bencilpropanoico (27,4 mmol) y Cs_2CO_3 (12,0 g, 36,8 mmol) a 55°C en DMF (110 ml) durante 18 h. Se repartió la reacción entre acetato de etilo (160 ml) y H_2O (180 ml) y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (150 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida a un aceite, que fue purificado por cromatografía en columna (600 ml de SiO_2 , acetato de etilo 10%/hexanos a acetato de etilo 20%/hexanos) para obtener éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi]fenoxi}-2-metil-3-fenilpropiónico en forma de aceite viscoso incoloro..

B. Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi]fenoxi}-2-metil-3-fenilpropiónico

Se disolvió éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metil-3-fenilpropiónico (24,7 mmol) en metanol (200 ml) y se añadió NaOH 2 N (150 ml). La solución turbia resultante se hizo transparente a los 30 min y se agitó la reacción vigorosamente durante la noche. Se concentró la solución a presión reducida, se diluyó con H_2O (100 ml) y se acidificó a pH = 1 con HCl 5 N. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 200 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida para obtener un aceite. Se recristalizó el aceite (8,23 g) a partir de acetato de etilo (24 ml) y hexanos (56 ml) para obtener ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metil-3-fenilpropiónico como agujas incoloras después de secar a 50°C a vacío durante 6 h. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,23-8,21 (m, 1H), 7,94 (d, 1H, $J = 7,43$ Hz), 7,65 (dd,

3H, $J = 7,04$ Hz, $J = 1,17$ Hz), 7,50 (t, 1H, $J = 7,63$ Hz), 7,45 (t, 2H, $J = 7,04$ Hz), 7,38-7,28 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 5H), 6,84 (d, 2H, $J = 8,99$ Hz), 6,75 (d, 2H, $J = 8,99$ Hz), 4,16 (t, 2H, $J = 6,45$ Hz), 3,31 (d, 1H, $J = 13,69$ Hz), 3,14 (d, 1H, $J = 13,69$ Hz), 3,01 (t, 2H, $J = 6,45$ Hz), 2,40 (s, 3H), 1,34 (s, 3H). EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para C₃₄H₃₂NO₅ 534,2280, encontrado 534,2278.

10 EJEMPLO 65: Ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(3-tiofen-2-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-3-fenilpropiónico



15 A. Éster etílico del ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(3-tiofen-2-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-3-fenilpropiónico

Se calentó una mezcla de éster 2-(2-tiofen-2-ilfen-3-ilmetiloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (34,3 mmol), éster del ácido 2-(4-hidroxifenoxi)-2-bencilpropanoico (27,4 mmol) y Cs₂CO₃ (12,0 g, 36,8 mmol) a 55°C en DMF (110 ml) durante 18 h. Se repartió la reacción entre acetato de etilo (160 ml) y H₂O (180 ml) y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (150 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida a un aceite, que fue purificado por cromatografía en columna (600 ml de SiO₂, acetato de etilo 10%/hexanos a acetato de etilo 20%/hexanos) para obtener éster etílico del ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(3-tiofen-2-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}-fenoxi)-3-fenilpropiónico en forma de aceite

139

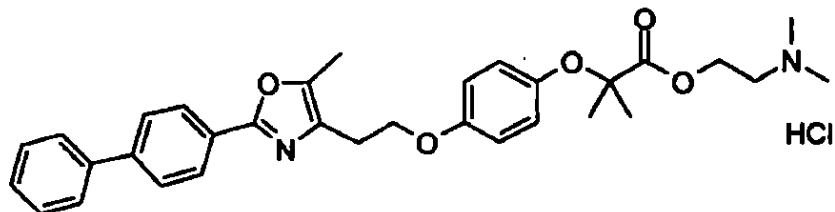
viscoso incoloro.

B. Ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(3-tiofen-2-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-3-fenilpropiónico

5 Se disolvió éster etílico del ácido 2-metil-2-{4-[2-(5-metil-2-(3-tiofen-2-ilfenil)oxazol-4-il]-etoxi}fenoxi)-3-fenilpropiónico (24,7 mmol) en metanol (200 ml) y se añadió NaOH 2 N (150 ml). La solución turbia resultante se hizo transparente a los 30 min y se agitó la
10 reacción vigorosamente durante la noche. Se concentró la solución a presión reducida, se diluyó con H₂O (100 ml) y se acidificó a pH = 1 con HCl 5 N. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 200 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para obtener un aceite. Se
15 recristalizó el aceite (8,23 g) a partir de acetato de etilo (24 ml) y hexanos (56 ml) para obtener ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(3-tiofen-2-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-3-fenilpropiónico como agujas incoloras después de secar a 50°C a vacío durante 6 h. ¹H RMN (400
20 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (t, 1H, J = 1,56 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 7,82 Hz), 7,66-7,64 (m, 1H), 7,45 (d, 1H, J = 7,82 Hz), 7,41-7,40 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 6H), 7,09 (dd, 1H, J = 5,08 Hz, J = 3,52 Hz), 6,84 (d, 2H, J = 9,38 Hz), 6,76 (d, 2H, J = 9,38 Hz), 4,17 (t, 2H, J = 6,45 Hz), 3,30 (d,
25 1H, J = 13,69 Hz), 3,15 (d, 1H, J = 13,69 Hz), 3,01 (t, 2H, J = 6,45 Hz), 2,40 (s, 3H), 1,35 (s, 3H). EMAR (ES⁺) m/z masa exacta calculada para C₃₂H₃₀NO₅S 540, 1857, encontrado 540,1857.

120
190

EJEMPLO 66: Éster 2-dimetilaminoetílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico clorhidrato



5 Se preparó una solución de ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico (508 mg, 1,11 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml, anhidro) y se trató secuencialmente con cloruro de oxalilo (125 µl, 1,43 mmol) y DMF (1 gota). Se agitó esta solución durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró después (40°C, 20 mm Hg). Se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (5 ml) y se trató con 2-dimetilaminoetanol (170 µl, 1,69 mmol), trietilamina (230 µl, 1,65 mmol) y DMAP (1 cristal). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, se vertió la solución en agua que contenía K₂CO₃ (200 mg, 1,45 mmol) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el filtrado (40°C, 20 mm Hg). Se cromatografió el residuo en SiO₂ (Biotage 40L, acetona) para obtener un aceite, el cual fue disuelto en éteretílico (25 ml) y tratado con cloruro de hidrógeno (2 ml de una solución 1 N en éteretílico, 2 mmol) para obtener 440 mg de éster 2-dimetilaminoetílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico clorhidrato en forma de polvo blanco, con un rendimiento del 70%. TLC (base libre), R_f = 0,24 (acetona). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,1 (s amp., 1H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,8 (m, 4H), 4,38 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 6,4 Hz,

10

15

20

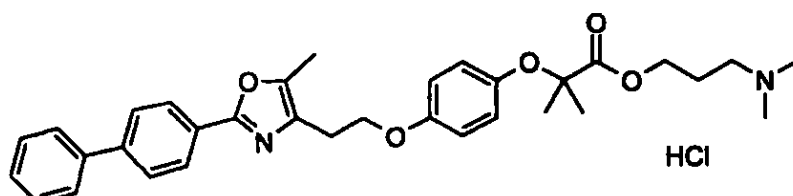
25

30

191

2H), 3,34 (dt, $J = 5,2, 4,8$ Hz, 2H), 2,86 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,41 (s, 6H). EM (ES) m/e (% intensidad relativa) 531,3 ($M^+ + 3$, 12), 530,3 ($M^+ + 2$, 47), 529,3 ($M^+ + 1$, 100).

- 5 EJEMPLO 67: Éster 3-dimetilaminopropílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico clorhidrato

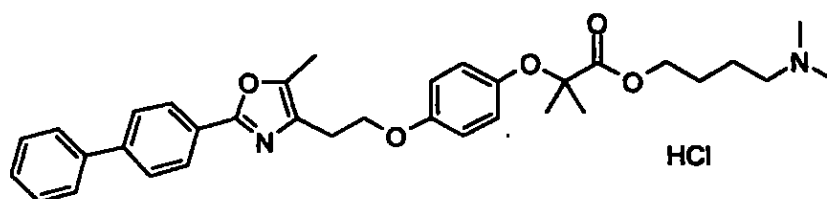


- 10 Se preparó una solución de ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico (1,11 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml, anhidro) y se trató secuencialmente con cloruro de oxalilo (125 μl , 1,43 mmol) y DMF (1 gota). Se agitó esta solución durante 1 h
- 15 a temperatura ambiente y se concentró después (40°C, 20 mm Hg). Se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 (5 ml) y se trató con 3-dimetilaminopropanol (1,69 mmol), trietilamina (230 μl , 1,65 mmol) y DMAP (1 cristal). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, se vertió la solución
- 20 en agua que contenía K_2CO_3 (200 mg, 1,45 mmol) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas (MgSO_4), se filtraron y se evaporó el filtrado (40°C, 20 mm Hg). Se cromatografió el residuo en SiO_2 (Biotage 40L, acetona) para obtener un aceite, el cual
- 25 fue disuelto en éter etílico (25 ml) y tratado con cloruro de hidrógeno (2 ml de una solución 1 N en éter etílico, 2 mmol) para obtener 440 mg de éster 3-dimetilaminopropílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico clor-
- 30 hidrato en forma de polvo blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-

192

d_6) δ 10,0 (s amp., 1H), 7,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,43 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,34 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,71 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,1 (m, 4H), 2,9 (m, 4H), 2,64 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,9 (m, 2H), 1,41 (s, 6H). EM (ES) m/e (% intensidad relativa) 545,3 ($M^+ + 3$, 7), 544,3 ($M^+ + 2$, 37), 543,3 ($M^+ + 1$, 100).

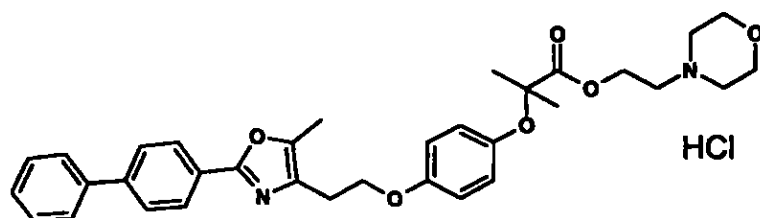
EJEMPLO 68: Éster 4-dimetilaminobutílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico clorhidrato



Se preparó una solución de ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico (1,11 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml, anhidro) y se trató secuencialmente con cloruro de oxalilo (125 μl , 1,43 mmol) y DMF (1 gota). Se agitó esta solución durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró después (40°C, 20 mm Hg). Se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 (5 ml) y se trató con 4-dimetilaminobutanol (1,69 mmol), trietilamina (230 μl , 1,65 mmol) y DMAP (1 cristal). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, se vertió la solución en agua que contenía K_2CO_3 (200 mg, 1,45 mmol) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas (MgSO_4), se filtraron y se evaporó el filtrado (40°C, 20 mm Hg). Se cromatografió el residuo en SiO_2 (Biotage 40L, acetona) para obtener un aceite, el cual fue disuelto en éter etílico (25 ml) y tratado con cloruro de hidrógeno (2 ml de una solución 1 N en éter etílico, 2 mmol) para obtener éster 4-dimetilaminobutílico del

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-
fenoxi}-2-metilpropiónico clorhidrato en forma de polvo
blanco después de recrystalizar con 2-butanona/hexanos
con un rendimiento del 21%. TLC (base libre), $R_f = 0,09$
5 (acetona). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,4 (s amp., 1H),
7,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,62
(d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,39 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,30 (t, J
= 7,4 Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,67 (d, $J = 9,0$
Hz, 2H), 4,06 (t, $J = 6,2$ Hz, 4H), 2,8 (m, 4H), 2,56 (s,
10 6H), 2,27 (s, 3H), 1,9 (m, 2H), 1,36 (s, 6H). EM (ES) m/e
(% intensidad relativa) 559,3 ($\text{M}^+ + 3$, 19), 558,3 ($\text{M}^+ + 2$,
74), 557,3 ($\text{M}^+ + 1$, 100).

EJEMPLO 69: Éster 2-morfolin-4-iletílico del ácido 2-{4-
[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-
fenoxi}-2-metilpropiónico clorhidrato
15

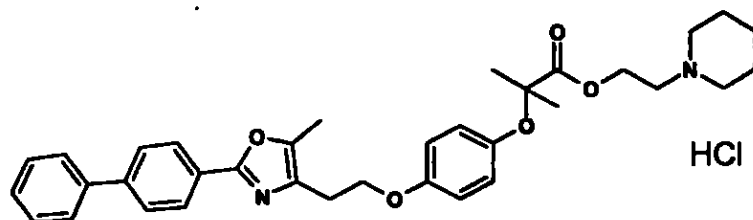


Se preparó una solución de ácido 2-{4-[2-(2-
bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpro-
piónico (1,11 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml, anhidro) y se trató
20 secuencialmente con cloruro de oxalilo (125 μl , 1,43
mmol) y DMF (1 gota). Se agitó esta solución durante 1 h
a temperatura ambiente y se concentró después (40°C, 20
mm Hg). Se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 (5 ml) y se tra-
25 tó con 2-morfolin-4-iletanol (1,69 mmol), trietilamina
(230 μl , 1,65 mmol) y DMAP (1 cristal). Después de agitar
durante 1 h a temperatura ambiente, se vertió la solución
en agua que contenía K_2CO_3 (200 mg, 1,45 mmol) y se ex-
trajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Se secaron las capas orgá-
30 nicas (MgSO_4), se filtraron y se evaporó el filtrado

194

(40°C, 20 mm Hg). Se cromatografió el residuo en SiO₂ (Biotage 40L, acetona) para obtener un aceite, el cual fue disuelto en éter etílico (25 ml) y tratado con cloruro de hidrógeno (2 ml de una solución 1 N en éter etílico, 2 mmol) para obtener 445 mg de éster 2-morfolin-4-iletílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico clorhidrato en forma de polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,80 (s amp., 1H), 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79 (c, J = 8,8 Hz, 4H), 4,44 (s amp., 2H), 4,13 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,80-3,63 (m, 4H), 3,41 (s amp., 2H), 3,26-3,23 (m, 2H), 3,09-2,95 (m, 2H), 2,88 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,44 (s, 6H). EM (ES) m/e 571,2 (M⁺+1).

EJEMPLO 70: Éster 2-piperidin-1-iletílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico clorhidrato



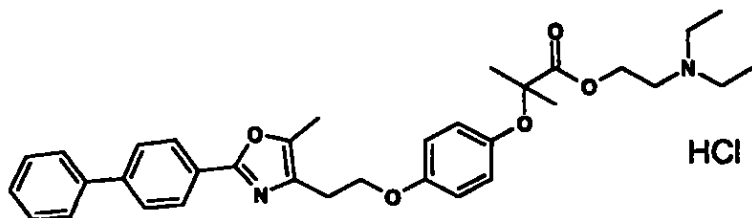
20

Se preparó una solución de ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico (1,11 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml, anhidro) y se trató secuencialmente con cloruro de oxalilo (125 µl, 1,43 mmol) y DMF (1 gota). Se agitó esta solución durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró después (40°C, 20 mm Hg). Se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (5 ml) y se trató con 2-piperidin-1-iletanol (1,69 mmol), trietilamina (230 µl, 1,65 mmol) y DMAP (1 cristal). Después de agitar

195

durante 1 h a temperatura ambiente, se vertió la solución en agua que contenía K_2CO_3 (200 mg, 1,45 mmol) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporó el filtrado (40°C, 20 mm Hg). Se cromatografió el residuo en SiO_2 (Biotage 40L, acetona) para obtener un aceite, el cual fue disuelto en éter etílico (25 ml) y tratado con cloruro de hidrógeno (2 ml de una solución 1 N en éter etílico, 2 mmol) para obtener éster 2-piperidin-1-iletílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico clorhidrato en forma de polvo blanco, con un rendimiento del 62%. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,07 (s amp., 1H), 7,94 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,45 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,36 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,83-6,74 (m, 4H), 4,42 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,13 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,32-3,23 (m, 4H), 2,88 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,83-2,74 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,68-1,54 (m, 5H), 1,44 (s, 6H), 1,28-1,19 (m, 1H). EM (ES) m/e 568,9 ($M^+ + 1$).

EJEMPLO 71: Éster 2-dietilaminoetílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico clorhidrato

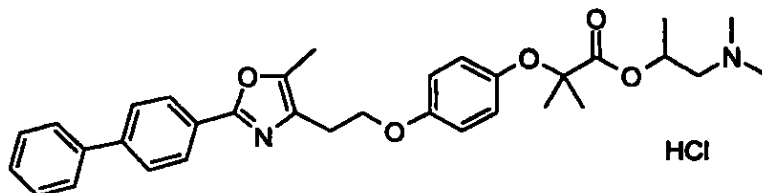


Se preparó una solución de ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico (1,11 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml, anhidro) y se trató secuencialmente con cloruro de oxalilo (125 μ l, 1,43 mmol) y DMF (1 gota). Se agitó esta solución durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró después (40°C, 20 mm Hg). Se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 (5 ml) y se tra-

176

tó con 2-dietilaminoetanol (1,69 mmol), trietilamina (230 μ l, 1,65 mmol) y DMAP (1 cristal). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, se vertió la solución en agua que contenía K_2CO_3 (200 mg, 1,45 mmol) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporó el filtrado (40°C, 20 mm Hg). Se cromatografió el residuo en SiO_2 (Biotage 40L, acetona) para obtener un aceite, el cual fue disuelto en éter etílico (25 ml) y tratado con cloruro de hidrógeno (2 ml de una solución 1 N en éter etílico, 2 mmol) para obtener éster 2-dietilaminoetílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-fenoxi}-2-metilpropiónico clorhidrato en forma de polvo blanco, con un rendimiento del 58%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,07 (s amp., 1H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,83-6,75 (m, 4H), 4,40 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,37-3,33 (m, 2H), 3,07-3,01 (m, 4H), 2,88 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,43 (s, 6H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 6H). EM (ES) m/e 557,4 (M^+ +1).

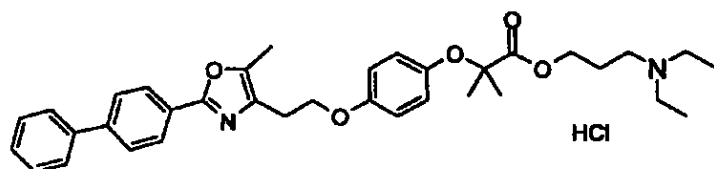
EJEMPLO 72: Éster 3-dimetilaminoprop-2-ílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico clorhidrato



Se preparó una solución de ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico (1,11 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml, anhidro) y se trató secuencialmente con cloruro de oxalilo (125 μ l, 1,43

mmol) y DMF (1 gota). Se agitó esta solución durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró después (40°C, 20 mm Hg). Se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (5 ml) y se trató con 3-dimetilaminopropan-2-ol (1,69 mmol), trietilamina (230 µl, 1,65 mmol) y DMAP (1 cristal). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, se vertió la solución en agua que contenía K₂CO₃ (200 mg, 1,45 mmol) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el filtrado (40°C, 20 mm Hg). Se cromatografió el residuo en SiO₂ (Biotage 40L, acetona) para obtener un aceite, el cual fue disuelto en éter etílico (25 ml) y tratado con cloruro de hidrógeno (2 ml de una solución 1 N en éter etílico, 2 mmol) para obtener 440 mg de éster 3-dimetilaminoprop-2-ílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico clorhidrato en forma de polvo blanco, con un rendimiento del 40%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,0 (s amp., 1H), 7,94 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 4,99 (m, 1H), 4,12 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,87 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,16 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,3 Hz, 3H). EM (ES) m/e (% intensidad relativa) 545,3 (M⁺+3, 7), 544,3 (M⁺+2, 37), 543,3 (M⁺+1, 100).

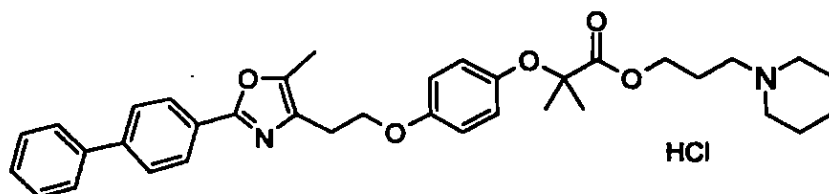
EJEMPLO 73: Éster 3-dietilaminopropílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico clorhidrato



Se preparó una solución de ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico (1,11 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml, anhidro) y se trató secuencialmente con cloruro de oxalilo (125 µl, 1,43 mmol) y DMF (1 gota). Se agitó esta solución durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró después (40°C, 20 mm Hg). Se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (5 ml) y se trató con 3-dietilaminopropanol (1,69 mmol), trietilamina (230 µl, 1,65 mmol) y DMAP (1 cristal). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, se vertió la solución en agua que contenía K₂CO₃ (200 mg, 1,45 mmol) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el filtrado (40°C, 20 mm Hg). Se cromatografió el residuo en SiO₂ (Biotage 40L, acetona) para obtener un aceite, el cual fue disuelto en éter etílico (25 ml) y tratado con cloruro de hidrógeno (2 ml de una solución 1 N en éter etílico, 2 mmol) para obtener éster 3-dietilaminopropílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico clorhidrato en forma de polvo blanco, con un rendimiento del 47%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,0 (s amp., 1H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,25 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,59 (p, J = 6,4, 2H), 1,40 (s, 6H), 0,82 (t, J = 6,4 Hz, 6H). EM (ES) m/e (% intensidad relativa) 573,3 (M⁺+3, 16), 572,3 (M⁺+2, 70), 571,3 (M⁺+1, 100).

122

EJEMPLO 74: Éster 3-(1-piperidinil)propílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico clorhidrato

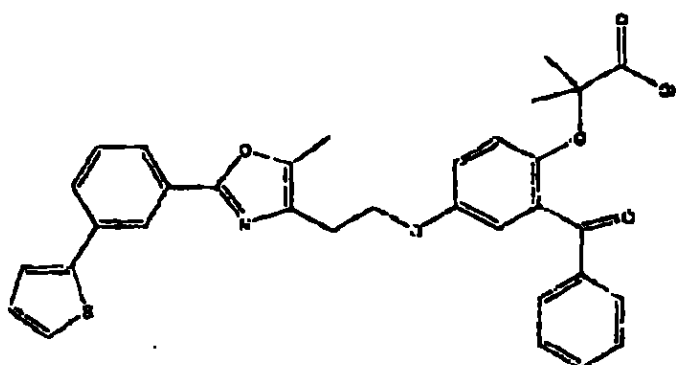
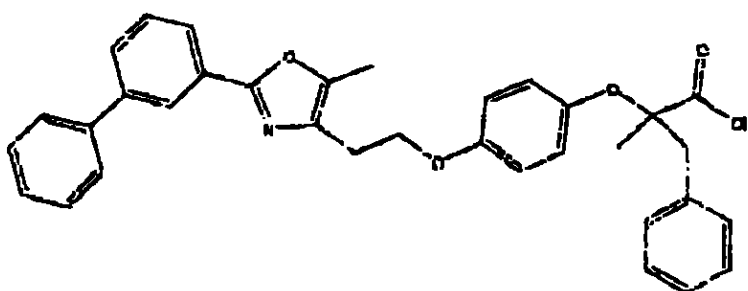
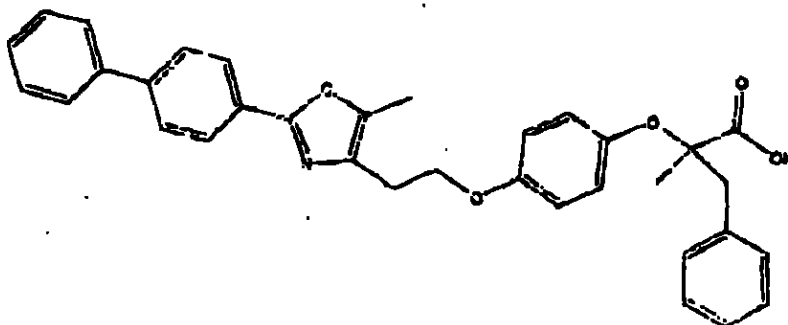


5

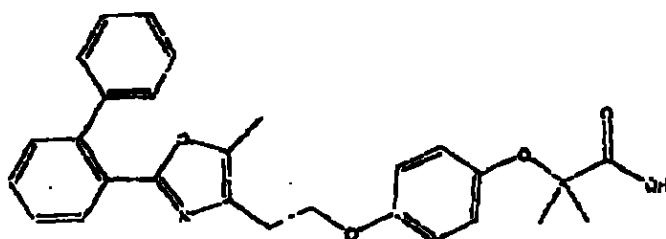
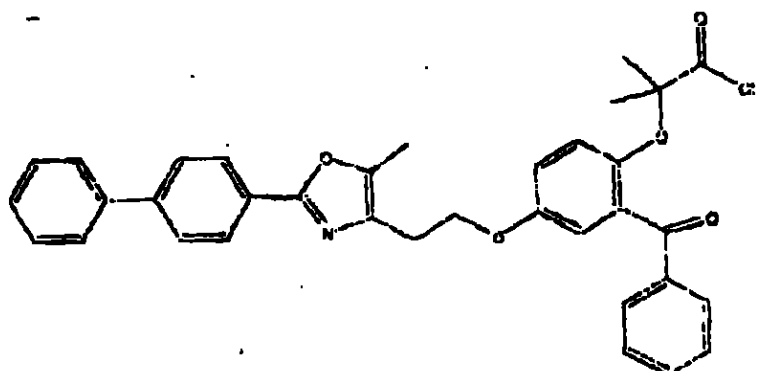
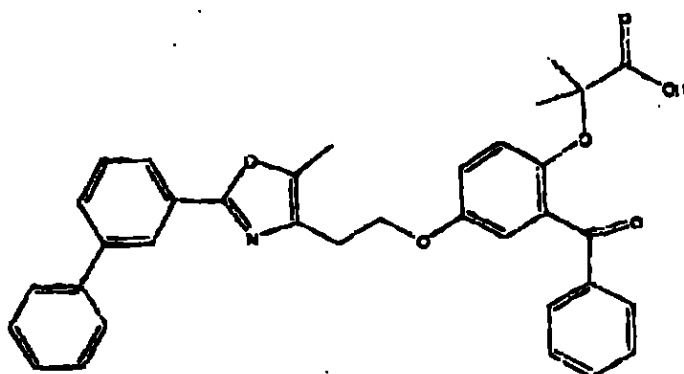
Se preparó una solución de ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico (1,11 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml, anhidro) y se trató secuencialmente con cloruro de oxalilo (125 μl , 1,43 mmol) y DMF (1 gota). Se agitó esta solución durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró después (40°C, 20 mm Hg). Se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 (5 ml) y se trató con 3-(1-piperidinil)propanol (1,69 mmol), trietilamina (230 μl , 1,65 mmol) y DMAP (1 cristal). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, se vertió la solución en agua que contenía K_2CO_3 (200 mg, 1,45 mmol) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas (MgSO_4), se filtraron y se evaporó el filtrado (40°C, 20 mm Hg). Se cromatografió el residuo en SiO_2 (Biotage 40L, acetona) para obtener un aceite, el cual fue disuelto en éter etílico (25 ml) y tratado con cloruro de hidrógeno (2 ml de una solución 1 N en éter etílico, 2 mmol) para obtener éster 3-(1-piperidinil)propílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico clorhidrato en forma de polvo blanco, con un rendimiento del 54%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,7 (s amp., 1H), 7,94 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,45 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,37 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,11 (t, $J = 6,4$

Hz, 2H), 4,04 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,25 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,16 (m amp., 6H), 1,63 (p, $J = 6,4$, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,38 (m amp., 4H), 1,27 (m amp., 2H). EM (ES) m/e (% intensidad relativa) 585,3 ($M^+ + 3$, 16), 584,3 ($M^+ + 2$, 67), 583,3 ($M^+ + 1$, 100).

Los siguientes compuestos fueron preparados usando los métodos descritos anteriormente:



201



Se puede determinar la potencia in vitro de los compuestos en la modulación de los receptores PPAR γ y PPAR α mediante los procedimientos detallados a continuación.

EJEMPLO 75: Estudios de unión y cotransfección

Se llevó a cabo una unión dependiente de ADN (unión ABCD) usando tecnología SPA con receptores PPAR. Se usaron agonistas de PPAR γ y PPAR α marcados con tritio como radioligandos para generar curvas de desplazamiento y valores de CI₅₀ con los compuestos de la invención. Se

202

llevaron a cabo los ensayos de cotransfección en células CV-1. El plásmido informador contenía un PPRE de acilCoA oxidasa (AOX) y el promotor TK aguas arriba del ADNc informador de luciferasa. Los PPAR y RXR α apropiados fueron expresados constitutivamente usando plásmidos que contenían el promotor de CMV. Para PPAR α y PPAR β , la interferencia por PPAR γ endógeno en células CV-1 era un problema. Con objeto de eliminar dicha interferencia, se usó un sistema quimérico GAL4 en el que el dominio de unión a ADN del PPAR transfectado estaba substituido por el de GAL4 y se utilizó el elemento de respuesta GAL4 en lugar del PPRE AOX. Se determinó la eficacia de la cotransfección en relación a moléculas de referencia del agonista PPAR α y del agonista PPAR β . Las eficacias fueron determinadas por ajuste de ordenador a una curva de concentración-respuesta, o, en algunos casos, a una sola alta concentración de agonista (10 μ M). Para los estudios de unión o cotransfección con receptores distintos de los PPAR, se llevaron a cabo ensayos similares usando ligandos, receptores, constructos informadores, etc. apropiados, para ese receptor en particular.

Estos estudios fueron realizados para evaluar la capacidad de los compuestos de la invención para unirse a y/o activar diversos factores de transcripción nucleares, particularmente huPPAR α ("hu" indica "humano") y huPPAR γ . Estos estudios proporcionan datos in vitro concernientes a la eficacia y selectividad de los compuestos de la invención. Más aún, los datos de unión y cotransfección para los compuestos de la invención fueron comparados con los correspondientes datos para compuestos comercializados que actúan sobre huPPAR α o sobre huPPAR γ .

Los datos de unión y cotransfección para compuestos representativos de la invención son comparados con los datos correspondientes para los compuestos de referencia en la Tabla 1.

203

Tabla 1: Comparación de los valores de CI₅₀ de la unión y de los datos de eficacia de la co-transfección de los compuestos de la invención con compuestos de referencia.

5

Ejemplo	huPPAR α		huPPAR γ	
	CI ₅₀ (nM)	Eficacia CTF (%)	CI ₅₀ (nM)	Eficacia CTF (%)
10	350	111	1.063	80
13	475	84	928	100
14	155	90	457	84
18	539	97	1.790	145
21	97	92	532	70
25	125	104	81	71
26	78	111	33	73
28	172	93	140	63
32	47	91	12	60
34	193	180	227	55
35	65	90	24	61
36	140	140	62	92
46	447	122	268	142
47	371	90	1.534	126
Troglita- zona	94.500	0	1.180	80
Ácido fe- nofíbrico	68.000	16	125.000	0

EJEMPLO 76: Evaluación de los niveles de triglicéridos y colesterol en ratones transgénicos HuapoAI

10 Se albergó a ratones machos de cinco a seis semanas de edad, transgénicos para el apoAI humano [C57Bl/6-tgn(apoal)1rub, Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME] a razón de cinco por jaula (10"X20"X8", con lecho de viruta de álamo temblón) con alimento (Purina 5001) y agua disponibles a todas horas. Después de un período de

204

aclimatación de 2 semanas, los animales fueron individualmente identificados por muescas en la oreja, pesados y asignados a grupos en base al peso corporal. Comenzando a la mañana siguiente, los ratones fueron dosificados diariamente por sondaje oral durante 7 días, usando una sonda de alimentación desechable curvada de calibre 20 y 1^{1/2}" (Popper & Sons). Los tratamientos consistían en los compuestos de ensayo (30 mg/kg), un control positivo (fenofibrato, 100 mg/kg) o vehículo [carboximetilcelulosa 1% (p/v)/Tween 80 0,25% (p/v); 0,2 ml/ratón]. Antes de finalizar el día 7, los ratones fueron pesados y dosificados. Tres horas después de la dosificación, los animales fueron anestesiados por inhalación de isoflurano (2-4%, Abbott Laboratories, Chicago, IL) y se obtuvo la sangre por punción cardíaca (0,7-1,0 ml). Se transfirió la sangre entera a tubos separadores de suero (Vacutainer SST), se enfrió sobre hielo y se permitió que coagulara. Se obtuvo el suero después de centrifugar a 4°C y se congeló hasta el análisis de triglicéridos, colesterol total, niveles de compuestos y perfil de lipoproteínas séricas por cromatografía líquida rápida de proteínas ("FPLC") acoplada a un sistema de detección en línea. Tras el sacrificio por dislocación cervical, se cortaron y pesaron el corazón y las almohadillas de grasa epididimal.

Los animales dosificados con el vehículo tenían valores medios de triglicéridos de 60-80 mg/dl, que fueron reducidos por el control positivo de fenofibrato (33-58 mg/dl, con una reducción media del 37%). Los animales dosificados con el vehículo tenían valores medios de colesterol total en suero de 140-180 mg/dl, que fueron aumentados por el fenofibrato (190-280 mg/dl, con una elevación media del 41%). El porcentaje de reducción en los niveles séricos de triglicéridos en ratones que recibieron un compuesto de la invención sobre los ratones que recibieron vehículo aparece en la Tabla 2. Al ser sometidos

205

dos al análisis de FPLC, los sueros reunidos de ratones transgénicos hu apoAI tratados con vehículo tenían un área pico de lipoproteína de alta densidad colesterol ("HDLc") que oscilaba entre 47 v-sec y 62 v-sec. El fenofibrato aumentaba la cantidad de HDLc (68-96 v-sec, con un porcentaje medio de aumento del 48%). Los compuestos de ensayo son dados en términos de porcentaje de aumento en el área bajo la curva, según se indica en la Tabla 3.

5 Tabla 2: Porcentaje de reducción de los niveles de triglicéridos en suero en ratones que recibieron un compuesto de la invención sobre los ratones que recibieron vehículo.

10

Ejemplo	% Reducción de triglicéridos
1	62,2
3	51,2
8	31,8
12	37,6
14	67,5
21	60,5
22	73,6
24	62,3
27	37,2
30	51,3
31	66,7
38	53,3
46	16,4
48	43,7
49	48,7
50	53,9
51	41,6
60	40,8
62	45,5

206

Tabla 3: Porcentaje de aumento de los niveles séricos de HDLc en ratones que recibieron un compuesto de la invención sobre los ratones que recibieron vehículo.

5

Ejemplo	% Aumento de HDLc
1	160
3	69
8	41
12	29
14	66
21	204
22	191
24	72
27	57
30	92
31	217
38	34
46	26
48	89
49	34
50	95
51	53
60	38
62	56

EJEMPLO 77: Evaluación de los niveles de glucosa en ratones db/db

10 Se albergó a ratones machos diabéticos de cinco semanas de edad (db/db) [C57BlKs/j-m +/- Lepr(db), Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME] o a compañeros de camada delgados (DB/?) a razón de 6 por jaula (10"X20"X8", con lecho de viruta de álamo temblón) con alimento (Purina 5015) y agua disponibles a todas horas. Después de un

207

período de aclimatación de 2 semanas, los animales fueron individualmente identificados por muescas en la oreja, pesados y sangrados a través de la vena de la cola para la determinación de los niveles iniciales de glucosa. Se
5 recogió la sangre (100 µl) de animales que no habían estado en ayunas envolviendo a cada ratón en una toalla, cortando la punta de la cola con un escalpelo y exprimiendo la sangre de la cola en un tubo capilar heparinizado (Fisher) equilibrado en el borde de la mesa. Se des-
10 cargó la muestra en un microtainer heparinizado con separador de gel (VWR) y se mantuvo sobre hielo. Se obtuvo el plasma tras centrifugación a 4°C y se midió la glucosa inmediatamente. Se congeló el plasma restante hasta completarse el experimento, momento en el cual se estudiaron
15 la glucosa y los triglicéridos en todas las muestras. Los animales fueron agrupados en base a los niveles iniciales de glucosa y a los pesos corporales. Comenzando a la mañana siguiente, los ratones fueron dosificados diariamente por sondaje oral durante 7 días, usando una sonda de
20 alimentación desechable curvada de calibre 20 y de 1^{1/2}". Los tratamientos consistían en los compuestos de ensayo (30 mg/kg), un agente de control positivo (30 mg/kg) o vehículo [carboximetilcelulosa 1% (p/v)/Tween 80 0,25% (p/v); 0,3 ml/ratón]. El día 7, los ratones fueron pesados y sangrados (vena de la cola) 3 horas después de la
25 dosificación. Veinticuatro horas después de la 7ª dosis (es decir, el día 8), los animales fueron sangrados de nuevo (vena de la cola). Las muestras obtenidas de animales conscientes los días 0, 7 y 8 fueron estudiados en
30 cuanto a la glucosa. Después de la sangría de las 24 horas, los animales fueron pesados y dosificados por última vez. Tres horas después de la dosificación el día 8, los animales fueron anestesiados por inhalación de isoflurano y se obtuvo la sangre por punción cardíaca (0,5-0,7 ml).
35 Se transfirió la sangre entera a tubos separadores de

207

suero, se enfrió sobre hielo y se permitió que coagulara. Se obtuvo el suero tras centrifugar a 4°C y se congeló hasta el análisis de los niveles de compuesto. Después del sacrificio por dislocación cervical, se cortaron y
5 pesaron el hígado, el corazón y las almohadillas de grasa epididimal.

Los animales dosificados con vehículo tenían valores medios de triglicéridos de 170-230 mg/dl, que fueron reducidos por el PPAR α positivo (70-120 mg/dl, con
10 una reducción media del 50%). Los ratones db/db machos eran hiperglicémicos (glucosa media de 680-730 mg/dl al 7° día de tratamiento), mientras que los animales delgados tenían niveles medios de glucosa de entre 190-230 mg/dl. El tratamiento con el agente de control positivo
15 redujo la glucosa significativamente (350-550 mg/dl, con una reducción media hacia la normalización del 56%). En la Tabla III se dan los compuestos de ensayo en términos de normalización de glucosa (es decir, un 100% de normalización serían niveles de glucosa en ratones db/db tra-
20 tados que no difirieran de los valores de los delgados).

Se midió la glucosa colorimétricamente usando reactivos comprados comercialmente (Sigma #315-500). Según los fabricantes, los procedimientos habían sido modificados con respecto al trabajo publicado (McGowan, M.W.,
25 Artiss, J.D., Strandbergh, D.R. y Zak, B., *Clin. Chem.*, 20: 470-5 (1974), y Keston, A., Specific colorimetric enzymatic analytical reagents for glucose, *Abstract of papers 129th Meeting ACS*, 31C (1956)) y dependen de la liberación de una mol de peróxido de hidrógeno por cada mol
30 de analito, junto con una reacción de color primeramente descrita por Trinder (Trinder, P., Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor, *Ann. Clin. Biochem.*, 6: 24 (1969)). La absorbancia del colorante producida guarda una relación
35 lineal con el analito de la muestra. Los ensayos fueron

modificados además en nuestro laboratorio para uso en un formato de 96 pocillos. Los patrones (Sigma #339-11, Sigma #16-11 y Sigma #CC0534 para glucosa, triglicéridos y colesterol total, respectivamente), el plasma para el control de calidad (Sigma # A2034) y las muestras (2 ó 5 μ l/pocillo) fueron medidos por duplicado usando 200 μ l de reactivo. Una alícuota adicional de muestra, pipeteada en un tercer pocillo y diluida en 200 μ l de agua, proporcionó un blanco para cada espécimen. Las placas fueron incubadas a temperatura ambiente (18, 15 y 10 minutos para la glucosa, los triglicéridos y el colesterol total, respectivamente) en un agitador de placas (DPC Micormix 5) y se leyó la absorbancia a 500 nm (glucosa y colesterol total) y a 540 nm (triglicéridos) en un lector de placas (Wallac Victor 1420). Las absorbancias de las muestras fueron comparadas con una curva patrón (100-800, 10-500 y 100-400 mg/dl para la glucosa, los triglicéridos y el colesterol total, respectivamente). Los valores para la muestra de control de calidad estuvieron siempre dentro del rango esperado y el coeficiente de variación para las muestras era inferior al 10%. Todas las muestras de un experimento fueron estudiadas al mismo tiempo para minimizar la variabilidad entre los ensayos.

Se separaron las lipoproteínas del suero y se cuantificó el colesterol con un sistema de detección en línea. Se aplicó la muestra a una columna de exclusión por tamaños Superose® 6HR 10/30 (Amersham Pharmacia Biotech) y se eluyó con solución salina tamponada con fosfatos-EDTA a 0,5 ml/min. El reactivo del colesterol (Roche Diagnostics Chol/HP 704036) a 0,16 ml/min, mezclado con el efluente de la columna a través de una conexión en T, y la mezcla pasaron a través de un reactor de tuberías reticuladas de 15 m x 0,5 mm d.i. sumergido en un baño de agua a 37°C. El producto de color producido en presencia de colesterol fue monitorizado en la corriente de flujo a

20

505 nm y el voltaje análogo del monitor fue convertido en una señal digital para recogida y análisis. Se representó el cambio de voltaje correspondiente al cambio en la concentración de colesterol frente al tiempo y se calculó el área bajo la curva correspondiente a la elución de VLDL, LDL y HDL usando el programa Turbochrome de Perkin Elmer.

5 Tabla III: Valores del porcentaje de normalización de glucosa en ratones db/db

Ejemplo	Normalización de glucosa
1	90
3	93
8	19
12	44
14	135
21	95
22	102
24	55
27	20
30	69
31	89
38	59
46	29
48	31
49	39
50	42
51	31
60	68
62	36

10

EQUIVALENTES

Habiendo mostrado y descrito esta invención en particular con referencias a realizaciones preferidas de la misma, los expertos en la técnica entenderán que se

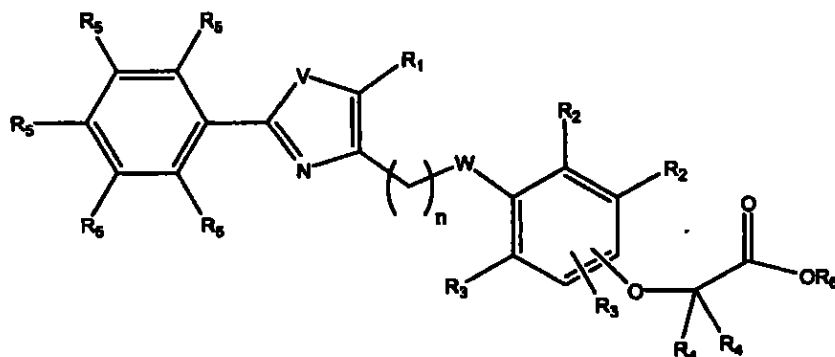
21

puedén hacer en ella diversos cambios en cuanto a forma y detalles sin apartarse del alcance de la invención comprendido dentro de las reivindicaciones adjuntas.

212

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;

15 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;

20 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;

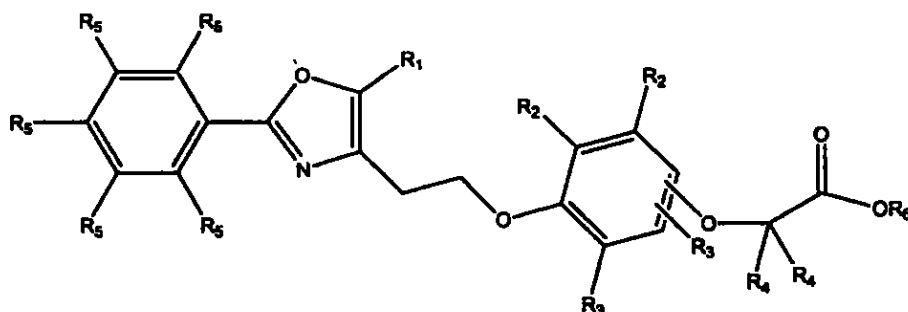
R₄ son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C4, un arilo o bencilo;

25 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.

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

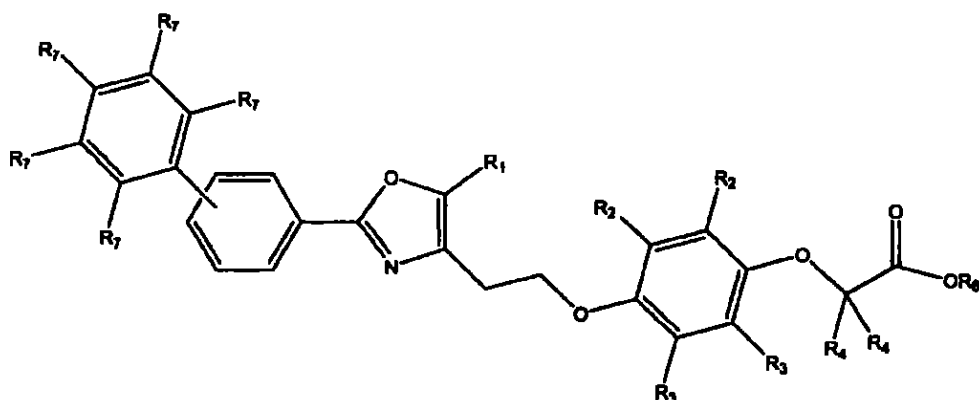
5



3. El compuesto de la Reivindicación 2, donde un R₅ es fenilo.

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

10



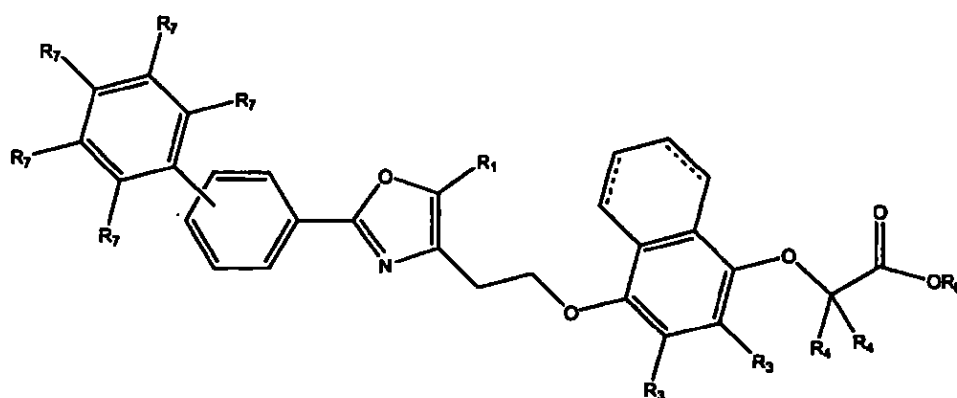
donde los R₇ son cada uno, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo, un alcoxi C1-C6, C(O)OH, C(O)NHC(CH₃)₃, (CH₂)₂C(O)OH o CHO.

15

5. El compuesto de la Reivindicación 4, donde R₁ y cada R₄ 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,

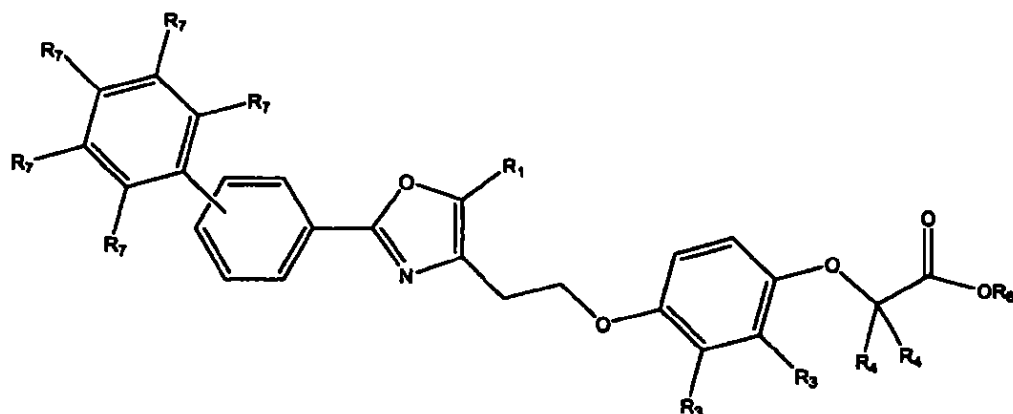
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-
 4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi}-2-metil-
 10 propiónico,

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:

215



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,

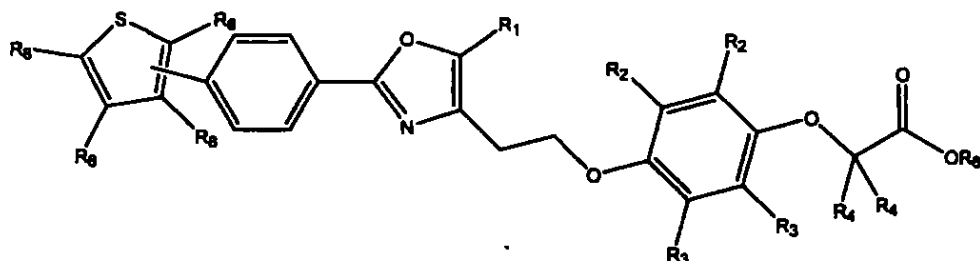
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico,

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.

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

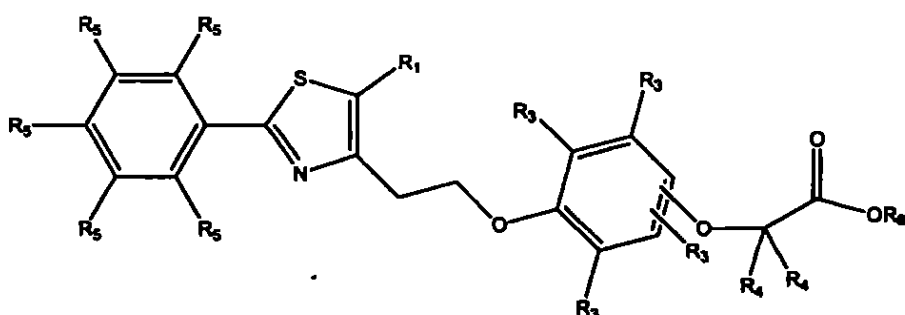


donde cada R₆ es, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo o un alcóxi C1-C6.

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

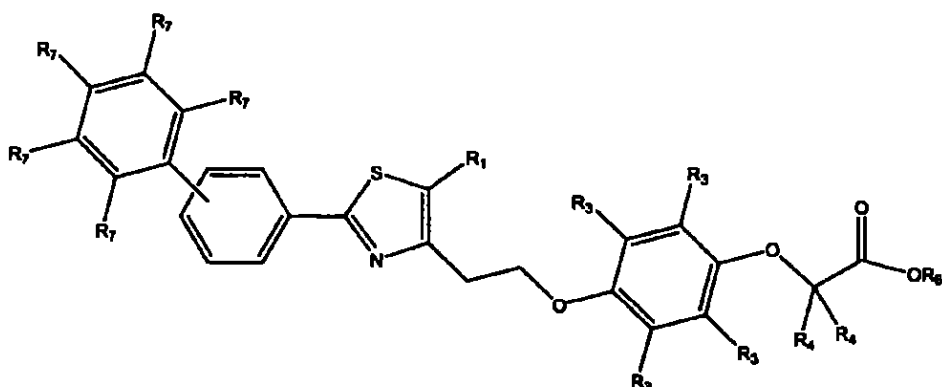
13. El compuesto de la Reivindicación 12,
donde el compuesto es ácido 2-(4-{2-[2-(4-tiofen-2-il-
fenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropióni-
co.

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.

X 18. Un compuesto seleccionado entre el grupo consistente en:

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

10 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,

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

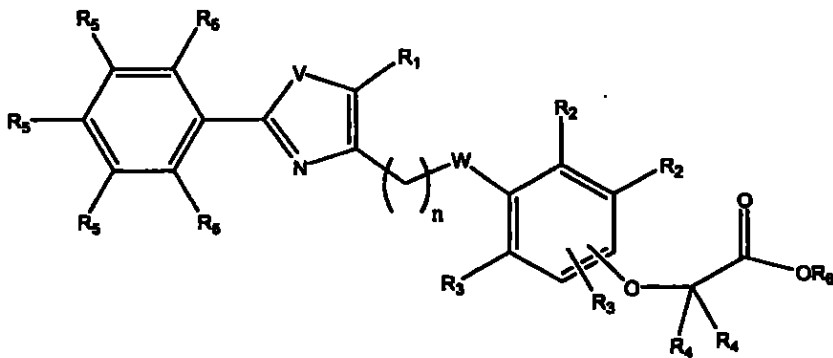
25 ácido 2-(4-{2-[2-(2'-fluorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,

- 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-pirimidin-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 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 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-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,
ácido 2-{2-bencil-4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,
5 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-4-il)etoxi]-2-butilfenoxi}-2-metilpropiónico,
15 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-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,
25 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-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,
35 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,
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;

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;

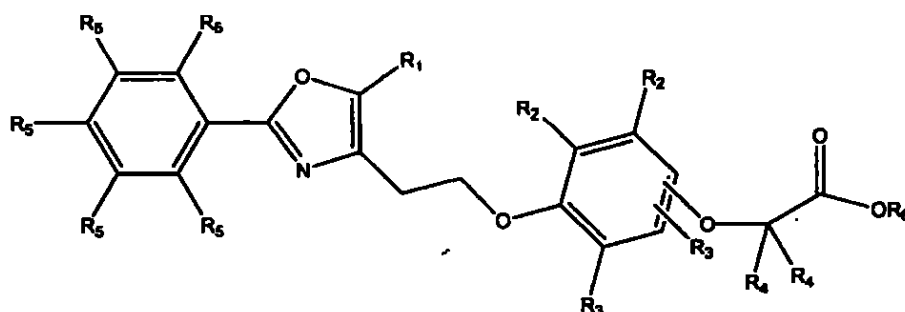
10 R₃ son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo o un cicloalquilo;

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

15 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

20 R₆ 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:



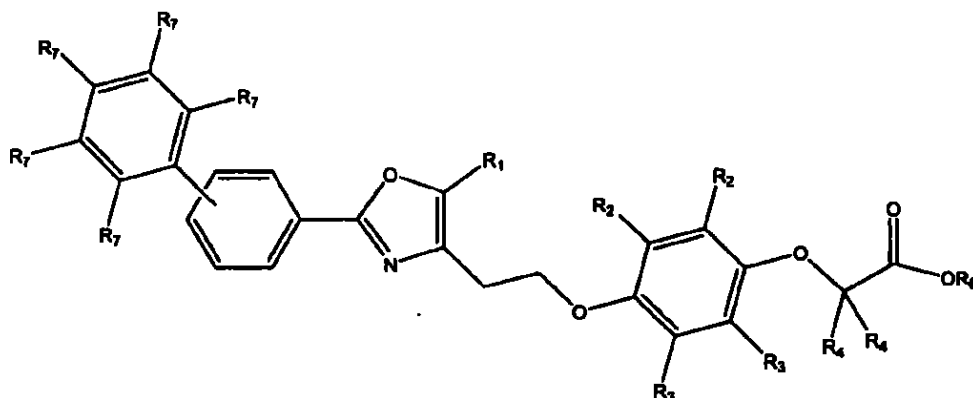
25

21. La composición farmacéutica de la Reivindicación 20, donde un R₅ es fenilo.

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

22

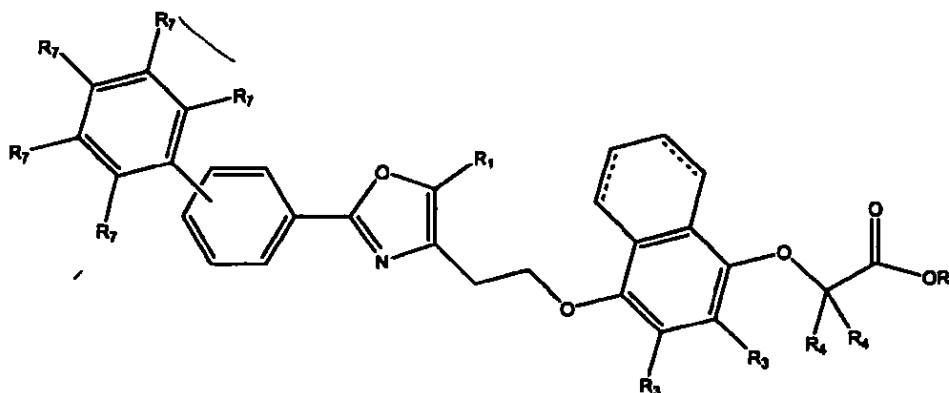
siguiente fórmula estructural:



donde los R_7 son cada uno, independientemente, H, halo,
5 un alquilo C1-C6, trifluorometilo, un alcoxi C1-C6,
C(O)OH, C(O)NHC(CH₃)₃, (CH₂)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
10 siguiente fórmula estructural:



25. La composición farmacéutica de la Reivindicación 24, donde el compuesto es seleccionado entre el
15 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-

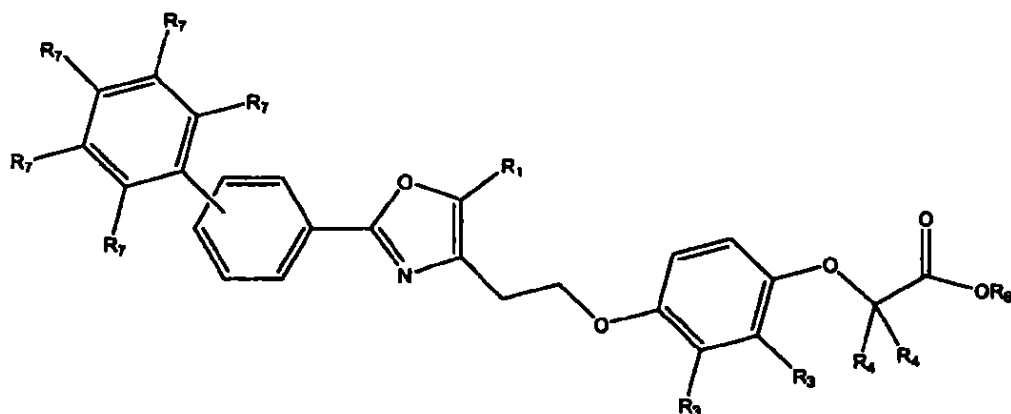
223

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,

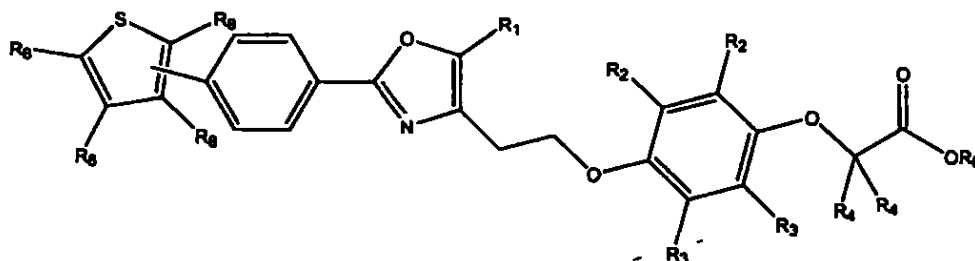
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-butilfenoxi}-2-metilpropiónico,

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

224

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 Reivindicación 20, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:

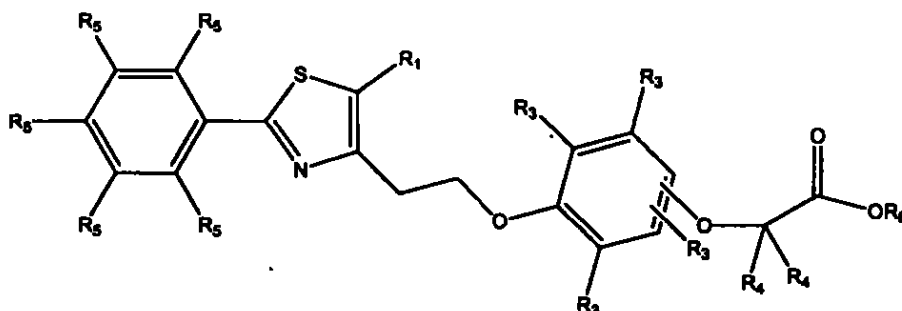


donde cada R_8 es, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo o un alcoxi C1-C6.

30. La composición farmacéutica de la Reivindicación 29, donde R_1 y cada R_4 son metilo.

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

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

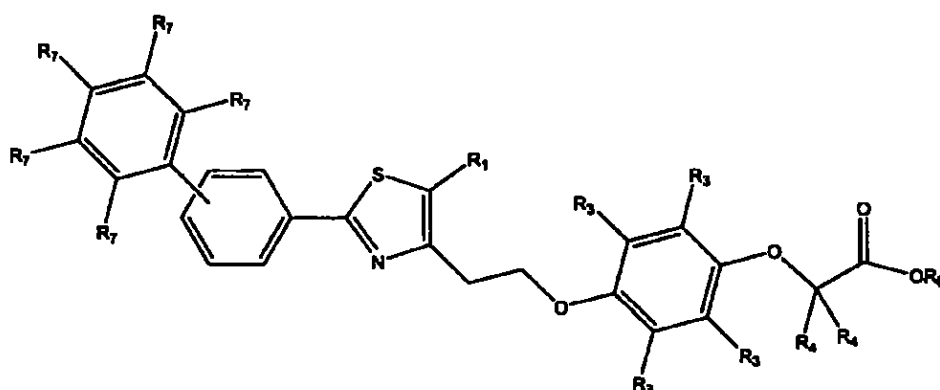


33. La composición farmacéutica de la Reivindicación 32, donde R_5 es fenilo.

34. La composición farmacéutica de la Reivind-

225

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



5 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 .

35. La composición farmacéutica de la Reivindicación 34, donde R_1 y cada R_4 son metilo.

10 $\nearrow$ 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-

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

228

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,

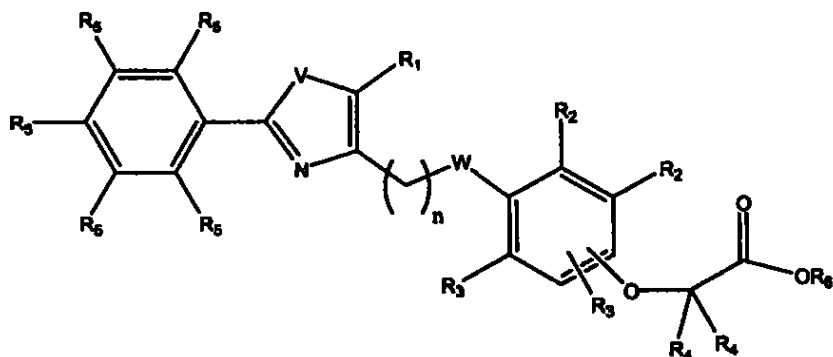
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etilsulfanildioxido]fenoxi}-2-metilpropiónico,

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

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

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:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

229

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;

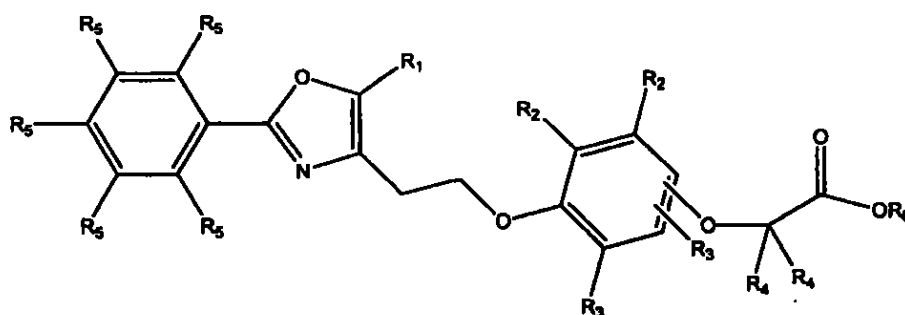
15 R₃ son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo o un cicloalquilo;

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

20 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

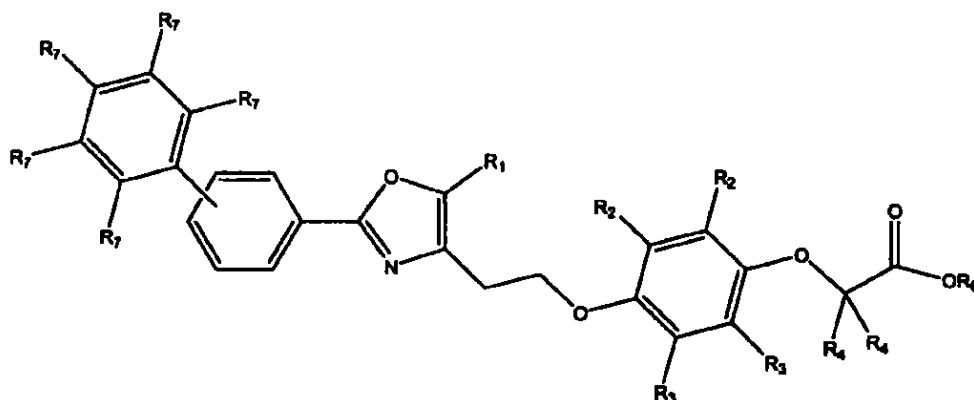
R₆ es H, un alquilo C1-C4 o un aminoalquilo.

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,

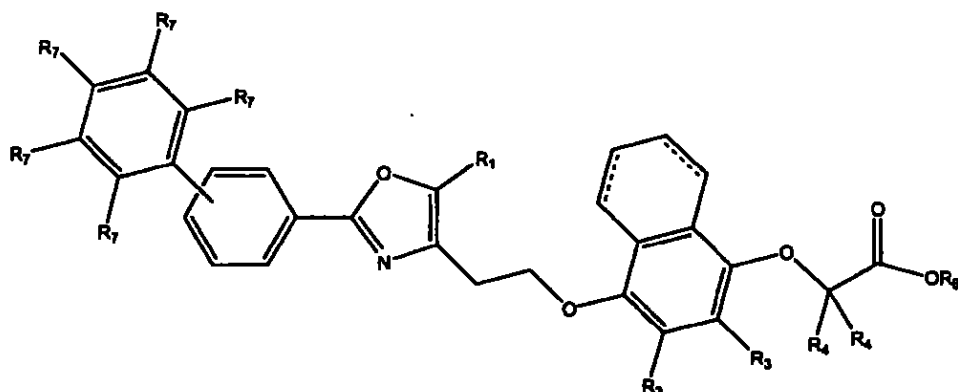
15 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico,

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

20 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.

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:

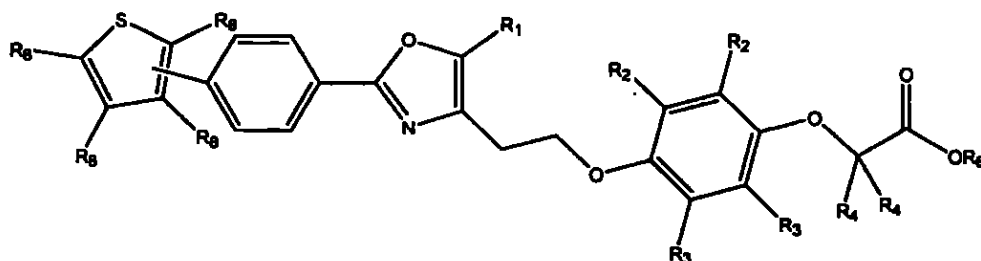
5 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico,

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 R_8 es, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo o un alcoxi C1-C6.

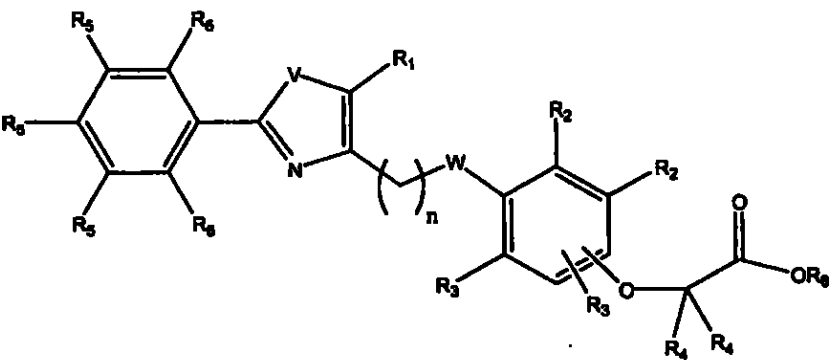
44. El método de la Reivindicación 43, donde

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:



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 SO_2 ;
- R_1 es H, un alquilo C1-C4, fenilo o trifluorometilo;
- 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;

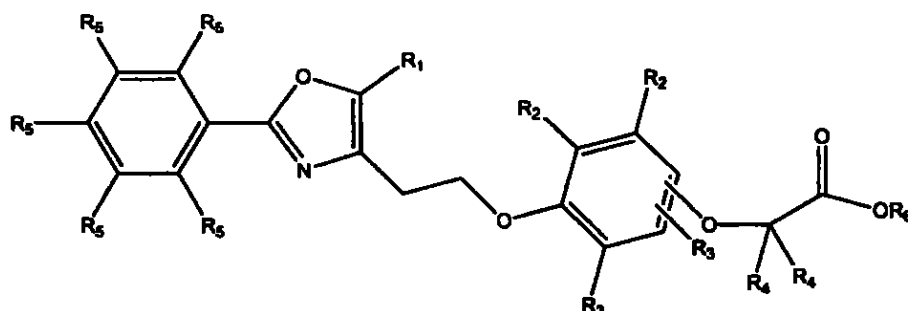
R₃ son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo o un cicloalquilo;

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 arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido, y

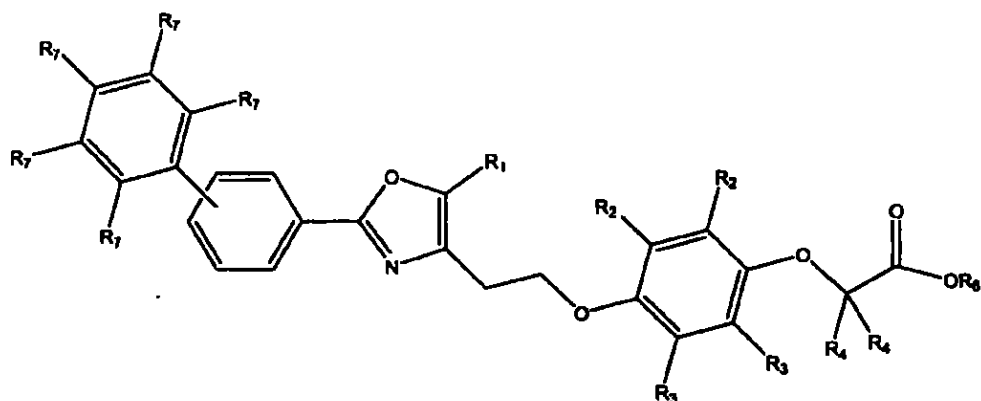
10 R₆ es H, un alquilo C1-C4 o un aminoalquilo.

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



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

20 estructural:

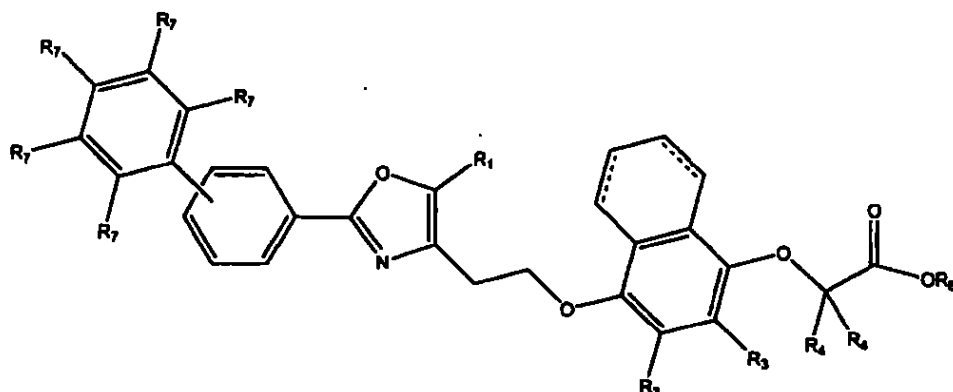


donde los R_7 son cada uno, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo, un alcoxi C1-C6, $C(O)OH$, $C(O)NHC(CH_3)_3$, $(CH_2)_2C(O)OH$ o CHO .

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.

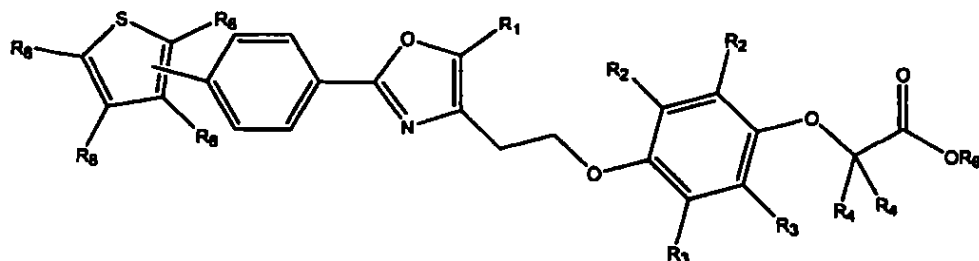
20 51. El método de la Reivindicación 49, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



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.

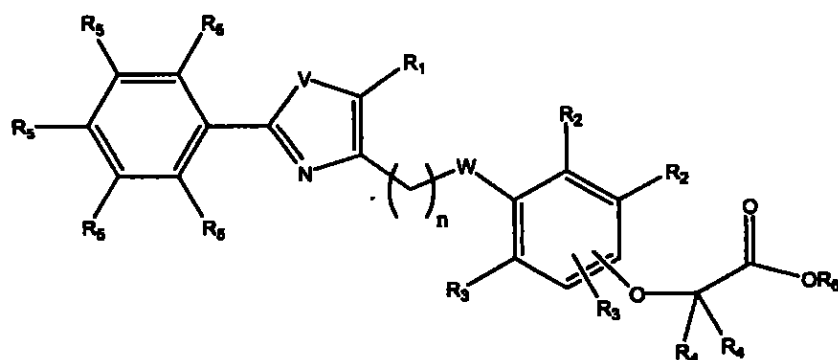
54. El método de la Reivindicación 53, donde

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;

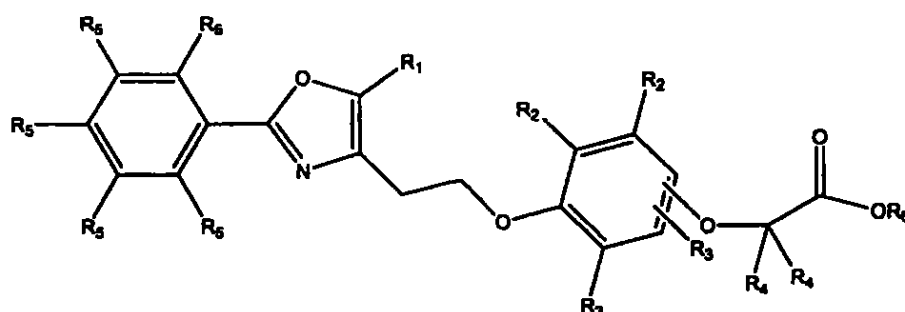
237

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

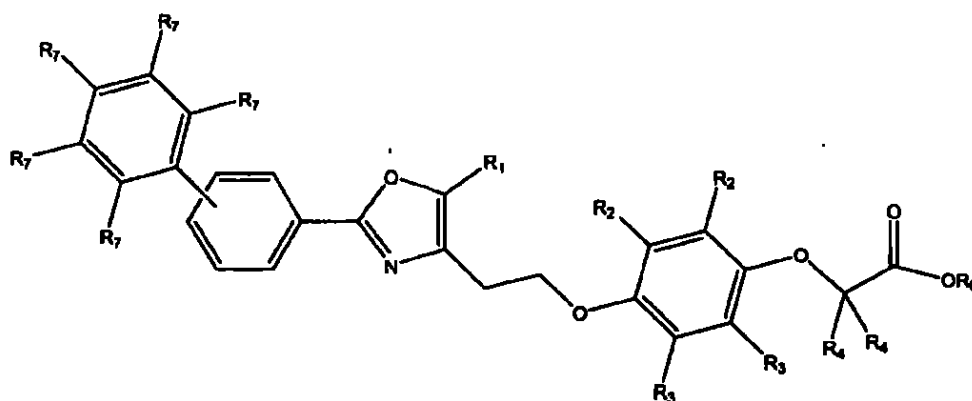
R_5 son cada uno, independientemente, H, un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo, siempre que al menos un R_5 sea un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido, y

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

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:

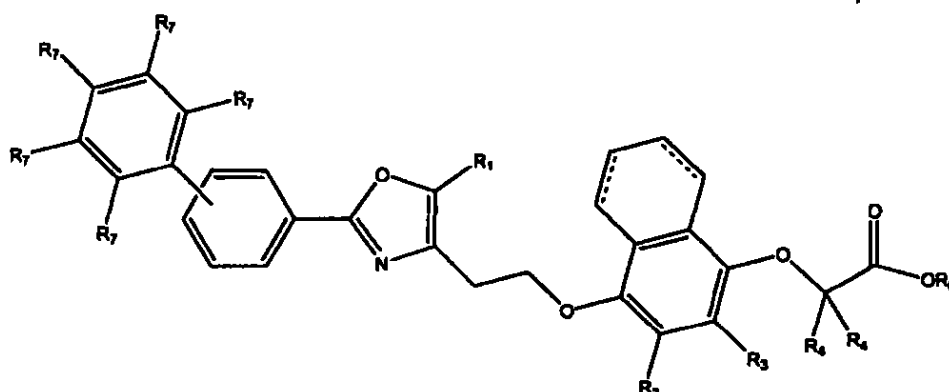


donde los R_7 son cada uno, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo, un alcoxi C1-C6, $C(O)OH$, $C(O)NHC(CH_3)_3$, $(CH_2)_2C(O)OH$ o CHO .

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,
 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.

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



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

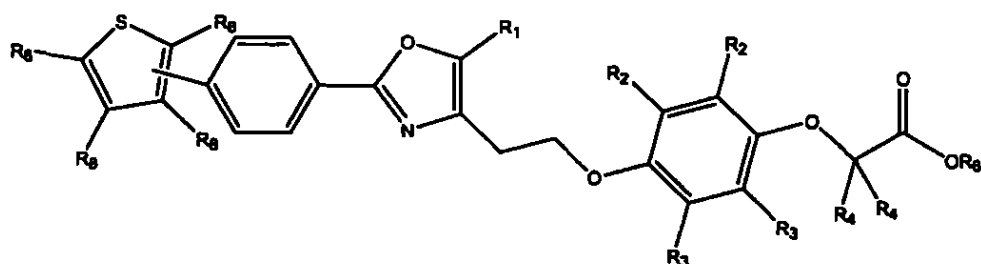
propiónico,

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



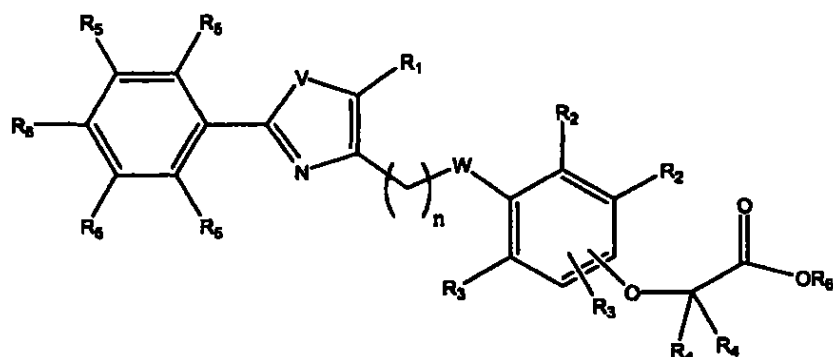
donde cada R_6 es, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo o un alcoxi C1-C6.

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
X 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:

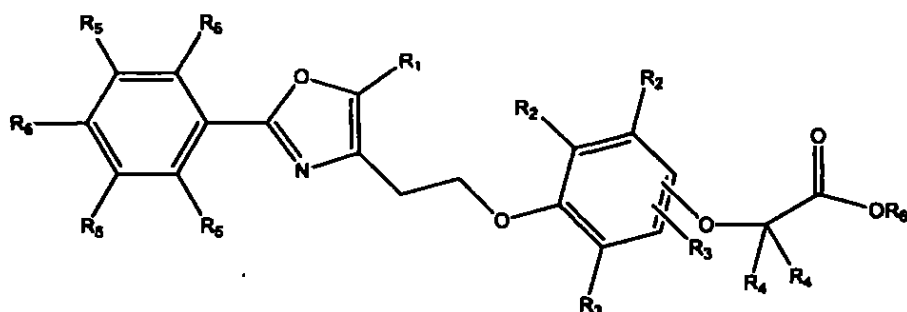


y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, donde:

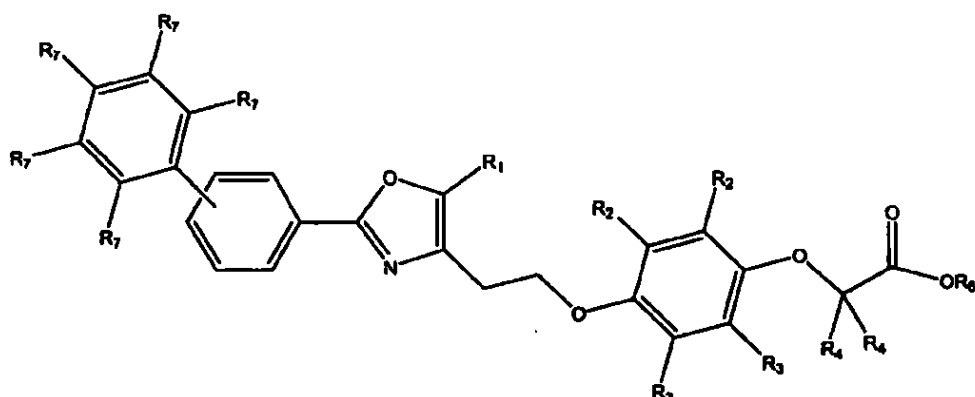
- 5 n es 2, 3 ó 4;
 V es O o S;
 W es O, S o SO₂;
 R₁ es H, un alquilo C1-C4, fenilo o trifluorometilo;
 10 R₂ son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo, un cicloalquilo o, junto con el fenilo al que están unidos, forman naftilo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

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:

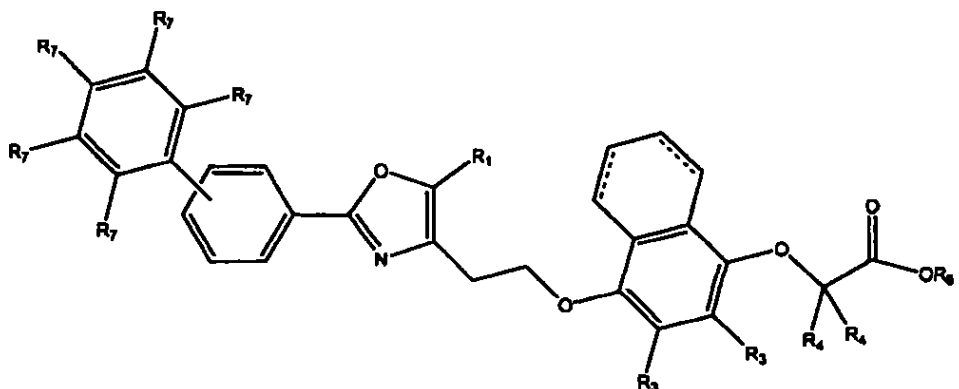
- 15 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,
- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etiloxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- 20 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-

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

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:

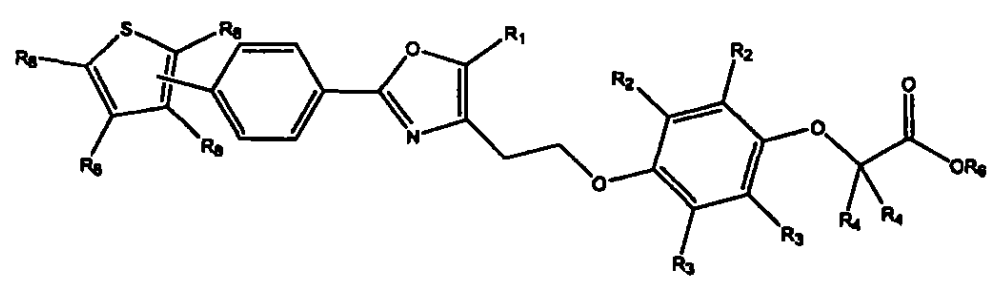
15 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico,

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.

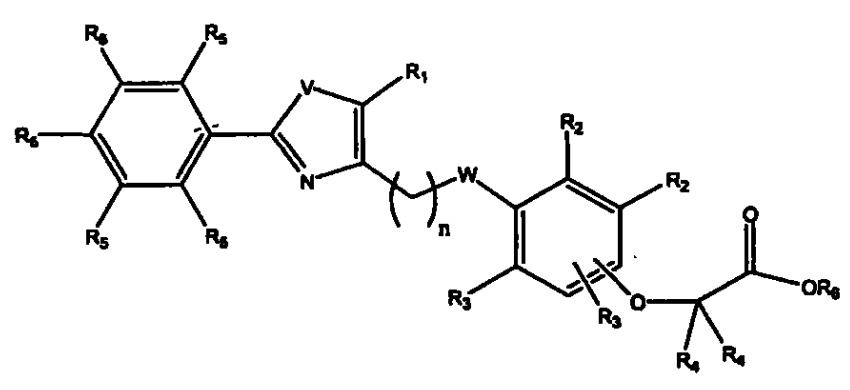
73. El método de la Reivindicación 72, donde
5 el compuesto es ácido 2-(4-{2-[2-(4-tiofen-2-il-fenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico.

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 triglicéridos 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:



20 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;

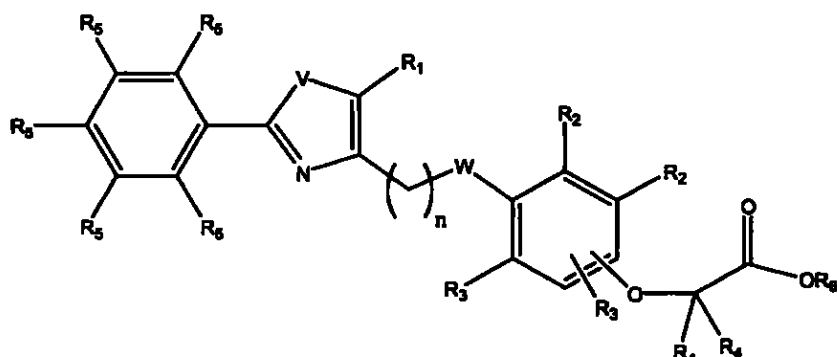
10 R₃ son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo o un cicloalquilo;

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:

n es 2, 3 ó 4;

5 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;

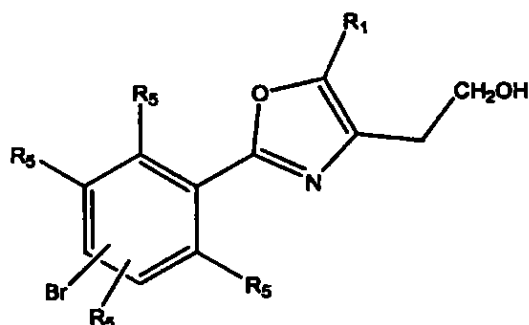
20 R₄ son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C4, un arilo o bencilo;

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.

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

sentado por la siguiente fórmula estructural:

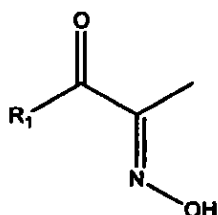


donde:

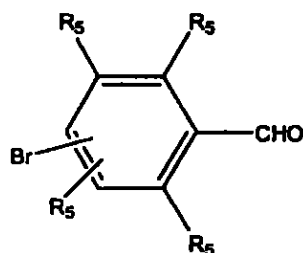
5 R₁ es H, un alquilo C1-C4, fenilo o trifluorometilo;

 R₅ son cada uno, independientemente, H, un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo, consistente en las etapas de:

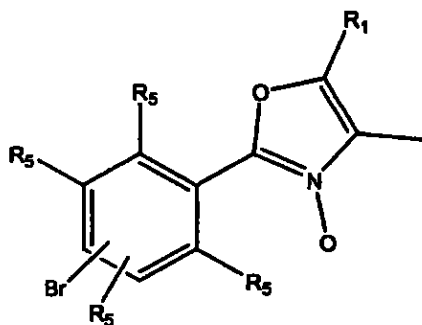
10 a) condensar una dionamonooxima representada por la siguiente fórmula estructural:



15 con un bromobenzaldehído representado por la siguiente fórmula:



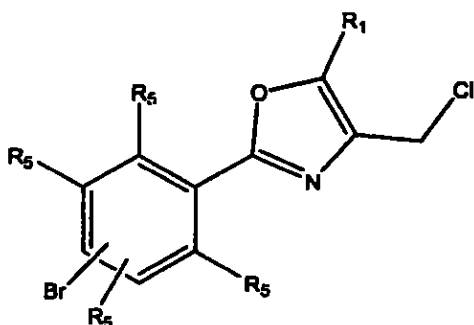
en presencia de un ácido, para formar un n-
óxido de oxazol representado por la siguiente
fórmula estructural:



5

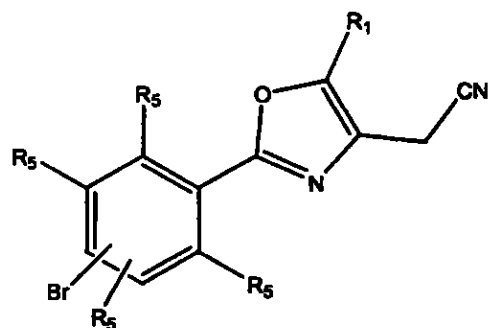
- b) tratar en n-óxido de oxazol con oxicloruro de
fósforo para formar un 2-(bromofenil)-4-
clorometiloxazol 5-substituido representado
por la siguiente fórmula estructural:

10



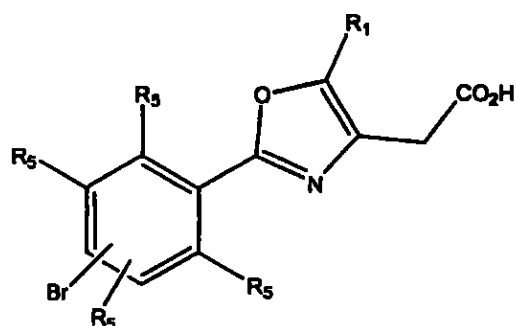
- c) tratar el 2-(bromofenil)-4-clorometiloxazol
5-substituido con una sal cianuro y una sal
yoduro para formar 2-(bromofenil)-4-ciano-
metiloxazol 5-substituido, representado por
la siguiente fórmula estructural:

15

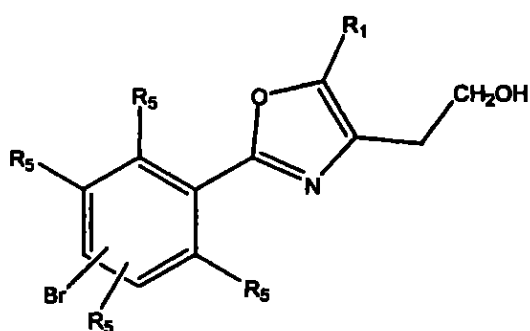


y

- d) 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:

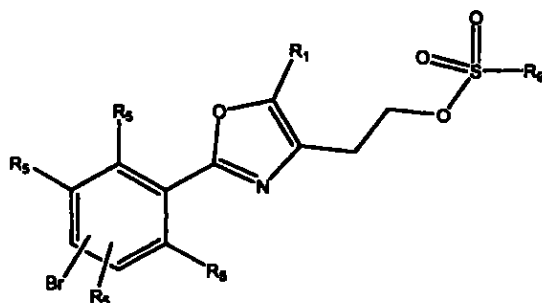


- 10 e) tratar el 2-(bromofenil)-4-carboximetiloxazol 5-substituido con un complejo de boro-tetrahidrofurano para formar un 2-(bromofenil)-4-(2-hidroxietil)oxazol 5-substituido representado por la siguiente fórmula estructural:
- 15



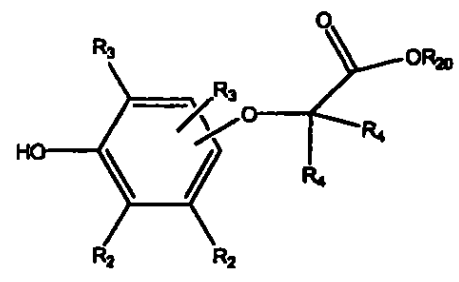
80. El método de la Reivindicación 79, que incluye las etapas de:

- 5 a) tratar el 2-(bromofenil)-4-(2-hidroxietil)-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:



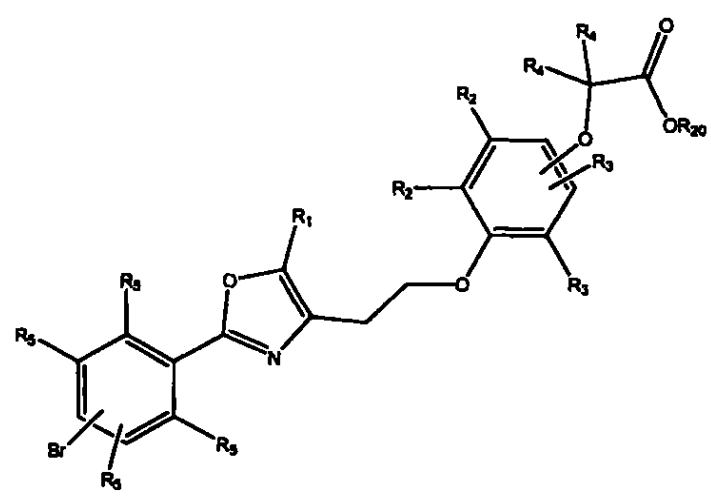
donde R9 es metilo o tolilo;

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



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

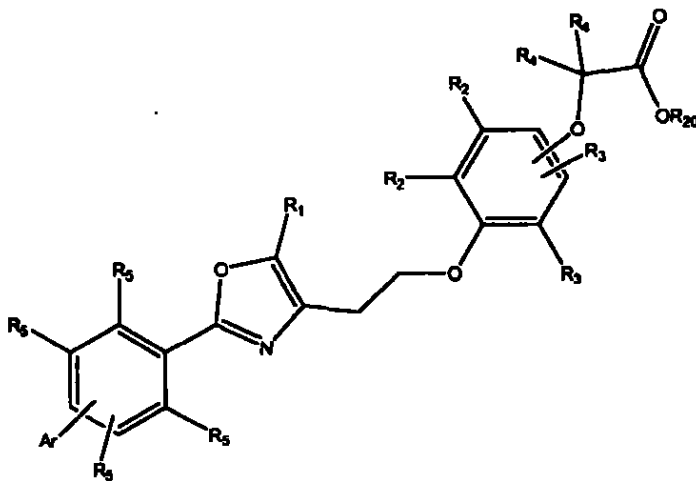
cada R₂ es independientemente H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo, un cicloalquilo o, junto con el fenilo al que están unidos, forman naftilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo;
cada R₃ es independientemente H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo o un

cicloalquilo;

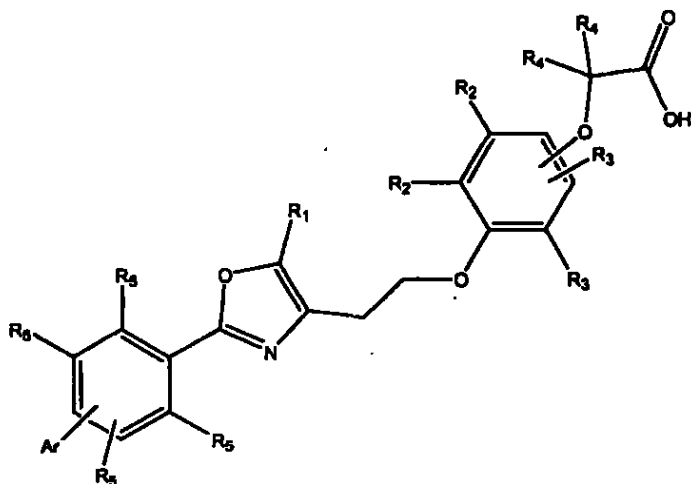
cada R_4 es independientemente H, un alquilo C1-C4, un arilo o bencilo, y

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:

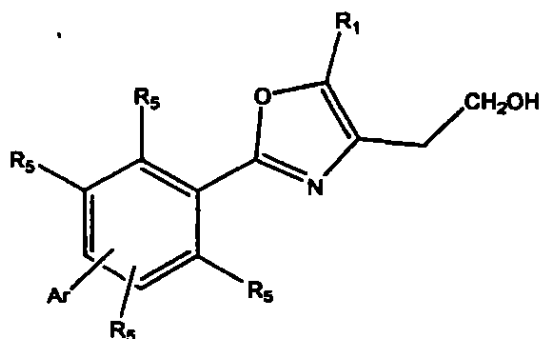


- 15 81. El método de la Reivindicación 80, que además incluye la etapa de tratar el éster del ácido 2-{3-[2-(2-arilfeniloxazol-5-substituido-4-il)etoxi]-2-fenoxi}etanoico con un hidróxido de metal alcalino para formar un ácido 2-{3-[2-(2-arilfeniloxazol-5-substituido-4-il)etoxi]-2-fenoxi}etanoico representado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



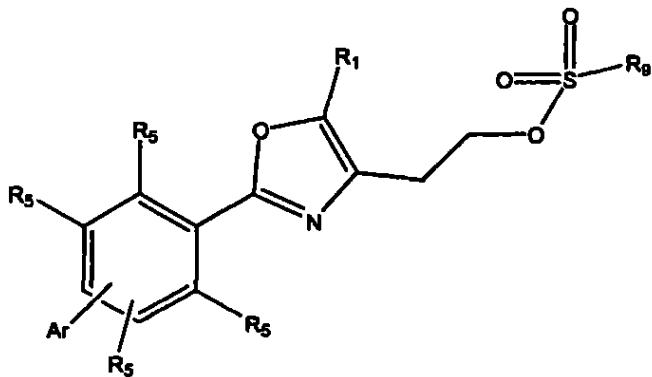
82. El método de la Reivindicación 79, que incluye las etapas de:

- 5 a) 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



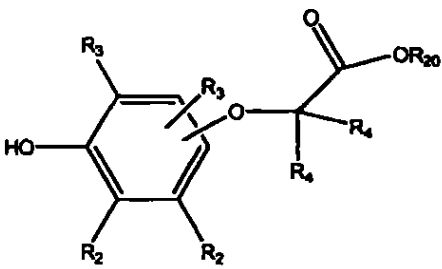
- 15 b) tratar el 2-(arilfenil)-4-(2-hidroxietil)oxazol 5-substituido con un haluro de sulfonilo en presencia de una base para formar un éster 2-(arilfeniloxazol-5-substituido-4-il)etilsulfonílico representado por la si-

guiente fórmula estructural:



5 c)

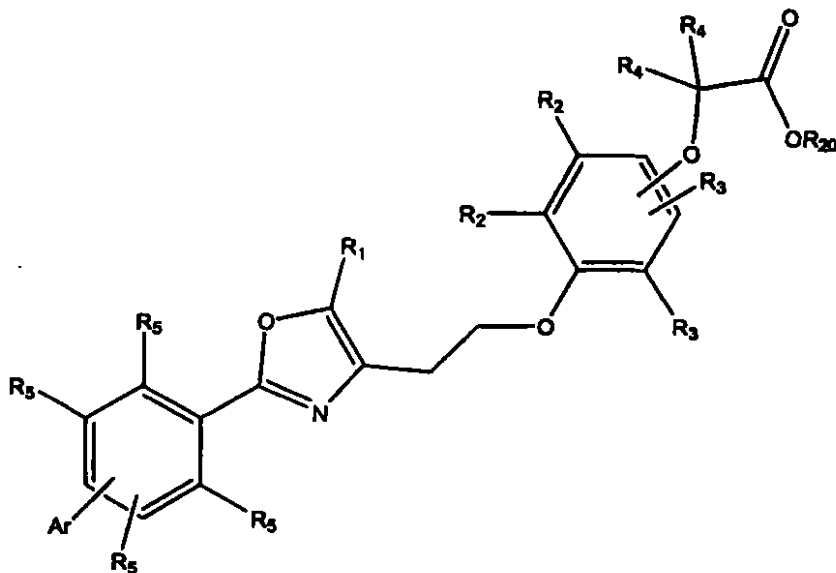
donde R₉ es metilo o toliilo;
hacer reaccionar el éster 2-(arilfeniloxazol-5-substituido-4-il)etilsulfonílico con un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



10

15

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:



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;

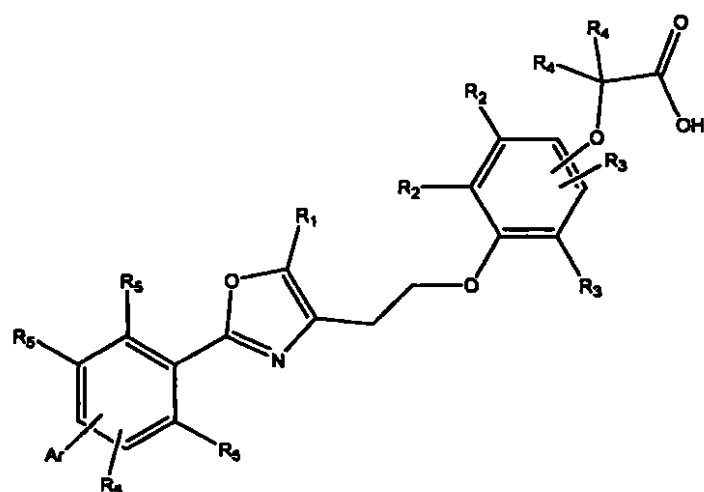
10 R_3 son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo o un cicloalquilo;

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:

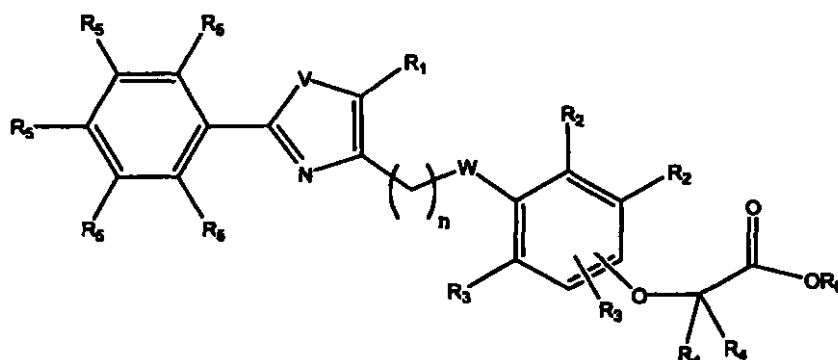
255



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

MODULADORES DE LOS RECEPTORES ACTIVADOS DEL
PROLIFERADOR DE PEROXISOMAS
RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

La presente invención se dirige a compuestos representados por la Fórmula Estructural I y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables y a métodos de preparación, métodos de utilización y composiciones farmacéuticas que tienen compuestos representados por la Fórmula Estructural I y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables:



I.

En la Fórmula Estructural I, 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. 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. R₄ son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C4, un arilo o benzoílo. 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. R₆ es H, un alquilo C1-C4 o un aminoalquilo.

Gráficos DSC
DSC/Lote H50-LBH-288

Ejemplo 1
Tamaño: 1,9560 mg
Método: amb a 325 a 5 C/min
Comentario: Lote H50-LBH-288

DSC

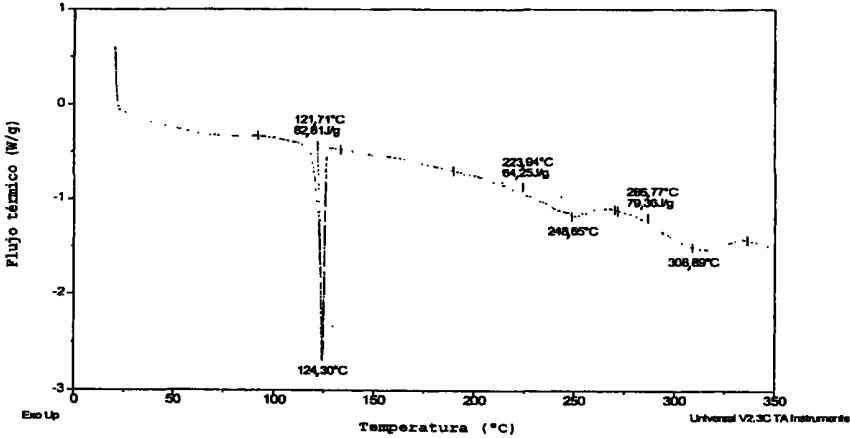


FIG. 1A

1/14

255

11/28

DSC/Lote ER2-YYR-01C

Ejemplo 1
Tamaño: 1,9350 mg
Método: amb a 325 a 5 C/min
Comentario: Lote ER2-YYR-01C

DSC

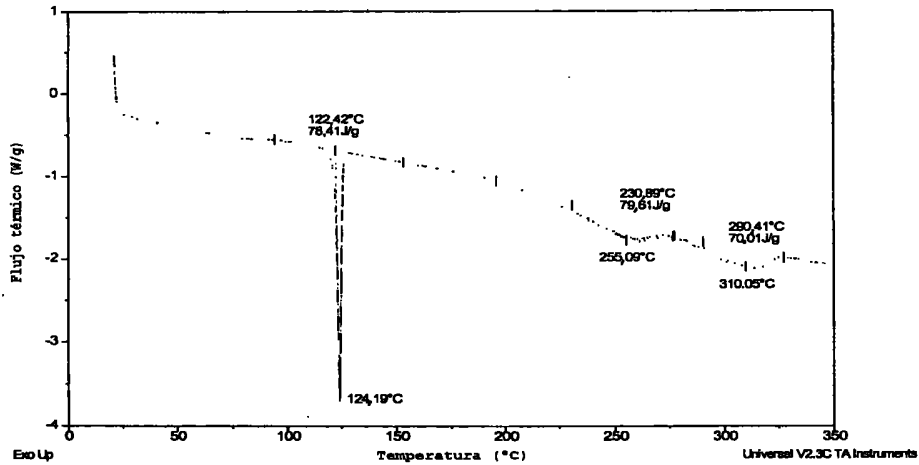


FIG. 1B

2/14

256

DSC/Lote Y87-LIF-170

Ejemplo 1

Tamaño: 2,1910 mg
Método: amb a 325 a 5 C/min
Comentario: Lote Y87-LIF-170ais

DSC

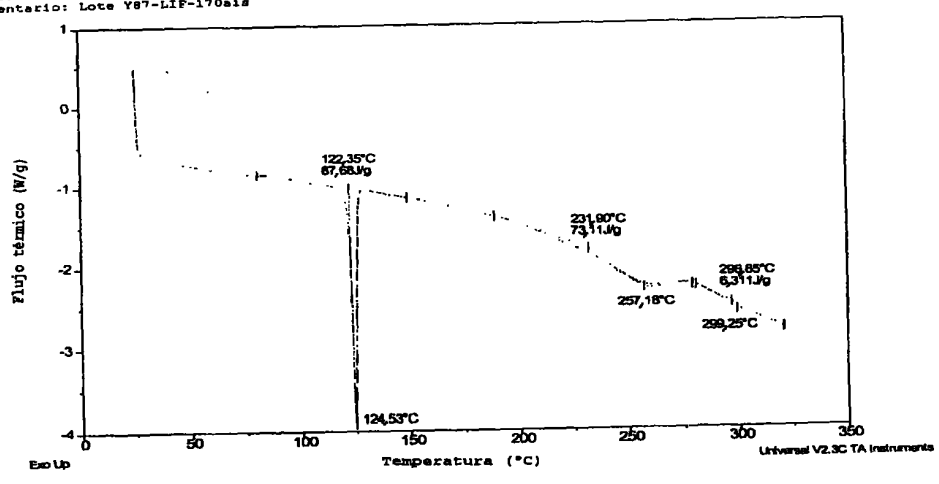


FIG. 1C

3/14

257

DSC/Lote Y87-LIF-185

Ejemplo 1
Muestra: 1,1796 mg
Método: end a 325 a 5 C/min
Comentario: Lote Y87-LIF-185

DSC

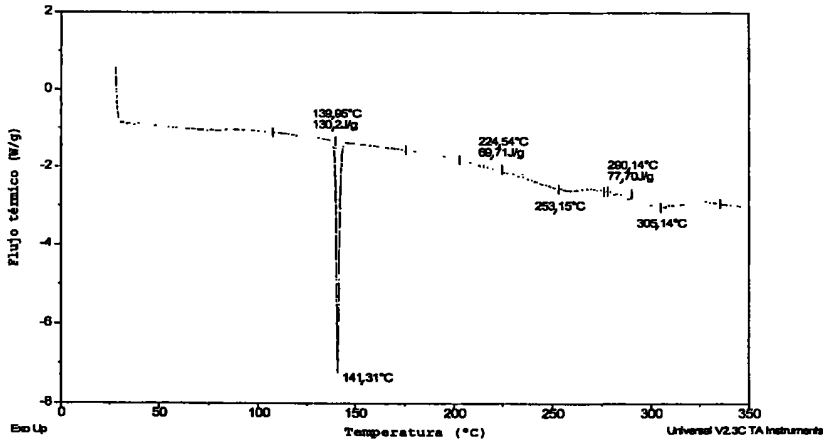


FIG. 1D

4/16

258

Handwritten marks and scribbles at the top left of the page.

DSC/Lote Y87-LIF-185-P90432-47
molido con aire
Ejemplo 1
Tamaño: 2,4490 mg
Método: asc a 325 a 5 C/min
Comentario: Lote Y87-LIF-185aimill10432-47

DSC

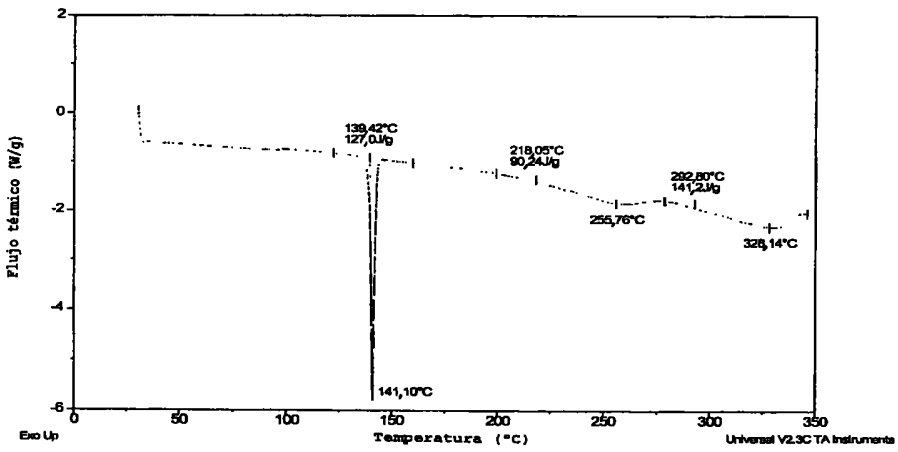


FIG. 1E

5/14

259

DSC/Lote Y87-LIF-188

Ejemplo 1
Tamaño: 2,7440 mg
Método: amb a 325 a 5 C/min
Comentario: Lote Y87-LIF-188

DSC

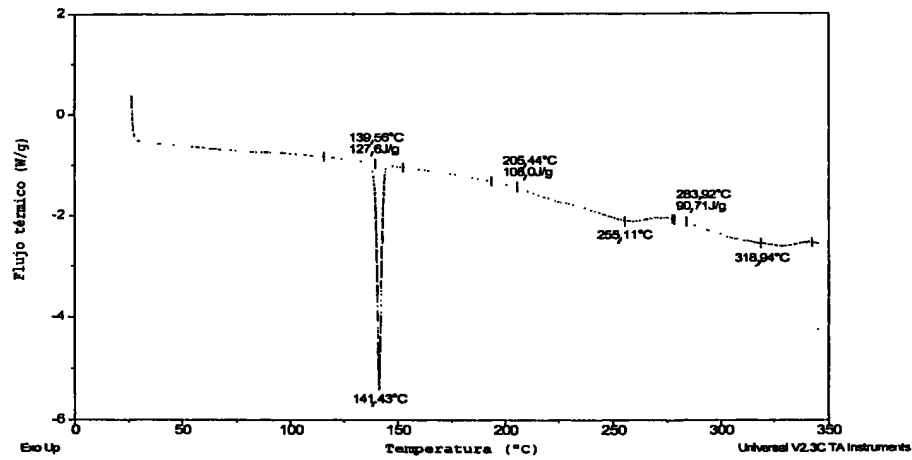


FIG. 1F

6/14

260

11

DSC/Lote Y87-LIF-188PS0432-74

Ejemplo 1
Tamaño: 3,4080 mg
Método: amb a 325 a 5 C/min
Comentario: Lote# Y87-LIF-188-PS0432-74

DSC

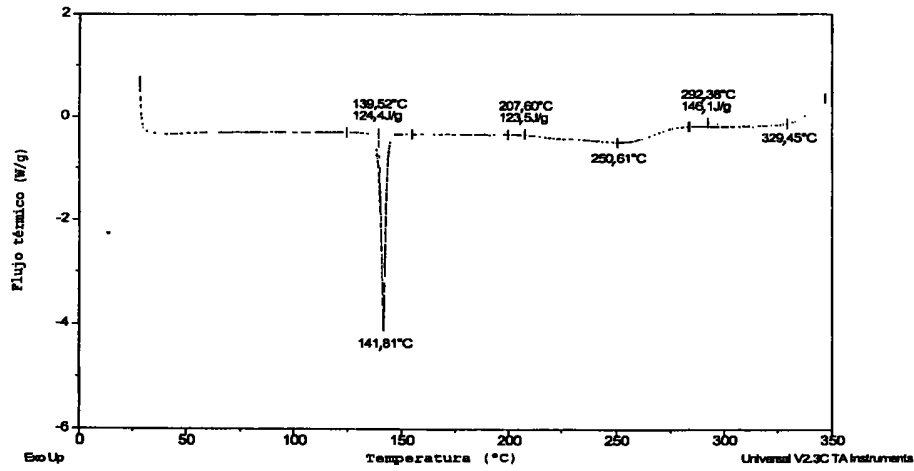


FIG. 1G

7/14

261

32

DSC/Lote T102EQ032

Ejemplo 1
Muestra: 2,3550 mg
Método: amo a 325 a 5 C/min
Comentario: Lote ER2-IYR-79A

DSC

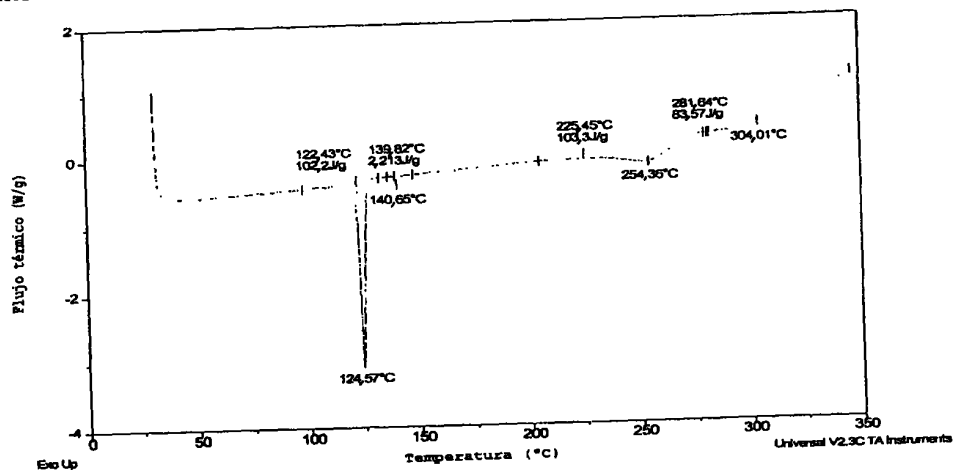


FIG. 1H

8/14

262

10/10/2006

DSC de sales sódicas del Ejemplo 1

DSC/Lote ER2-YYR-79A (sal sódica)

Ejemplo 1
Muestra: 2,4800 mg
Método: auto a 325 a 5 C/min
Comentario: Lote# ER2-YYR-79A

DSC

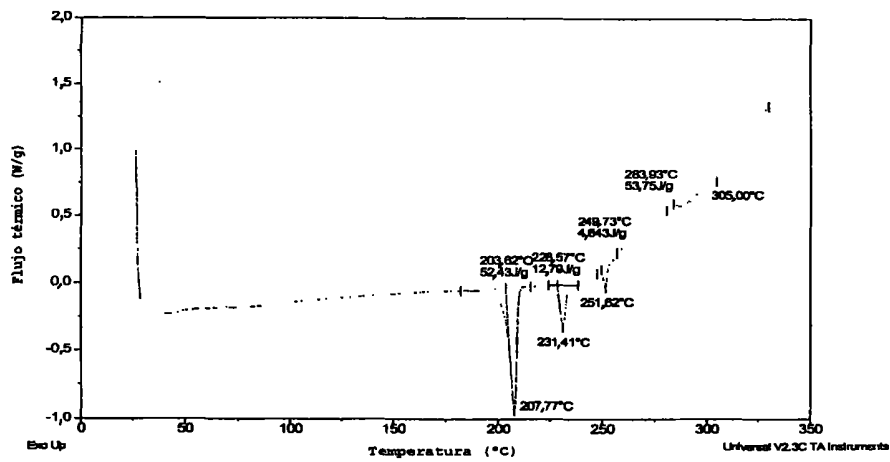


FIG. 11

9/14

263

Handwritten marks and scribbles at the top left of the page.

DSC/Lote T102EQ042a
Ejemplo 1
Tamaño: 1,7770 mg
Método: amb a 325 a 5 C/min
Comentario: T102EQ042a

DSC

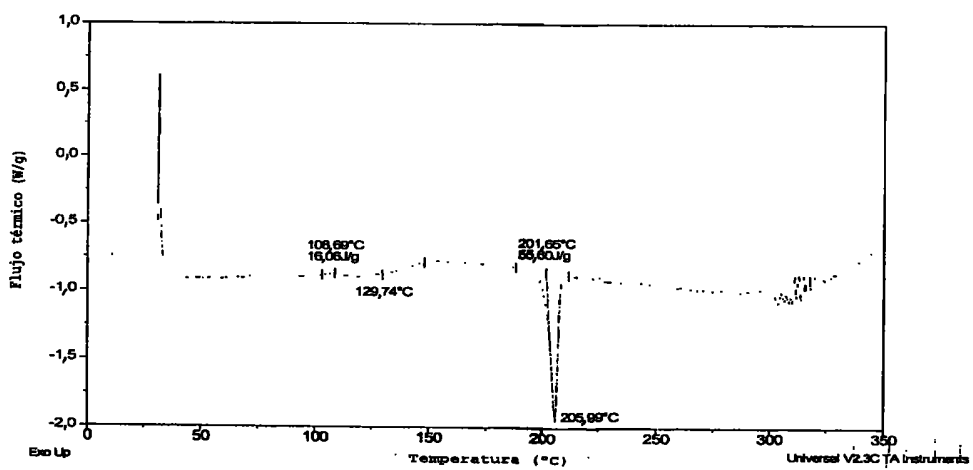


FIG. 1J

10/14

264

202

267

DSC/Lote ER2-YVR-110b

Ejemplo 1

Tamaño: 1,6730 mg

Método: emb a 325 x 5 C/min

Comentario: Lote ER2-YVR-110b

DSC

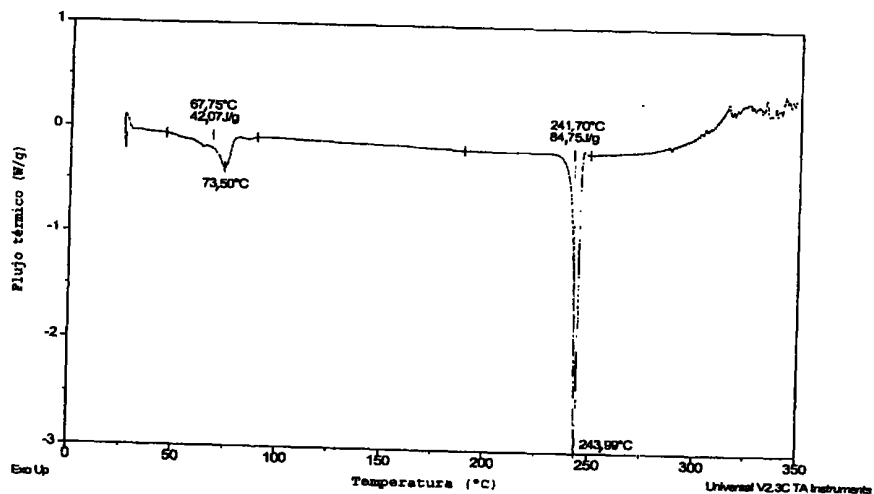


FIG. 1K

11/14

265

Handwritten marks and signature at the top left of the page.

DSC/Lote ER2-YVR-124

Ejemplo 1
Tamaño: 1,8140 mg
Método: amb a 325 a 5 C/min
Comentario: ER2-YVR-124

DSC

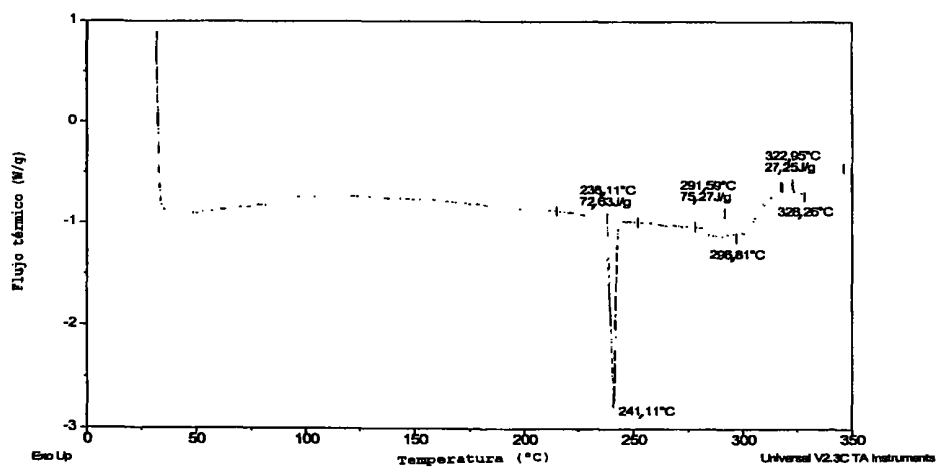


FIG. 1L

12/14

266

DSC/Lote ER2-YYR-130

Ejemplo 1
Tamaño: 1,4250 mg
Método: amb a 325 a 5 C/min
Comentario: ER2-YYR-130

DSC

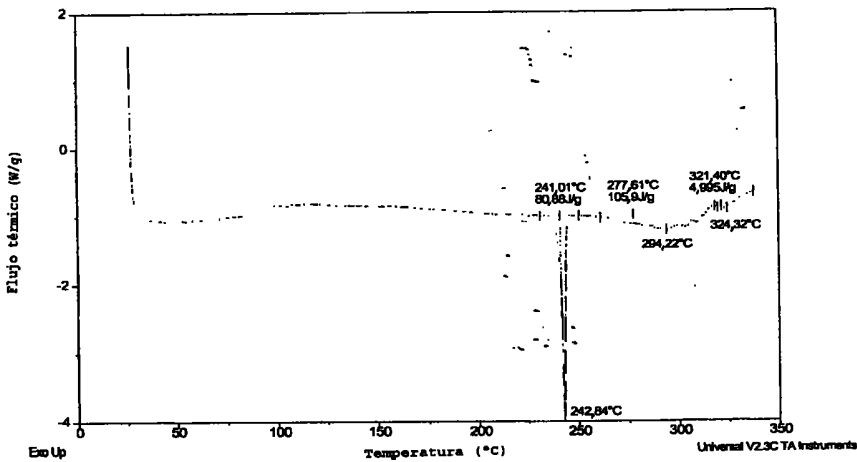


FIG. 1M

267

13/14

267

270

14/14

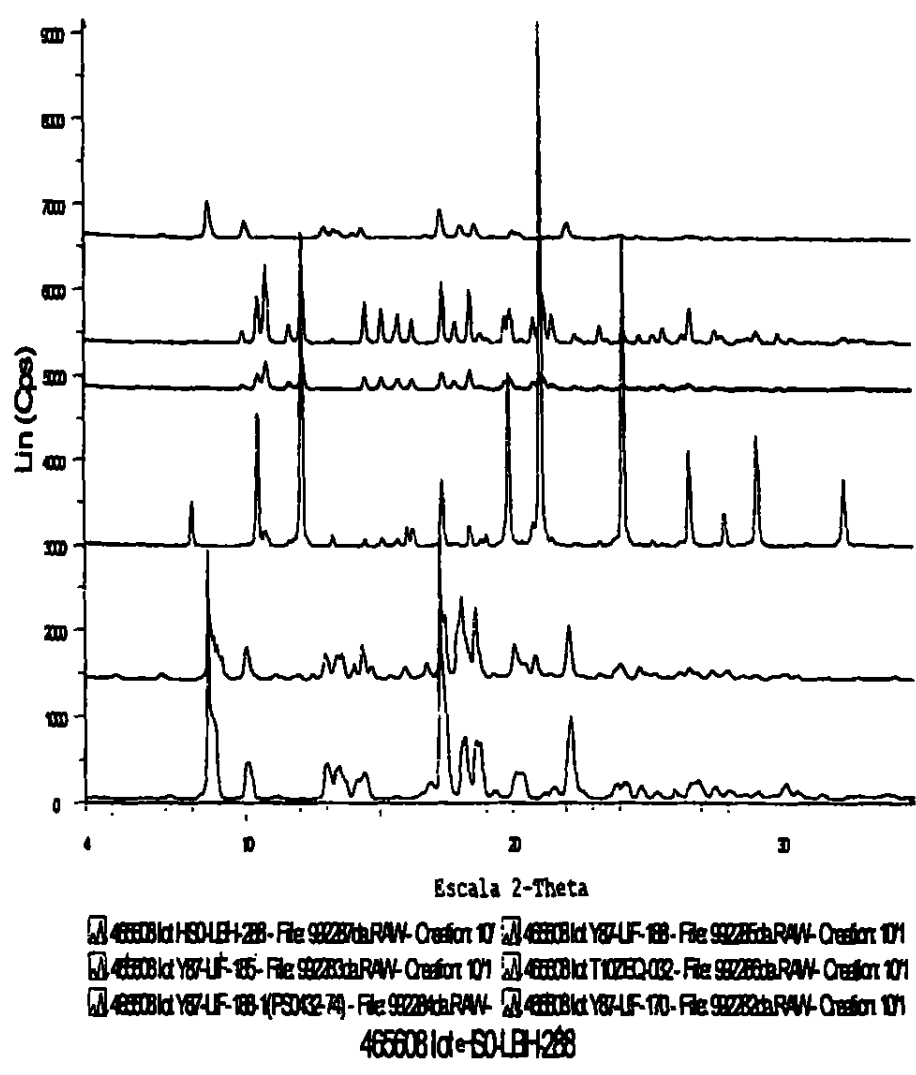


FIG. 2

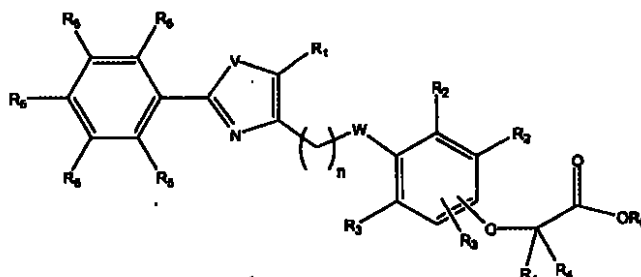
**EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION**

- (21) No.SOLICITUD: 00-63829 (51) INT.CL: A61K 31/41
- (22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 00-08-25 (71) SOLICITANTE: 1- ELI LILLY AND COMPANY
2- LIGAND PHARMACEUTICALS
INCORPORATED
- (30) PRIORIDAD: ESTADOUNIDENSE
- (31) No.DE SOLICITUD: USN: 60/151,162 (72) INVENTOR(ES): 1- Dawn A. BROOKS; Christopher J. RUD; Anthony J. SHIRER; Samuel J. DOMINIANI; Alan M. WAKSEWISKY; Lynn S. GOSSETT; Donald P. MATTHEWS; DAVID A BAY; 2- Robert J. ARDECKY; Pierre-Yves MICHELINS; John S. THOMAS.
- (32) FECHA DE PRESENTACIÓN: AGOSTO 27 de 1.999 (74) APODERADO: HUMBERTO RUBIO ORTIZ
- (33) PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

(54) TÍTULO: "MODULADORES DE LOS RECEPTORES ACTIVADOS DEL PROLIFERADOR DE PEROXISOMAS"

(57) RESUMEN:

Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



y sus sales 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;
- 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;
- 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.

272
274

Gráficos DSC
DSC/Lote 180-LM-210

Ejemplo 1
Temperatura de fusión
Poder calorífico a 1 lit. a 1 C/mil
Cuerpo de Lote 180-LM-210

DSC

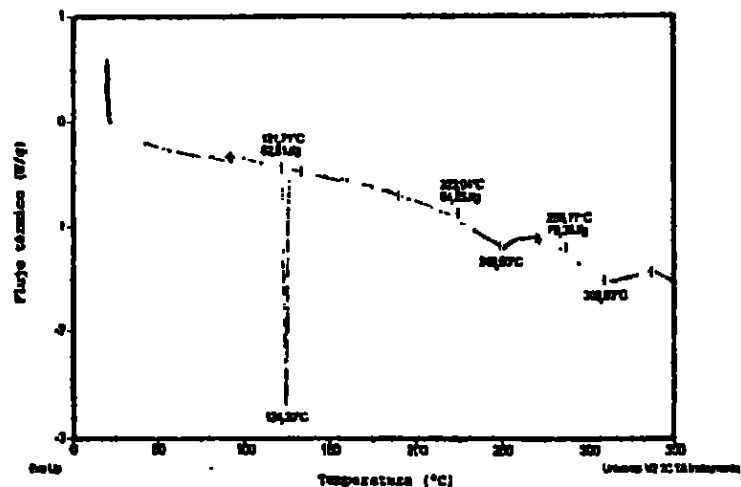


FIG. 1A

Gráficos DSC
DSC/Lote 180-LM-210

Ejemplo 1
Temperatura de fusión
Poder calorífico a 1 lit. a 1 C/mil
Cuerpo de Lote 180-LM-210

DSC

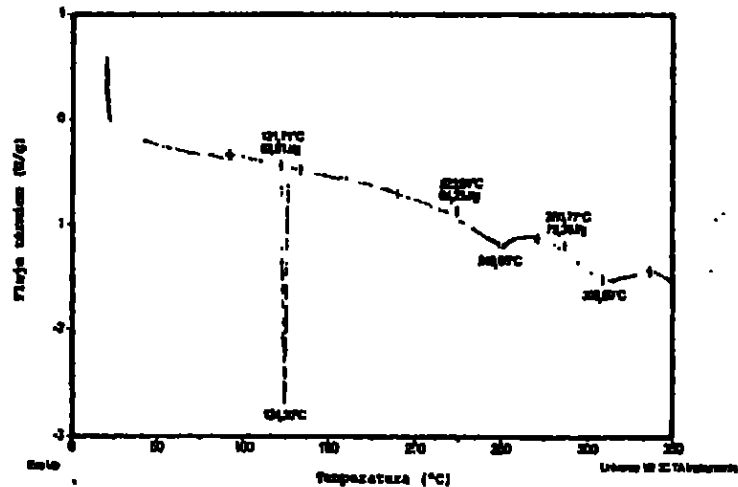


FIG. 1A

275
273



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 00063829 00000000 Folios: 274
Fecha (AMD): 2000-09-25 16:31:10
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante
- Nombre e identificación del Inventor
- Título o nombre de la Invención
- Descripción
- Reivindicaciones
- Resumen
- Comprobante de Pago

[]
[]
[]
[]
14212
1190.
112.

COMPLETA []

INCOMPLETA []

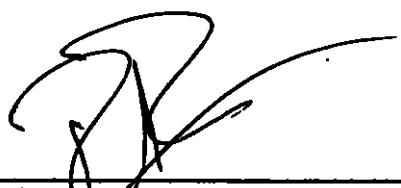
DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario
- Nombre e identificación del inventor o diseñador
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- Representación gráfica
- Comprobante de pago

[]
[]
[]
[]
[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-63829

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- | | | |
|--|--|--|
| SI ☐ | NO ☒ | NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI ☐ | NO ☒ | NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000) |
| SI ☒ | NO ☐ | EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París. |
| SI ☐ | NO ☒ | NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI ☐ | NO ☒ | NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI ☐ | NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Bogotá, D.C., 28 de Agosto del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

277
275

1^o EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00-63829

Concepto Técnico no 1774 Clasificación Internacional de Patentes A61K31/41

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | |
|--|--|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| * SI ☐ NO ☒ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Bogotá, D.C., Nov 10/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

278
276

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO Nº 1774

EXPEDIENTE Nº 0-63829

IPC A61K 31/41

Debe tenerse en cuenta que el título debe definir en forma breve y precisa el objeto de la invención. Por este motivo, es necesario que el título de la solicitud se modifique de forma tal que en el se haga referencia a la estructura o nombre químico de los compuestos de la invención, ya que de la forma en la cual se encuentra es muy general y no cumple con su objeto de ubicar al lector en el campo tecnológico de la invención.

Revisar y corregir los sustituyentes establecidos para R⁴, ya que en el capítulo reivindicatorio (reivindicaciones 1, 19, 37, 47, 56, 66, 77 y 78) se indica el sustituyente "bencilo" y en el capítulo descriptivo (folio 6) y el resumen (folio 256) aparece "benzoílo". Esto se presta a confusión ya que los sustituyentes son diferente.

Debe tenerse en cuenta que cuando en el capítulo reivindicatorio se establece que determinado compuesto está substituido, debe especificarse claramente los sustituyentes que pueden utilizarse. Por ejemplo, cuando en la reivindicación 1 se establece "arilo substituido", esto con el fin de poder precisar y delimitar el alcance de la invención.

La reivindicaciones 18 y 36 deben presentarse como reivindicaciones dependientes de una reivindicación principal y no como reivindicaciones independientes. Esto con el fin de que pueda observarse claramente la unidad de invención entre las reivindicaciones.

Debe tenerse en cuenta que el uso como tal no es patentable en Colombia. Por este motivo, la reivindicación 78 debe modificarse de forma tal que no se reivindique el uso de un compuesto de la invención, sino el compuesto como tal.

La reivindicación 79 y todas sus reivindicaciones dependientes (reivindicaciones 80 a 83), no conservan el requisito de unidad de invención con el resto del capítulo reivindicatorio; ya que en dichas reivindicaciones se desea proteger un método de preparación de un 2-(bromofenil)-4-(2-hidroxietil)oxazol 5-substituido que corresponde a una estructura determinada. Pero dicho compuesto no corresponde a los compuestos de la invención. Lo que si conservaría dicho requisito sería el método de preparación de los compuestos de la invención.

Debe tenerse en cuenta que en el capítulo reivindicatorio no debe hacerse referencia al capítulo descriptivo. Por este motivo, es necesario que en la reivindicación 84 se especifique claramente cada uno de los métodos de preparación a los cuales se hace referencia.

279
277

Al corregir las reivindicaciones, debe anexarse un nuevo capítulo reivindicatorio.

Al corregir el título, debe anexarse nuevo extracto para publicación, nueva tarjeta para el archivo temático y nueva tarjeta para el archivo de propietario.

Si se corrige la reivindicación 1, debe corregirse el resumen que aparece en el extracto para publicación y en la tarjeta para el archivo temático.

✦ Debe tenerse en cuenta que la figura característica en esta solicitud, corresponde a la estructura de fórmula I. Por este motivo, debe adjuntarse esta en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

Bogotá D.C, 10 de noviembre de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-63829

AUTO 3039

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiéruese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los

16 NOV. 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 20 NOV 2000, notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ____ NO ____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022

279

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 00-63829

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION** FUE PUBLICADO EN
LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 520, DE FECHA 27 DE **SEPTIEMBRE DE 2002**, EL
TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY EXPIRA EL 26 DE **DICIEMBRE DE 2002**.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO _____