PETITORIO

Industria y [illegible]cio
SUPERINTENDENCIA

03 099665 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03099665 00000000
Fecha (AMD): 2003-11-11 16:29:24 Folios: 302
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)	Nombre: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** Dirección: 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Suiza. Nacionalidad o Domicilio: Basle, Suiza. Lugar de Constitución: Suiza. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
(3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **JOSE ANTONIO LLOREDA** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5°, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 17.159.681 TP 10.784
(4) INVENTOR(ES) (72)	Nombre: BINGGELI, Alfred; BOEHRINGER, Markus; GRETHER, Uwe; HILPERT, Hans; MAERKI, Hans-Peter; MEYER, Markus; MOHR, Peter y RICKLIN, Fabienne. Dirección: 50 Im Kugelfang, CH-4102 Binningen; 4 Dachsweg, CH-4313 Moehlin; Hugenmattweg 10b, 79541 Loerrach; Fasanenstrasse 12, CH-4153 Reinach; Seltisbergerstrasse 75, CH-4059 Basle; Maurenweg 6, 79395 Neuenburg; Bekenstrasse 26, CH-4054 Basle y 6, impasse des Cerisiers, F-68490 Hombourg. Nacionalidad o Domicilio: Suiza, Alemania y Francia.	

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/04962 Fecha: 06/05/02

Publicación Internacional No. WO 02/092084 A1 Fecha: 21/11/02

(6) Título (54) **"DERIVADOS DE ACIDO CARBOXILICO OXAZOL SUSTITUIDOS PARA USO COMO ACTIVADORES DE PPAR-ALFA Y -GAMA EN EL TRATAMIENTO DE DIABETES"**

(7) Clasificación Internacional (51) **A61K 31/421**

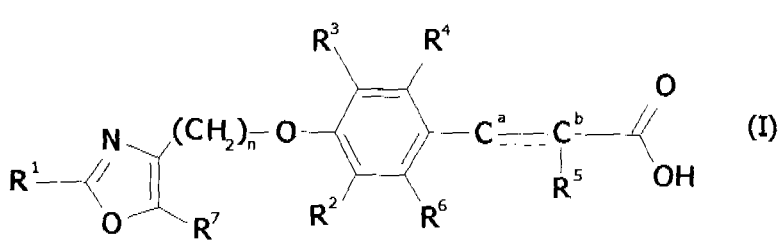
(8) Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	EP	15/05/01	01111745.4

(9) Comprobante de Pago No. 03-75,417 **Fecha:** Octubre 16 de 2003

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Prelimi (IPEA).
- [x] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extran[redacted] por mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, capít reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y an explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



(12) Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Bta. T.P. 10.784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 03099665 00000000 Folios: 302

Fecha (AMD): 2003-11-11 16:29:24

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 890211609 C

RECIBO OFICIAL DE CAJA : AT TRASC

FECHA : OCTUBRE 16 DE 2003

CAJA CONSIGNACION 65216

BENEFICIARIO	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	NO. PAGO	FECHA PAG	VR. PAGO
ALCANCIA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00110-1	7030470	15/10/2003	1,127,000.00

AREA CONCEPTO 65216

CONC. BENEFICIADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-01 SOLICITUDES	TRAMITES DEL DEL PATENTE DE IN	850,000.00
	TOTAL :	850,000.00

SON: OCHOCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

SECCION DE CAJA ANEXADO AL EXPEDIENTE No.

3

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **JOSE ANTONIO LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **ANGELA MARIA RESTREPO** y/o **ALICIA LLOREDA** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. No. 10.784
Código 231

TRADUCCION OFICIAL NO. 075-2001

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Legalizaciones de un poder otorgado por F. Hoffmann-La Roche AG., con Certificación Notarial, escritos simultáneamente en inglés y en español.

El poder se encuentra firmado por Dr. H. -F. Czekay y Dr. W. Spoden, como Administrador Asistente y Mandatario, respectivamente, de dicha Compañía.

El Certificado notarial se encuentra firmado por Beat Burgin y tiene el siguiente sello:
BEAT BURGIN * NOTARIUS BASILIENSIS
No. Prot. Nota. 50/2001

A continuación Apostilla de la Convención de la Haya de 5 de Octubre de 1961 expedida en Alemán, en relación con la firma del señor Beat Burgin, de fecha 7 de Marzo de 2001, firmado por Heidi Fischer.

Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo del Traductor para su confrontación, a la cual me remito.

Bogotá, D.C. 17 de Abril de 2001

ANGELA A. PULECIO MAYORGA
Traductor é I... Oficial
Resol. No. 0177 del/97 MinJusticia

TRADUCCION OFICIAL No. 8307

Se trata de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

---

Traducción de las legalizaciones en alemán que se encuentran a continuación de un documento escrito en inglés, por el cual la firma F. Hoffmann-La Roche AG, domiciliada en Basilea, Suiza, otorga poder a los Drs. JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogota, Colombia. Dado y firmado por los Drs. H.F. Czekay y W. Spoden, el 28 de febrero 2001. Sigue autenticación en inglés de dichas firmas por el notario de Basilea, B. Bürgin, el 2 de marzo 2001.

APOSTILLA

(Convención de La Haya)

1. País: Sujza
   Este documento público
2. Ha sido firmado por el Lic. iur. B. Bürgin
3. Actuando en calidad de notario público
4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea) 6. el 7 de marzo 2001
7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt
8. bajo el No 2.129/ 3.585
9. Sello — 10. Firma

Cancillería de Estado — Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea) — Heidi Fischer

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 24 de abril 2001.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No 939 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

423808

COYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 APR 26 P 1:08

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Los abajo firmados,
F.Hoffmann-La Roche AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza,

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6°., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses, y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE

The undersigned,
F.Hoffmann-La Roche AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland,

of 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to file amendments, oppositions and appeals, to pay all instalments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss
Condado de

A los días del mes de de 20 compareció personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son la persona descrita y firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of (ss
County of

On this day of , 20 , personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county,

to me known to be the person described in and who executed the foregoing document, and who duly acknowledged to me that executed same for the uses and purposes therein expressed.

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss
Condado de
A los días del mes de de 20 compareció personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son la persona descrita y firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of (ss
County of
On this day of , 20 , personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county,

to me known to be the person described in and who executed the foregoing document, and who duly acknowledged to me that executed same for the uses and purposes therein expressed.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
~~Estados Unidos de América~~
Ciudad Basilea (ss
~~Condado~~ de
Hoy 2 de Marzo de 2001 comparecieron Dr. H.-F. Czekay y Dr. W. Spoden, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que ~~es~~son Asistentes de Gerencia de F.Hoffmann-La Roche AG la compañía nombrada en el documento, que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes ~~del Estado~~ de Suiza, ~~Estados Unidos de América~~, domiciliada en la ciudad de Basilea, ~~Condado de~~, ~~Estado de~~ Suiza, ~~Estados Unidos de América~~ y legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está a autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, Ciudad de, ~~Estado de~~ Basilea con fecha Jun. 15/89, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que lo hacho sobre que ella versa son ciertos y verdaderos. En fe de lo cual da fe.

Not. Prot. Nr. 50/2001

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

~~United States of America~~ Switzerland
State of Basle- (ss
County of City
On this 2nd day of March, 2001, personally came Dr. H.-F. Czekay and Dr. W. Spoden to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that ~~he~~ they are Assistant Manager and Holder of Prodauration of F.Hoffmann-La Roche AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of Switzerland, ~~United States of America~~, domiciled at the City of Basel, Switzerland, ~~County of~~, ~~State of~~ ~~United States of America~~, and legally constituted for a period of tenure not yet expired; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Switzerland, City, ~~State of~~ Basle, under date of 15th day of June 1989, and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO
ABOGADOS
CALLE 72 No. 5-83 - 5o. PISO
APARTADO AEREO 12304
TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704
BOGOTA - COLOMBIA S.A.

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

SOLICITUD DE PATENTE PCT
SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/EP02/04962

ARTE FINAL (1)

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 20903	**PARA FUTURAS ACCIONES** ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP 02/04962	Fecha de registro internacional *(día/mes/año)* 06/05/2002	Fecha de Prioridad (Primera) *(día/mes/año)* 15/05/2001
Solicitante **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 5 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. **Bases del reporte**

a. Respecto al **lenguaje**, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de **ácido nucleótido y/o amino revelado** en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☒ **Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse** (Ver Casilla I).

3. ☐ **Falta unidad de invención** (ver Casilla II).

4. Respecto al **título**,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

DERIVADOS DE ACIDO CARBOXILICO OXAZOL SUSTITUIDOS PARA USO COMO ACTIVADORES DE PPAR-ALFA Y -GAMA EN EL TRATAMIENTO DE DIABETES

5. Respecto al **resumen**,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los **dibujos** que se publicará con el resumen es la Figura No. ———

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☒ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/EP 02/04962

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
Aunque las reivindicaciones 21, 22, 24 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido realizada y basada sobre los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 25
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
ver INFORMACION ADICIONAL hoja PCT/ISA/210

3. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

CONTINUACION DE INFORMACION ADICIONAL PCT/ISA/210

Continuación de la Casilla I.2

Reivindicaciones Nos.: 25

La reivindicación 25 no cumple con el Artículo 6 de PCT. Si la materia objeto a ser protegida por esta reivindicación es aquella definida en las reivindicaciones previas, entonces ésta es redundante. Si además, se intenta proteger materia objeto no definida, entonces ésta carece de claridad dado que su alcance no puede ser determinado.

Se llama la atención del solicitante al hecho de que las reivindicaciones, o parte de las reivindicaciones, que se relacionan con invenciones respecto de las cuales no se ha establecido reporte de búsqueda internacional, no necesitan ser objeto de un examen preliminar internacional (Regla 66.1(e) PCT). El solicitante es advertido de que la política de la EPO cuando actúa como Autoridad de Examen Preliminar Internacional normalmente no lleva a cabo un examen preliminar internacional sobre materia que no ha sido buscada. Sin considerar si las reivindicaciones son o no modificadas después de la recepción del reporte de búsqueda o durante cualquier procedimiento del Capítulo II.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/04962

12

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO
IPC 7 A61K31/421 A61K31/422 A61P3/10 C07D263/22 C07D413/12

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Internacional, WPI Dato, PAJ, BEILSTEIN Dato, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P,A	WO 02 16331 A (BROOKS DAWN ALISA; GODFREY ALEXANDER GLENN (US); RITO CHRISTOPHER) 28 de Febrero de 2002 (2002-02-28) reivindicaciones ---	1-24
Y	WO 00 08002 A (GLAXO GROUP LTD; COLLINS JON LOREN (US); OPLINGER JEFFREY ALAN (US) 17 de Febrero de 2000 (2000-02-17) reivindicaciones --- -/---	1-4, 6-24

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

° Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
3 de Septiembre de 2002	20/09/2002

Nombre y dirección de correo de la ISA	Funcionario autorizado
European Patent Office, P. B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Johnson, C

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/04962

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	MALAMAS, M.S. Y COL.: "Actividad antihiperglicémica de nuevos 1,2,4-oxadiazolidin-3,5-dionas" EUR. J. MED. CHEM., vol. 36, No. 1, 2001, páginas 31-42, XP002211978 *Tabla I, ejemplos 23, 24, 29, 30; p. 35, última palabra de la columna LH a línea 4 de la columna RH* ---	1-4, 6-24
A	HULIN B Y COL: "LA FAMILIA GLITAZONA DE AGENTES ANTIDIABETICOS" CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, SCHIPHOL, NL, vol. 2, 1996, páginas 85-102, XP000940783 ISSN: 1381-6128 *p. 93, "No-tiazolidindionas", compuesto 85; p. 95, "Acidos Carboxílicos"* -----	1-24

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/04962

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO 0216331 A	28-02-2002	AU	8465901	A	04-03-2002
		WO	0216331	A1	28-02-2002
WO 0008002 A	17-02-2000	AU	5731099	A	28-02-2000
		BR	9912866	A	30-10-2001
		CN	1321152	T	07-11-2001
		CZ	20010490	A3	15-08-2001
		EE	200100074	A	17-06-2002
		WO	0008002	A1	17-02-2000
		EP	1102757	A1	30-05-2001
		HR	20010095	A1	28-02-2002
		JP	2002522426	T	23-07-2002
		NO	20010628	A	06-04-2001
		PL	345882	A1	14-01-2002
		SK	1962001	A3	06-11-2001
		TR	200100372	T2	21-09-2001

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.
Case 20903		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/EP 02/04962	06/05/2002	15/05/2001

Applicant

F.HOFFMANN-LA ROCHE AG

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

[ ] the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing :

[ ] contained in the international application in written form.

[ ] filed together with the international application in computer readable form.

[ ] furnished subsequently to this Authority in written form.

[ ] furnished subsequently to this Authority in computer readble form.

[ ] the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

[ ] the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. [X] **Certain claims were found unsearchable** (See Box I).

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box II).

4. With regard to the **title**,

[ ] the text is approved as submitted by the applicant.

[X] the text has been established by this Authority to read as follows:

CARBOXYLIC ACID SUBSTITUTED OXAZOLE DERIVATIVES FOR USE AS PPAR-ALPHA AND -GAMMA ACTIVATORS IN THE TREATMENT OF DIABETES

5. With regard to the **abstract**,

[X] the text is approved as submitted by the applicant.

[ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No.

[ ] as suggested by the applicant.

[ ] because the applicant failed to suggest a figure.

[ ] because this figure better characterizes the invention.

[X] None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/04962

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

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

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 21,22,24 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [X] Claims Nos.: 25
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

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

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

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

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

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

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 25

Claim 25 does not comply Article 6 PCT. If the subject matter to be covered by this claim is that defined in the previous claims, then it is redundant. If further, undefined subject matter is intended to be covered, then it lacks clarity as its scope cannot be determined.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/04962

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/421 A61K31/422 A61P3/10 C07D263/22 C07D413/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 02 16331 A (BROOKS DAWN ALISA ;GODFREY ALEXANDER GLENN (US); RITO CHRISTOPHER) 28 February 2002 (2002-02-28) claims	1-24
Y	WO 00 08002 A (GLAXO GROUP LTD ;COLLINS JON LOREN (US); OPLINGER JEFFREY ALAN (US)) 17 February 2000 (2000-02-17) claims	1-4,6-24

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
3 September 2002	20/09/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Johnson, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/04962

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MALAMAS, M.S. ET AL.: "Antihyperglycemic activity of new 1,2,4-oxadiazolidine-3,5-diones." EUR. J. MED. CHEM., vol. 36, no. 1, 2001, pages 31-42, XP002211978 * Table I, examples 23,24,29,30; p. 35, last word of LH column to line 4 of RH column *	1-4,6-24
A	HULIN B ET AL: "THE GLITAZONE FAMILY OF ANTIDIABETIC AGENTS" CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, SCHIPHOL, NL, vol. 2, 1996, pages 85-102, XP000940783 ISSN: 1381-6128 * p. 93, "Non-Thiazolidinediones", compound 85; p. 95, "Carboxylic Acids" *	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/04962

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0216331 A	28-02-2002	AU 8465901 A	04-03-2002
		WO 0216331 A1	28-02-2002
WO 0008002 A	17-02-2000	AU 5731099 A	28-02-2000
		BR 9912866 A	30-10-2001
		CN 1321152 T	07-11-2001
		CZ 20010490 A3	15-08-2001
		EE 200100074 A	17-06-2002
		WO 0008002 A1	17-02-2000
		EP 1102757 A1	30-05-2001
		HR 20010095 A1	28-02-2002
		JP 2002522426 T	23-07-2002
		NO 20010628 A	06-04-2001
		PL 345882 A1	14-01-2002
		SK 1962001 A3	06-11-2001
		TR 200100372 T2	21-09-2001

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
21 de Noviembre de 2002 (21.11.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 02/092084 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: A61K 31/421, 31/422, A61P 3/10, C07D 263/22, 413/12

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP02/04962

(22) Fecha de Registro Internacional: Mayo 6 de 2002 (06.05.2002)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
01111745.4 Mayo 15 de 2001 (15.05.2001) EP

(71) Solicitante: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH]; 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

(72) Inventores: **BINGGELI, Alfred;** 50 Im Kugelfang, CH-4102 Binningen (CH). **BOEHRINGER, Markus;** 4 Dachsweg, CH-4313 Moehlin (CH). **GRETHER, Uwe;** Hugenmattweg 10b, 79541 Loerrach (DE). **HILPERT, Hans;** Fasanenstrasse 12, CH-4153 Reinach (CH). **MAERKI, Hans-Peter;** Seltisbergerstrasse 75, CH-4059 Basle (CH). **MEYER, Markus;** Maurenweg 6, 79395 Neuenburg (DE). **MOHR, Peter;** Bekenstrasse 26, CH-4054 Basle (CH). **RICKLIN, Fabienne;** 6, impasse des Cerisiers, F-68490 Hombourg (FR).

(74) Agente: **WITTE, Hubert;** 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

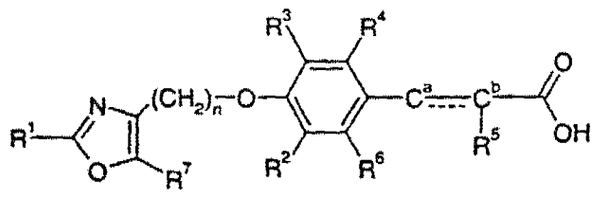
Publicado:

— *con reporte de búsqueda internacional*

— *antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones*

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE ACIDO CARBOXILICO OXAZOL SUSTITUIDOS PARA USO COMO ACTIVADORES DE PPAR-ALFA Y -GAMA EN EL TRATAMIENTO DE DIABETES



(I)

(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde R^1 a R^7 son como se ha definido en la descripción y las reivindicaciones, y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos. Los compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades tales como diabetes.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
21 November 2002 (21.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/092084 A1

(51) International Patent Classification[7]: A61K 31/421, 31/422, A61P 3/10, C07D 263/22, 413/12

(21) International Application Number: PCT/EP02/04962

(22) International Filing Date: 6 May 2002 (06.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
01111745.4 15 May 2001 (15.05.2001) EP

(71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

(72) Inventors: BINGGELI, Alfred; 50 Im Kugelfang, CH-4102 Binningen (CH). BOEHRINGER, Markus; 4 Dachsweg, CH-4313 Moehlin (CH). GRETHER, Uwe; Hugenmattweg 10b, 79541 Loerrach (DE). HILPERT, Hans; Fasanenstrasse 12, CH-4153 Reinach (CH). MAERKI, Hans-Peter; Seltisbergerstrasse 75, CH-4059 Basle (CH). MEYER, Markus; Maurenweg 6, 79395 Neuenburg (DE). MOHR, Peter; Bekenstrasse 26, CH-4054 Basle (CH). RICKLIN, Fabienne; 6, impasse des Cerisiers, F-68490 Hombourg (FR).

(74) Agent: WITTE, Hubert; 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

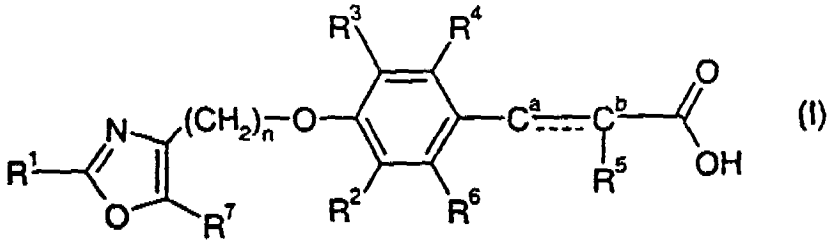
(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CARBOXYLIC ACID SUBSTITUTED OXAZOLE DERIVATIVES FOR USE AS PPAR-ALPHA AND -GAMMA ACTIVATORS IN THE TREATMENT OF DIABETES



(I)

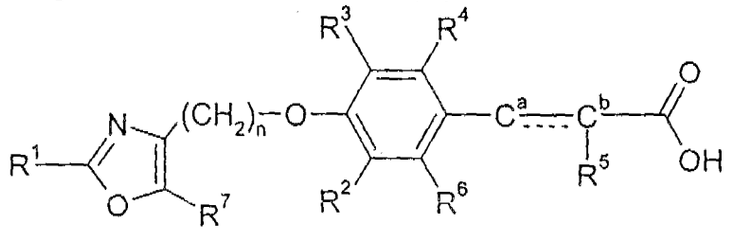
(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I) wherein R^1 to R^7 are as defined in the description and claims, and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof. The compounds are useful for the treatment of diseases such as diabetes.

WO 02/092084 A1

CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE INTERNACIONAL

Reivindicaciones

1. Compuestos de fórmula (I)



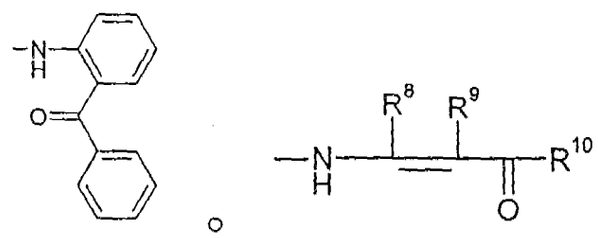
(I)

en donde

R^1 es arilo o heteroarilo;

R^2, R^3, R^4 y R^6 independientemente el uno del otro son hidrógeno, hidroxilo, alquenilo inferior, halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior, en donde al menos uno de R^2, R^3, R^4 y R^6 no es hidrógeno, o R^3 y R^4 están unidos el uno al otro para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos, y R^3 y R^4 juntos son -CH=CH-S-, -S-CH=CH-, -CH=CH-O-, -O-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, $-(CH_2)_{3-5}-$, $-O-(CH_2)_{2-3}-$ o $-(CH_2)_{2-3}-O-$ y, en donde R^2 y R^6 son como se ha definido antes;

R^5 es alcoxilo inferior, alqueniloxilo inferior,



;

R^7 es hidrógeno o alquilo inferior;

R^8 es hidrógeno o alquilo inferior;

R^9 es hidrógeno o alquilo inferior;

R^{10} es arilo;

n es 1, 2 o 3;

en donde el enlace entre el átomo de carbono C^a y el átomo de carbono C^b es un enlace de átomos de carbono doble o sencillo.;

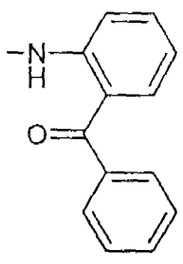
y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^2, R^3 y R^4 independientemente el uno del otro son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior, en donde al menos uno de R^2, R^3 y R^4 no es hidrógeno, o

R^3 y R^4 están unidos el uno al otro para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos, y R^3 y R^4 juntos son -CH=CH-S-, -S-CH=CH-, -CH=CH-O-, -O-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, -$(CH_2)_{3-5}$- y, en donde R^2 es como se ha definido antes;

R^5 es alcoxilo inferior o



;

R^6 es hidrógeno;

R^7 es metilo;

n es 2;

en donde el enlace entre el átomo de carbono C^a y el átomo de carbono C^b es un enlace simple carbono-carbono;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

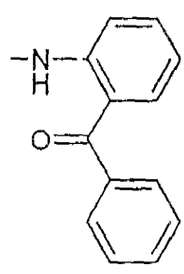
3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R^1 es fenilo o fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alcoxilo y trifluorometilo.

4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^2, R^3, R^4 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxilo inferior, en donde al menos uno de R^2, R^3, R^4 y R^6 no es hidrógeno,

o R^3 y R^4 están unidos el uno al otro para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos, y R^3 y R^4 juntos son -CH=CH-S-, -S-CH=CH-, -CH=CH-O-, -O-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, y, en donde R^2 y R^6 son como se ha definido antes.

5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^2 y R^6 son hidrógeno y R^3 y R^4 están unidos el uno al otro para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos, y R^3 y R^4 juntos son -CH=CH-S- o -S-CH=CH-.

6. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^5 es alcoxilo inferior o



7. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivin-

dicaciones 1 a 6, en donde R^5 es metoxilo, etoxi o propoxi.

8. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^7 es metilo.

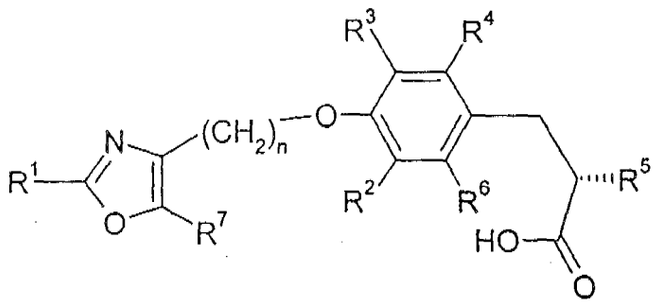
9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R^8 es metilo.

10. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^9 es hidrógeno.

11. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R^{10} es fenilo.

12. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde n es 2.

13. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizados por la fórmula (Ia)



(Ia)

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y n están definidos como en las reivindicaciones 1 a 12.

14. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 seleccionados de

ácido 2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico;

ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-2-propoxi-propiónico;

ácido (S)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-

il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}- propiónico;

ácido (S)-3-(4-{2-[2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-metoxi-propiónico;

ácido (S)-2-metoxi-3-(4-{3-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-propiónico;

ácido 2Z-etoxi-3-{2-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-acrílico;

ácido 2(S)-etoxi-3-{2-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico;

ácido 2Z-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzofuran-7-il}-acrílico;

ácido [rac]-2-[1-metil-3-oxo-3-fenil-(Z)-propenilamino]-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico;

ácido [rac]-3-{2-hidroxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metoxi-propiónico;

ácido [rac]-3-{3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(1-metil-3-oxo-3-fenil-(Z)-propenilamino)-propiónico;

ácido [rac]-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico;

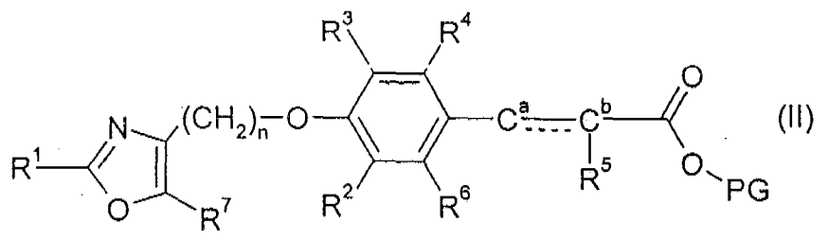
ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico;

ácido (2S)-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico; y

ácido (2S)-2-etoxi-3-{3-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el compuesto es ácido (S)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico.

16. Un proceso para la elaboración de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 que comprende la desprotección de un compuesto de acuerdo con la fórmula II



(II)

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y n son como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y PG es un grupo protector.

17. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 cuando se elabora mediante un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16.

18. Composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o adyuvante.

19. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para el uso de sustancias terapéuticamente activas.

20. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para el uso de sustancias terapéutica-

mente activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas por agonistas de PPARα y/o PPARγ.

21. Un método para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas por agonistas de PPARα y/o PPARγ, el cual comprende la administración de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 a un ser humano o un animal.

22. El uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas por agonistas de PPARα y/o PPARγ.

23. El uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas por agonistas de PPARα y/o PPARγ.

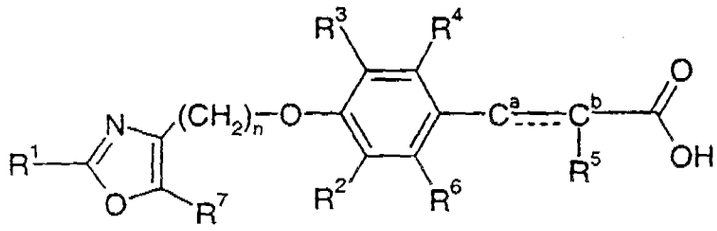
24. El uso y/o el método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23 en donde la enfermedad es diabetes, diabetes mellitus no-insulino dependiente, hipertensión, niveles altos de colesterol y lípidos, enfermedades arterioscleróticas o síndromes metabólicos.

25. Los nuevos compuestos, procesos y métodos tanto como el uso de tales compuestos sustancialmente como se ha descrito hasta aquí.

***

Claims

1. Compounds of formula (I)



(I)

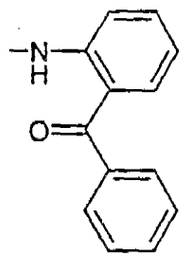
wherein

R^1 is aryl or heteroaryl;

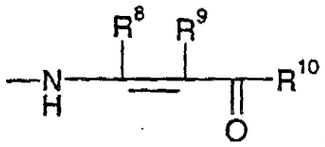
R^2, R^3, R^4 and R^6 independently from each other are hydrogen, hydroxy, lower-alkenyl, halogen, lower-alkyl or lower-alkoxy, wherein at least one of R^2, R^3, R^4 and R^6 is not hydrogen, or

R^3 and R^4 are bonded to each other to form a ring together with the carbon atoms to which they are attached, and R^3 and R^4 together are -CH=CH-S-, -S-CH=CH-, -CH=CH-O-, -O-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, $-(CH_2)_{3-5}$-, $-O-(CH_2)_{2-3}$- or $-(CH_2)_{2-3}-O$- and, wherein R^2 and R^6 are as defined above;

R^5 is lower-alkoxy, lower-alkenyloxy,



or



;

R^7 is hydrogen or lower-alkyl;

R^8 is hydrogen or lower-alkyl;

R^9 is hydrogen or lower-alkyl;

R^{10} is aryl;

n is 1, 2 or 3;

wherein the bond between the carbon atom C^a and the carbon atom C^b is a carbon carbon single or double bond;

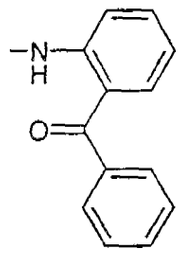
and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

2. Compounds according to claim 1, wherein

R^2, R^3 and R^4 independently from each other are hydrogen, halogen, lower-alkyl or lower-alkoxy, wherein at least one of R^2, R^3 and R^4 is not hydrogen, or

R^3 and R^4 are bonded to each other to form a ring together with the carbon atoms to which they are attached, and R^3 and R^4 together are -CH=CH-S-, -S-CH=CH-, -CH=CH-O-, -O-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, $-(CH_2)_{3-5}-$ and, wherein R^2 is as defined above;

R^5 is lower-alkoxy or



;

R^6 is hydrogen;

R^7 is methyl;

n is 2;

wherein the bond between the carbon atom C^a and the carbon atom C^b is a carbon carbon single bond;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

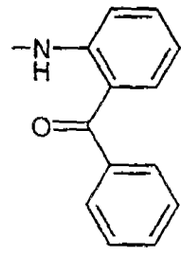
3. Compounds according to claim 1 or 2, wherein R^1 is phenyl or phenyl substituted with 1 to 3 substituents independently selected from alkoxy and trifluoromethyl.

4. Compounds according to any one of claims 1 to 3, wherein R^2, R^3, R^4 and R^6 independently from each other are hydrogen, hydroxy, lower-alkyl or lower-alkoxy, wherein at least one of R^2, R^3, R^4 and R^6 is not hydrogen,

or R^3 and R^4 are bonded to each other to form a ring together with the carbon atoms to which they are attached, and R^3 and R^4 together are -CH=CH-S-, -S-CH=CH-, -CH=CH-O-, -O-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, and, wherein R^2 and R^6 are as defined above.

5. Compounds according to any one of claims 1 to 4, wherein R^2 and R^6 are hydrogen and R^3 and R^4 are bonded to each other to form a ring together with the carbon atoms to which they are attached, and R^3 and R^4 together are -CH=CH-S- or -S-CH=CH-.

6. Compounds according to any one of claims 1 to 5, wherein R^5 is lower-alkoxy or



7. Compounds according to any one of claims 1 to 6, wherein R^5 is methoxy, ethoxy or propoxy.

8. Compounds according to any one of claims 1 to 7, wherein R^7 is methyl.

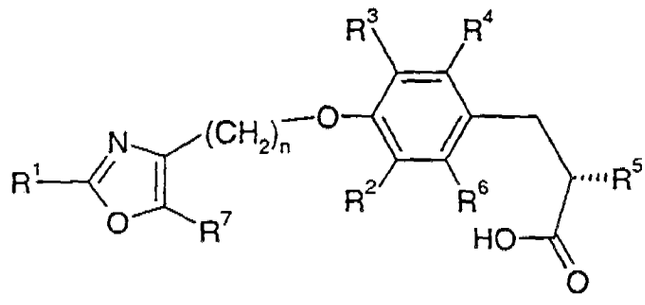
9. Compounds according to any one of claims 1 to 8, wherein R^8 is methyl.

10. Compounds according to any one of claims 1 to 9, wherein R^9 is hydrogen.

11. Compounds according to any one of claims 1 to 10, wherein R^{10} is phenyl.

12. Compounds according to any one of claims 1 to 11, wherein n is 2.

13. Compounds according to any one of claims 1 to 12, characterized by formula (Ia)



(Ia)

wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 and n are defined as in claims 1 to 12.

14. Compounds according to any one of claims 1 to 13 selected from

2-Methoxy-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-benzo[b]thiophen-7-yl}-propionic acid;

3-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-benzo[b]thiophen-7-yl}-2-propoxy-propionic acid;

(S)-2-Methoxy-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-benzo[b]thiophen-7-yl}-propionic acid;

(S)-3-(4-{2-[2-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-yl]-ethoxy}-benzo[b]thiophen-7-yl)-2-methoxy-propionic acid;

(S)-2-Methoxy-3-(4-{3-[5-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-yl]-propoxy}-naphthalen-1-yl)-propionic acid;

2Z-Ethoxy-3-{2-methyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-acrylic acid;

2(S)-Ethoxy-3-{2-methyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-propionic acid;

2Z-Ethoxy-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-benzofuran-7-yl}-acrylic acid;

[rac]-2-[1-Methyl-3-oxo-3-phenyl-(Z)-propenylamino]-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-benzo[b]thiophen-7-yl}-propionic acid;

[rac]-3-{2-Hydroxy-4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-methoxy-propionic acid;

[rac]-3-{3-Methyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-(1-methyl-3-oxo-3-phenyl-(Z)-propenylamino)-propionic acid;

[rac]-2-Ethoxy-3-[2-methyl-4-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-phenyl]-propionic acid;

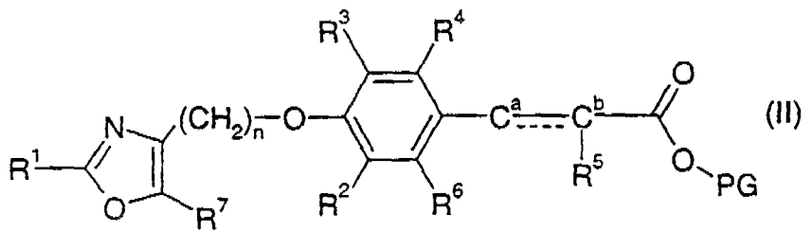
[rac]-2-Ethoxy-3-{4-[2-(4-isopropoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-propionic acid;

(2S)-3-{3,5-Dimethyl-4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-2-ethoxy-propionic acid; and

(2S)-2-Ethoxy-3-{3-methoxy-4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-propionic acid.

15. A compound according to any one of claims 1 to 14, wherein the compound is (S)-2-methoxy-3-{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-benzo[b]thiophen-7-yl}-propionic acid.

16. A process for the manufacture of compounds according to any one of claims 1 to 15 comprising the deprotection of a compound according to formula II



(II)

wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 and n are as defined in any of claims 1 to 15 and PG is a protecting group.

17. Compounds according to any of claims 1 to 15 when manufactured by a process according to claim 16.

18. Pharmaceutical compositions comprising a compound according to any of claims 1 to 15 and a pharmaceutically acceptable carrier and/or adjuvant.

19. Compounds according to any of claims 1 to 15 for use as therapeutic active substances.

20. Compounds according to any of claims 1 to 15 for use as therapeutic active substances for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are modulated by PPARα and/or PPARγ agonists.

21. A method for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are modulated by PPARα and/or PPARγ agonists, which method comprises administering a compound according to any of claims 1 to 15 to a human being or animal.

22. The use of compounds according to any of claims 1 to 15 for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are modulated by PPARα and/or PPARγ agonists.

23. The use of compounds according to any of claims 1 to 15 for the preparation of medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are modulated by PPARα and/or PPARγ agonists.

24. The use and/or the method according to any one of claims 19 to 23 wherein the disease is diabetes, non-insulin dependent diabetes mellitus, elevated blood pressure, increased lipid and cholesterol levels, atherosclerotic diseases or metabolic syndrome.

25. The novel compounds, processes and methods as well as the use of such compounds substantially as described herein before.

***

37

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 20903	**PARA FUTURAS ACCIONES**	Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)
Solicitud Internacional No. PCT/EP02/04962	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 06/05/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 15/05/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K31/421		
Solicitante **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 6 páginas, incluyendo la carátula.

☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

Estos anexos constan de un total de páginas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases del Reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación .
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 07/11/2002	Fecha de terminación de este reporte 07.03.2003
Nombre y dirección de correo de la autoridad de examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Johnson, C Teléfono No. +49 89 2399 8287

I. Bases del reporte

1. Respecto a los **elementos** de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-167 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-25 como se presentaron originalmente

2. Respecto al **idioma,** todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma: , el cual es:

☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).

☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).

☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al **nucleótido y/o secuencia amino ácida** revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

☐ toda la solicitud internacional,

☒ las reivindicaciones Nos. 21,22,24,25.

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 21,22,24 se relaciona con el siguiente asunto materia que no requiere examen preliminar Internacional (*especificar*):
ver hoja separada

☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. 25 son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):
ver hoja separada

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. .

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Articulo 35(2) respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones	1-24
	No:	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones	1-24
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones	1-20, 23
	No:	Reivindicaciones	

III. Sin establecimiento de opinión

La reivindicación 25 no cumple con los requerimientos del Artículo 6 de la PCT (claridad) en tal grado que ésta no fue buscada. Ninguna opinión será establecida para materia objeto no buscada.

Las reivindicaciones 21, 22 y 24 (dependientes de las reivindicaciones 21 y 22) se relaciona con materia objeto considerada por esta Autoridad como amparadas por las condiciones de la Regla 67.1(iv) de la PCT. En consecuencia, no se formulará opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) de la PCT).

V. Declaración razonada

Se hace referencia a los siguientes documentos:
D1: WO 00/08002
D2: Eur. J. Med. Chem. 36(1), 31-42, Enero 2001
D3: Curr. Pharm. Des. 2, 85-102, 1996

Novedad

Los compuestos reivindicados difieren de aquellos de D1 porque el anillo fenileno debe estar sustituido, de aquellos de D2 por el grupo ácido carboxílico alfa-sustituido en lugar de un grupo 1,2,4-oxadiazolidina-3,5-diona; y de aquellos de D3 debido al grupo fenileno sustituido.

Las reivindicacines 1-24 cumplen los requerimientos del Artículo 33(2) de la PCT.

Nivel inventivo

D1 revela compuestos que son activadores duales de PPAR-alfa y -gama. Los compuestos presentes son derivados modificados de D1, en los cuales el grupo 1,4-fenileno de D1 ha sido sustituido por hidroxi, alquenilo, halógeno, alquilo o alcoxi o el grupo 1,4-fenileno ha sido reemplazado por un sistema de anillo tal como un anillo 1,4-naftaleno, 4,7-benzotiofeno o 4,7-benzofurano.

D2 revela compuestos antihiperglicémicos con un anillo 1,4-fenileno sustituido (23, 24, 29, 30) o un anillo 1,4-naftaleno (75), los cuales difieren de los presentes compuestos porque poseen una 1,2,4-oxadiazolidina-3,5-diona en lugar del presente grupo ácido carboxílico alfa-sustituido.

D3 es un artículo que se puede considerar como reflejo del conocimiento general de la persona versada con respecto a los derivados antidiabéticos del tipo glitazona en el momento de la publicación. Este documento muestra que el anillo tiazolidindiona de la ciglitazona puede ser reemplazado por otros anillos heterocíclicos tales como oxadiazolidinediona (compuesto 85, p. 93) o ácidos carboxílicos alfa-sustituidos (p. 95) sin pérdida en el efecto antihiperglicémico. Así se ha establecido la equivalencia del anillo oxadiazolidindiona y los ácidos carboxílicos alfa-sustituidos en compuestos con efecto antihiperglicémico.

La persona versada esperaría de la enseñanza de D2 que el reemplazo de un anillo fenileno no sustituido por un anillo fenileno sustituido o un anillo 1,4-naftaleno no lleva a una pérdida en la actividad para además ser aplicable a los compuestos de D1. Si el problema técnico fuera el de proporcionar compuestos adicionales que sean activadores duales de PPAR-alfa y -gama, los compuestos reivindicados en donde el anillo aromático central es un anillo fenileno sustituido o un anillo 1,4-naftaleno serían por tanto considerados como obvios por una combinación de D1 y D2.

Sin embargo, el solicitante establece que el problema técnico es el de proporcionar compuestos que tengan una proporción baja de actividad PPAR-alfa al PPAR-gama. Se han suministrado datos para proporcionar las relaciones EC_{50} para ciertos compuestos de D1, en un rango entre 2 a > 1000. Las relaciones EC_{50} para los compuestos reivindicados seleccionados revelados en la p. 47 de la descripción se establece en el rango de 0.02 a 3.97. El ejemplo 7, el cual es el único compuesto en esta tabla que posee un anillo fenileno sustituido o un anillo 1,4-naftaleno, tiene una relación EC_{50} de 0.25. Si se puede asumir que este valor es representativo de la actividad de todos los compuestos reivindicados que tienen un anillo fenileno sustituido o un anillo 1,4-naftaleno, entonces la selectividad sorprendente de estos compuestos los hace inventivos sobre el estado de la técnica citado.

Por consiguiente, las reivindicaciones 1-24 cumplen con los requerimientos del Artículo 33(3) de la PCT.

Aplicabilidad industrial

Las reivindicaciones 1-20 y 23 cumplen con los requerimientos del Artículo 33(4) de la PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
Case 20903		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP02/04962	06/05/2002	15/05/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/421		
Applicant F.HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

   ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

   These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

   - I ☒ Basis of the report
   - II ☐ Priority
   - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - IV ☐ Lack of unity of invention
   - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations suporting such statement
   - VI ☐ Certain documents cited
   - VII ☐ Certain defects in the international application
   - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
07/11/2002	07.03.2003
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Johnson, C Telephone No. +49 89 2399 8287

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 1994)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP02/04962

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17))*:
Description, pages:

1-167 as originally filed

Claims, No.:

1-25 as originally filed

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 21,22,24,25.

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 21,22,24 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
see separate sheet

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 25 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
see separate sheet

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-24
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-24
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-20,23

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP02/04962

No: Claims

2. Citations and explanations
see separate sheet

III. Non-establishment of opinion

Claim 25 does not fulfil the requirements of Article 6 PCT (clarity) to such an extent that it was not searched. No opinion will be established for unsearched subject matter.

Claims 21, 22 and 24 (dependent on, i.a., claims 21 and 22) relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

V. Reasoned statement

Reference is made to the following documents:

D1: WO 00/08002

D2: Eur. J. Med. Chem. 36(1), 31-42, Jan. 2001

D3: Curr. Pharm. Des. 2, 85-102, 1996

Novelty

The claimed compounds differ from those of D1 because the phenylene ring must be substituted, from those of D2 because of the alpha-substituted carboxylic acid group in place of a 1,2,4-oxadiazolidine-3,5-dione group and from those of D3 because of the substituted phenylene group.

Claims 1-24 fulfil the requirements of Article 33(2) PCT.

Inventive step

D1 discloses compounds which are dual activators of PPAR-alpha and -gamma. The present compounds are modified derivatives of D1, in which the 1,4-phenylene group of D1 has been substituted by hydroxy, alkenyl, halogen, alkyl or alkoxy or the 1,4- phenylene group has been replaced by a ring system such as a 1,4-naphthalene, 4,7- benzothiophene or 4,7-benzofuran ring.

D2 discloses antihyperglycemic compounds with a substituted 1,4-phenylene ring (23, 24, 29, 30) or a 1,4-naphthalene ring (75), which differ from the present compounds because they possess a 1,2,4-oxadiazolidine-3,5-dione instead of the present alpha-substituted carboxylic acid group.

D3 is a review which may be considered to reflect the general knowledge of the skilled man regarding antidiabetic glitazone-type derivatives at the time of

publication. This document shows that the thiazolidinedione ring of ciglitazone may be replaced by other heterocyclic rings such as oxadiazolidinedione (compound 85, p. 93) or alpha-substituted carboxylic acids (p. 95) without loss in antihyperglycemic effect. Thus the equivalence of the oxadiazolidinedione ring and alpha-substituted carboxylic acids has been established in compounds with antihyperglycemic effect.

The skilled man would thus expect the teaching from D2 that replacement of an unsubstituted phenylene ring by a substituted phenylene ring or a 1,4-naphthalene ring does not lead to a loss in activity to also be applicable to the compounds of D1. If the technical problem were that of providing further compounds which are dual activators of PPAR-alpha and -gamma, the claimed compounds wherein the central aromatic ring is either a substituted phenylene ring or a 1,4-naphthalene ring would therefore be considered obvious over a combination of D1 and D2.

However, the applicant states that the technical problem is that of providing compounds which have a lower ratio of activity of PPAR-alpha to PPAR-gamma. Data has been supplied giving the EC_{50} ratios for certain compounds of D1, ranging from 2 to >1000. The EC_{50} ratios for selected claimed compounds disclosed on p. 47 of the description range from 0.02 to 3.97. Example 7, which is the only compound in this table possessing a substituted phenylene ring or a 1,4-naphthalene ring, has an EC_{50} ratio of 0.25. If it can be assumed that this value is representative of the activity of all claimed compounds having a substituted phenylene ring or a 1,4-naphthalene ring, then the surprising selectivity of these compounds makes them inventive over the cited prior art.

Claims 1-24 therefore fulfil the requirements of Article 33(3) PCT.

Industrial applicability

Claims 1-20 and 23 fulfil the requirements of Article 33(4) PCT.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Articulo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capitulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

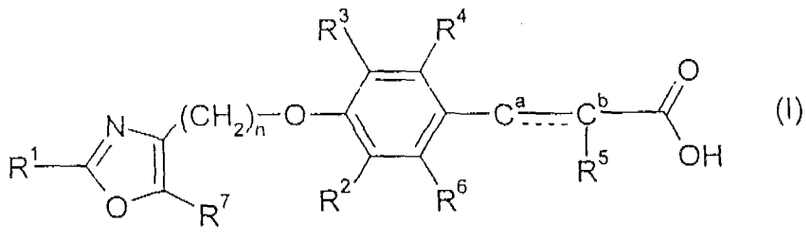
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

50

DERIVADOS DE ACIDO CARBOXILICO OXAZOL SUSTITUIDOS PARA USO COMO ACTIVADORES DE PPAR-ALFA Y -GAMA EN EL TRATAMIENTO DE DIABETES

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



(I)

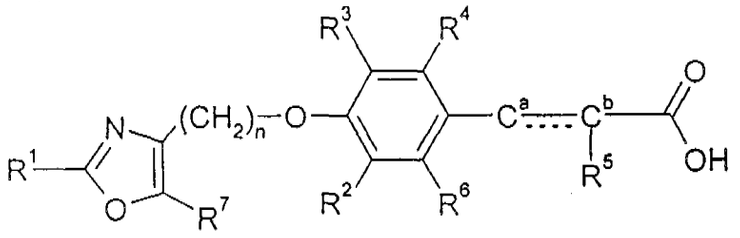
en donde R^1 a R^7 son como se ha definido en la descripción y las reivindicaciones, y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos. Los compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades tales como diabetes.

***

DERIVADOS DE ACIDO CARBOXILICO OXAZOL SUSTITUIDOS PARA USO COMO ACTIVADORES DE PPAR-ALFA Y -GAMA EN EL TRATAMIENTO DE DIABETES

Caso 20903

La presente invención se refiere a nuevos derivados de oxazol, su elaboración y su uso como medicamentos. En particular, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



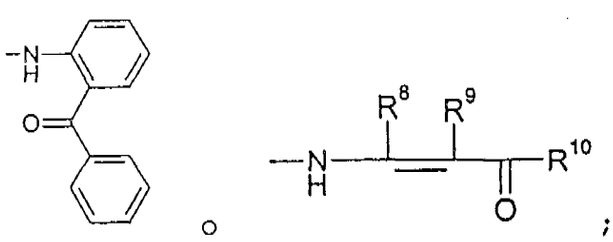
(I)

y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos, en donde

R^1 es arilo o heteroarilo;

R^2, R^3, R^4 y R^6 independientemente el uno del otro son hidrógeno, hidroxilo, alquenilo inferior, halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior, en donde al menos uno de R^2, R^3, R^4 y R^6 no es hidrógeno, o R^3 y R^4 están unidos el uno al otro para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos, y R^3 y R^4 juntos son -CH=CH-S-, -S-CH=CH-, -CH=CH-O-, -O-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, $-(CH_2)_{3-5}-$, $-O-(CH_2)_{2-3}-$ o $-(CH_2)_{2-3}-O-$ y, en donde R^2 y R^6 son como se ha definido antes;

R^5 es alcoxilo inferior, alqueniloxilo inferior,



;

R^7 es hidrógeno o alquilo inferior;

R^8 es hidrógeno o alquilo inferior;

R^9 es hidrógeno o alquilo inferior;

R^{10} es arilo;

n es 1, 2 ó 3;

en donde el enlace entre el átomo de carbono C^a y el átomo de carbono C^b es un enlace de átomos de carbono doble o sencillo.

Los Receptores Activados de la Proliferación del Peroxisoma (PPAR) son miembros de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares, que son factores de transcripción activados por ligando regulando la expresión de genes. Han sido identificados y clonados varios subtipos de los mismos. Estos incluyen PPARα, PPARβ (también conocido como PPARδ), y PPARγ. Existen al menos dos isoformas de PPARγ. Mientras que PPARγ1 se expresa de forma ubicua en la mayoría de tejidos, la mayor isoforma PPARγ2 se encuentra casi exclusivamente en adipocitos. En contraste, PPARα se expresa predominantemente en el hígado, el riñón y el corazón. Los PPAR modulan gran variedad de respuestas corporales incluyendo la homeostasis de la glucosa y de lípidos, la diferenciación celular, respuestas inflamatorias y eventos cardiovasculares.

La diabetes es una enfermedad en que la capacidad, por parte del paciente, de controlar los niveles de glucosa en sangre está alterada, debido a que ha perdido la capacidad de responder de forma adecuada a la acción de la insulina. En la diabetes de tipo II (DT2), a menudo referida como

diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), que afecta al 80-90 % de todos los pacientes diabéticos en los países desarrollados, los Islotes de Langerhans del páncreas todavía producen insulina. No obstante, los órganos diana, principalmente el músculo, hígado y tejido adiposo, presentan una gran resistencia a la estimulación por insulina, y el cuerpo compensa produciendo niveles de insulina no fisiológicos. En estadíos posteriores de la enfermedad, no obstante, la secreción de insulina disminuye debido a un agotamiento del páncreas. Además de esta DT2 existe una enfermedad metabólico-cardiovascular. Entre la comorbilidad asociada con DT2 existe por ejemplo resistencia a la insulina, dislipemia, hipertensión, disfunción endotelial y arteriosclerosis inflamatoria.

Los tratamientos de primera línea actuales para la diabetes, generalmente implican una dieta baja en grasas y ejercicio. No obstante, el cumplimiento puede ser moderado y a medida que la enfermedad progresa, es necesario el tratamiento con fármacos hipoglicémicos, pej. sulfonilureas o metformina. Se ha introducido recientemente una nueva clase de fármacos prometedora que resensibiliza a los pacientes a su propia insulina (sensibilizantes de insulina), de esta forma se revierten los niveles de glucosa y triglicéridos a niveles normales, y por tanto eliminando, o al menos reduciendo, la necesidad de insulina exógena. La pioglitazona (Actos™) y la rosiglitazona (Avandia™) pertenecen a la clase de agonistas PPARγ de tiazolidinedionas (TZD) y fueron los primeros representantes que fueron aprobados por la

NIDDM en muchos países. Estos compuestos, no obstante, producen efectos secundarios incluyendo hepatotoxicidad rara pero grave (como se ha visto con troglitazona), y su incremento de peso en humanos. Por consiguiente, son necesarios fármacos nuevos, mejores y más eficaces para el tratamiento de DMNID. Estudios recientes proporcionan nuevas evidencias de que aparece un nuevo coagonismo en PPARα y PPARγ en compuestos con potencial terapéutico potenciado, es decir, con un efecto del perfil lipídico mejorado en la normalización de la glucosa y los niveles de insulina (Keller y Wahli: Trends Endocrin. Metab. 1993; 4:291-296, Macdonald y Lane: Current Biology Vol,5 págs,618-621 (1995)).

Los nuevos compuestos de la presente invención superan a los compuestos conocidos en el campo, puesto que se unen y activan a PPARα y PPARγ, simultáneamente y muy eficientemente. Por lo tanto, estos compuestos combinan el efecto antiglicémico de la activación de PPARγ con el efecto antidislipidémico de la activación de PPARα. Consecuentemente, la glucosa en plasma y la insulina están reducidas (=sensibilización a la insulina), los triglicéridos bajan y el colesterol HDL aumenta (=perfil lipídico mejorado). Además, tales compuestos pueden también disminuir el colesterol LDL, disminuir la presión sanguínea y contrarrestar la arterosclerosis inflamatoria. Ya que múltiples aspectos de la DT2 están dirigidas por PPARα y coagonistas γ, se espera que presenten un potencial terapéutico potenciado en comparación con los compuestos ya conocidos en el campo.

Los compuestos de la presente invención además presen-

tan propiedades farmacológicas mejoradas en comparación con los compuestos conocidos.

Mientras no se indique lo contrario, las siguientes definiciones sirven para ilustrar y definir el significado y el alcance de los diferentes términos usados para describir la invención.

En esta especificación el término "inferior" se usa para definir un grupo consistente en uno a siete, preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "grupo protector" se refiere a grupos como pej. acilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, sililo, o derivados de imina, que se usan para bloquear temporalmente la reactividad de los grupos funcionales. Grupos protectores bien conocidos son pej. t-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, fluorenilmetiloxicarbonilo o difenilmetileno que pueden usarse para la protección de grupos amino, o alquilo inferior, β-trimetilsililetilo y β-tricloroetil-ésteres, que pueden usarse para la protección de grupos carboxilo.

El término "alquilo", sólo o en combinación con otros grupos, se refiere a radicales hidrocarburo alifáticos saturados monovalentes de cadena simple o ramificada de uno a veinte átomos de carbono, preferiblemente de uno a dieciséis átomos de carbono, más preferiblemente de uno a diez átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden sustituirse pej. con halógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcoxicarbonilo inferior, NH_2, N(H, alquilo inferior) y/o

N(alquilo inferior)$_2$.

El término "alquilo inferior", sólo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical alquilo monovalente de cadena simple o ramificada de uno a siete átomos de carbono, preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono. Este término está ejemplificado por radicales tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y similares. Un grupo alquilo inferior puede presentar un patrón de sustitución como se ha descrito en conexión con el término "alquilo".

El término "alcoxilo" se refiere al grupo R'-O-, en donde R' es alquilo. El término "alcoxilo inferior" se refiere al grupo R'-O-, en donde R' es alquilo inferior. Ejemplos de grupos alcoxilo inferior son pej. metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo y hexiloxilo.

El término "alquenilo inferior", sólo o en combinación significa un residuo hidrocarburo de cadena simple o ramificada un enlace oleofínico y hasta 8, preferiblemente hasta 6, particularmente preferido hasta 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquenilo son etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo e isobutenilo. Un ejemplo preferido es 2-propenilo.

El término "alqueniloxilo inferior" significa un grupo R''-O-, en donde R'' es alquenilo inferior. Ejemplos de grupos alqueniloxilo inferior son buteniloxilo, particularmente but-3-eniloxilo.

El término "arilo" se refiere a los grupos fenilo o

naftilo, preferiblemente el grupo fenilo, que puede estar opcionalmente mono- o multi-sustituido, particularmente mono- o di-sustituido por halógeno, hidroxilo, CN, CF_3, NO_2, NH_2, N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)$_2$, carboxilo, aminocarbonilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, arilo y/o ariloxilo. Sustituyentes preferidos son halógeno, CF_3, alquilo inferior y/o alcoxilo inferior.

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5 o 6 miembros que puede comprender 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de nitrógeno, oxigeno y/o azufre tales como furilo, piridilo, 1,2-, 1,3- y 1,4-diazinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo, o pirrolilo. El término "heteroarilo" además se refiere a grupos aromáticos bicíclicos que comprenden dos anillos de 5 ó 6 miembros, en que uno o ambos anillos pueden contener 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de nitrógeno, oxigeno o azufre tales como pej. indol o quinolina, o grupos aromáticos bicíclicos parcialmente hidrogenados tales como pej. indolinilo. Un grupo heteroarilo puede tener un patrón de sustitución como se ha descrito en conexión con el término "arilo". Grupos heteroarilo preferidos son pej. tienilo y furilo que pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha descrito antes, preferiblemente con halógeno, CF_3, alquilo inferior y/o alcoxilo inferior.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales de los compuestos de fórmula (I) con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico,

ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, que no son tóxicos para los organismos vivos. Las sales preferidas con ácidos son formatos, maleatos, citratos, hidrocloruros, hidrobromuros y sales de ácido metanosulfónico. Los compuestos de fórmula I además forman sales con bases farmacéuticamente aceptable como sales alcalinas, pej. sales de Na y K, sales alcalinotérreas, pej. sales de Ca y Mg, y amonio o sales de amonio sustituidas, tales como pej. sales de trimetilamonio. El término "sales farmacéuticamente aceptables" también se refiere a tales sales.

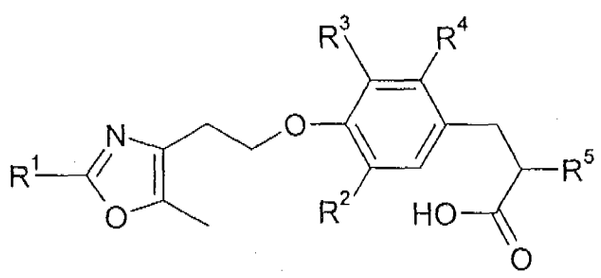
Los compuestos de fórmula I pueden también ser solvatados, pej. hidratados. La solvatación puede efectuarse durante el proceso de elaboración o puede darse como consecuencia de pej. las propiedades higroscópicas de un compuesto de fórmula I inicialmente anhidro (hidratación). El término sales farmacéuticamente aceptables también incluye solvatos farmacéuticamente aceptables.

El término ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I significa que los compuestos de fórmula general (I) pueden derivarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de reconvertirse en los compuestos iniciales *in vivo*. Ejemplos de tales compuestos incluye derivados de ésteres fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como metoximetil ésteres, metiltiometil ésteres y pivaloiloximetil ésteres. Adicionalmente, cualquier equivalente de los compues-

tos fisiológicamente aceptables de fórmula general (I), similar a los ésteres metabólicamente lábiles, que son capaces de producir los compuestos parentales de fórmula general (I) in vivo, están dentro del alcance de esta invención.

En más detalle, por ejemplo, el grupo COOH de los compuestos de acuerdo a la fórmula I pueden ser esterificados. Ésteres de alquilo y aralquilo son ejemplos de ésteres adecuados. Los ésteres de metilo, etilo, propilo, butilo y bencilo son ésteres preferidos. Los ésteres de metilo y etilo son especialmente preferidos. Más ejemplos de ésteres farmacéuticamente útiles son compuestos de fórmula I, en donde pej. un grupo hidroxilo es esterificado. Ejemplos de tales ésteres son formato, acetato, propionato, butirato, isobutirato, valerato, 2-metilbutirato, isovalerato y N,N-dimetilaminoacetato. Ésteres preferidos son acetatos y N,N-dimetilaminoacetato.

Compuestos de fórmula I preferidos son compuestos de acuerdo a la fórmula Ib



(Ib)

en donde

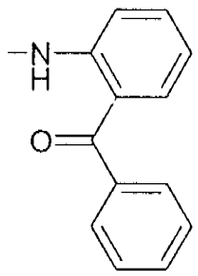
R^1 es arilo o heteroarilo,

R^2, R^3 y R^4 son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, o alcoxilo infe-

rior, en donde al menos uno de R^2, R^3 y R^4 no es hidrógeno, o

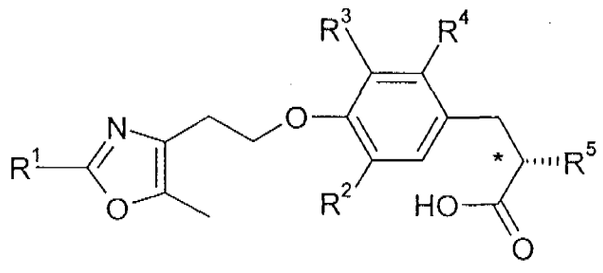
R^3 y R^4 están unidos el uno al otro para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos, y R^3 y R^4 juntos son -CH=CH-S-, -S-CH=CH-, -CH=CH-O-, -O-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, o $-(CH_2)_{3-5}-$, y R^2 es como se ha definido antes,

R^5 es alcoxilo inferior o



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), caracterizado por la fórmula (Ibb)



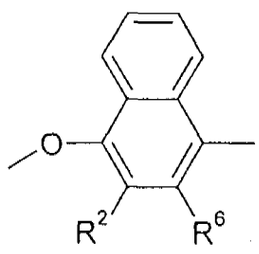
(Ibb)

en donde R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se ha definido antes, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La fórmula (Ibb) indica que el átomo asimétrico del carbono C* posee la configuración S de acuerdo a la Convención Cahn-Ingold-Prelog.

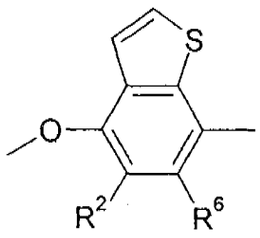
Además, son preferidos los compuestos como se han de-

finido antes en que R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, CF_3, alquilo inferior y alcoxilo inferior, siendo particularmente preferidos con fenilo no sustituido. Además, son preferidos los compuestos como se han definido antes en que R^1 es tienilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, CF_3, alquilo inferior y alcoxilo inferior, siendo particularmente preferidos con tienilo no sustituido.

Compuestos de fórmula (I), en donde R^3 y R^4 están unidos el uno al otro para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos, y R^3 y R^4 juntos son -CH=CH-CH=CH-, y R^2 y R^6 son hidrógeno, son también preferidos. Tales compuestos consecuentemente comprenden la siguiente mitad

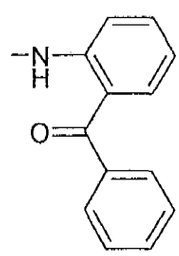


Además, son preferidos los compuestos de fórmula (I), en donde R^3 y R^4 están unidos el uno al otro para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos, y R^3 y R^4 juntos son -CH=CH-S-, y R^2 y R^6 son hidrógeno. Tales compuestos consecuentemente comprenden la siguiente mitad



Además, son preferidos los compuestos como se han definido antes, en donde R^2, R^3 y R^4 independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo inferior, siendo particularmente preferidos con aquellos en donde R^2 y R^3 son metilo y R^4 es hidrógeno. Otros compuestos particularmente preferidos de fórmula (I) son aquellos en donde R^2 es metilo y R^3 y R^4 son hidrógeno. Además, son compuestos de fórmula (I) particularmente preferidos aquellos en donde R^4 es metilo y R^2 y R^3 son hidrógeno. Particularmente preferidos son aquellos compuestos de fórmula I, en donde R^6 es hidrógeno.

Compuestos de fórmula (I) en donde R^5 es alcoxilo inferior representa una realización preferida de la presente invención, con aquellos compuestos en donde R^5 es metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, isobutoxilo, o hexiloxilo representando una realización particularmente preferida. Otros compuestos preferidos son aquellos en donde R^5 es



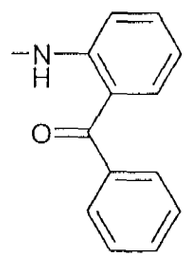
Son compuestos preferidos de acuerdo a la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Particularmente son preferidos los compuestos de fórmula I.

Un aspecto preferido de la presente invención son compuestos de acuerdo a la fórmula I, en donde

R^2, R^3 y R^4 independientemente el uno del otro son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior, en donde al menos uno de R^2, R^3 y R^4 no es hidrógeno, o

R^3 y R^4 están unidos el uno al otro para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos, y R^3 y R^4 juntos son -CH=CH-S-, -S-CH=CH-, -CH=CH-O-, -O-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH- o $-(CH_2)_{3-5}-$ y, en donde R^2 es como se ha definido antes;

R^5 es alcoxilo inferior o



;

R^6 es hidrógeno;

R^7 es metilo;

n es 2;

en donde el enlace entre el átomo de carbono C^a y el átomo de carbono C^b es un enlace carbono carbono simple;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Son compuestos de fórmula I preferidos, en donde R^1 es fenilo o tienilo, opcionalmente sustituidos con uno o más, particularmente uno a tres sustituyentes, independientemente seleccionados de trifluorometilo, arilo, alquilo, alcoxilo y halógeno. Particularmente preferidos son compuestos de acuerdo a la fórmula I, en donde R^1 es fenilo o feni-

lo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alcoxilo y trifluorometilo.

Otro aspecto preferido de la presente invención son compuestos de fórmula I, en donde R^2, R^3, R^4 y R^6 independientemente el uno del otro son hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxilo inferior, en donde al menos uno de R^2, R^3, R^4 y R^6 no es hidrógeno,

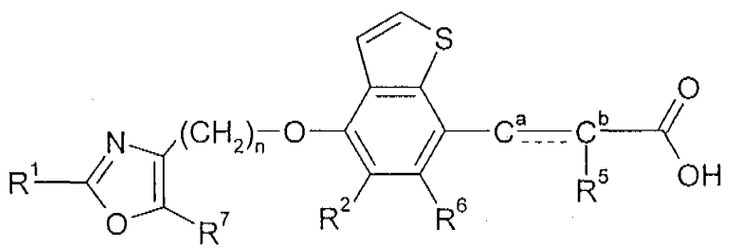
o R^3 y R^4 están unidos el uno al otro para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos, y R^3 y R^4 juntos son -CH=CH-S-, -S-CH=CH-, -CH=CH-O-, -O-CH=CH-, o -CH=CH-CH=CH-, y, en donde R^2 y R^6 son como se ha definido antes.

Particularmente preferidos son los compuestos de acuerdo a la fórmula I, en donde R^2, R^3, R^4 y R^6 son independientemente el uno del otro, hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxilo inferior y en donde al menos uno de R^2, R^3, R^4 y R^6 no es hidrógeno. Son particularmente preferidos compuestos de fórmula I, en donde R^3 y R^4 están unidos el uno al otro para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos, y R^3 y R^4 juntos son -CH=CH-S-, -S-CH=CH-, -CH=CH-O-, -O-CH=CH- o -CH=CH-CH=CH-, y, en donde R^2 y R^6 son como se ha definido antes. De forma parecida son particularmente preferidos aquellos compuestos de fórmula I, en donde R^6 es hidrógeno.

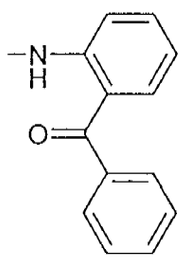
Más preferidos son los compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde R^2 y R^6 son hidrógeno y R^3 y R^4 están unidos el uno al otro para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos, y R^3 y R^4 juntos

son -CH=CH-S- o -S-CH=CH-.

Particularmente preferidos son compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde R^3 y R^4 juntos son -CH=CH-S-. Tales compuestos consecuentemente son de la siguiente fórmula



Otro aspecto preferido de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde R^5 es alcoxilo inferior o



Particularmente preferidos son aquellos compuestos de fórmula I, en donde R^5 es alcoxilo inferior. Más particularmente preferidos son los compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde R^5 es metoxilo, etoxilo o propoxilo.

Un aspecto preferido de la presente solicitud son compuestos de fórmula I, en donde R^7 es alquilo. Particularmente preferidos son aquellos compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde R^7 es metilo.

También son preferidos los compuestos de fórmula I, en donde R^8 es alquilo inferior particularmente metilo.

También son preferidos los compuestos de fórmula I, en donde R^9 es hidrógeno. Más preferidos son los compuestos de fórmula I, en donde R^9 es alquilo inferior.

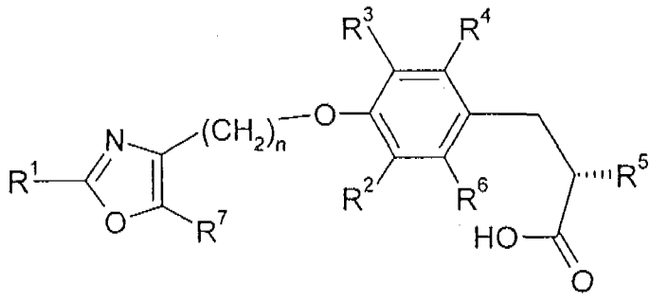
Más preferidos son los compuestos de fórmula I, en donde R^{10} es fenilo o fenilo sustituido con alquilo inferior. Particularmente preferidos son aquellos compuestos de fórmula I, en donde R^{10} es fenilo.

Son preferidos los compuestos de fórmula I, en donde n es 1. Más preferidos son los compuestos de fórmula I, en donde n es 2 o 3. Particularmente preferidos son aquellos compuestos de fórmula I, en donde n es 2.

Los compuestos de fórmula I pueden contener muchos centros asimétricos y pueden estar presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros, las mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos. Las formas ópticamente activas pueden obtenerse por ejemplo por resolución de los racematos, por síntesis asimétrica o cromatografía asimétrica (cromatografía con un adsorbente quiral o eluyente).

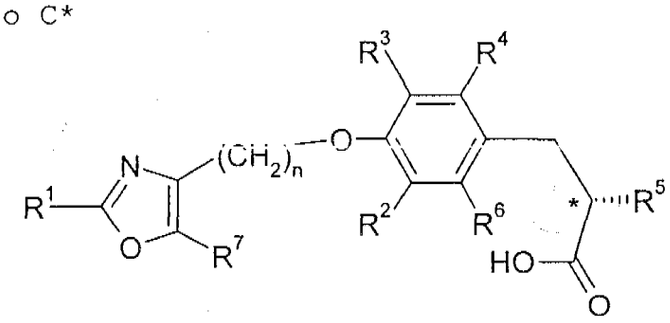
El término "átomo de carbono asimétrico" (C*) indica un átomo de carbono con cuatro sustituyentes diferentes. De acuerdo con la Convención Cahn-Ingold-Prelog- el átomo de carbono asimétrico puede ser de la configuración "R" o "S".

Son preferidos los compuestos quirales de fórmula (I), caracterizados por la fórmula (Ia)



(Ia)

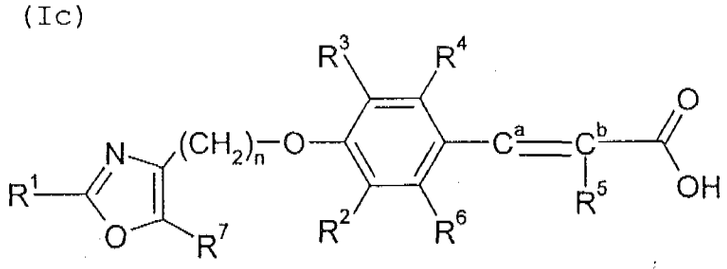
en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y n son como se ha definido antes. La fórmula (Ia) indica que el átomo de carbono asimétrico C*



(Ia)

es de la configuración S. Particularmente preferidos son los compuestos de acuerdo con la fórmula (Ia), en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7 y n son como se ha definido antes y, en donde R^5 significa alcoxilo inferior.

Son preferidos los compuestos de fórmula I, en donde el enlace entre el átomo de carbono C^a y el átomo de carbono C^b es un doble enlace carbono-carbono (tanto configuración E- o Z- de acuerdo con la Convención Cahn-Ingold-Prelog). Consecuentemente, aquellos compuestos son de la siguiente fórmula (Ic)

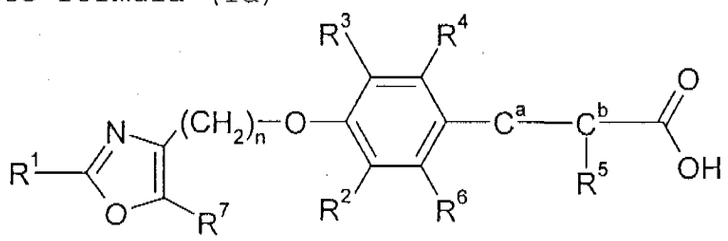


(Ic)

La configuración E es preferida. Particularmente preferida

es la configuración Z.

Además, son particularmente preferidos los compuestos de fórmula I, en donde el enlace entre el átomo de carbono C^a y el átomo de carbono C^b es un enlace simple carbono-carbono. Consecuentemente, aquellos compuestos son de la siguiente fórmula (Id)



(Id)

Son preferidos los compuestos de fórmula general (I) seleccionados del siguiente grupo:

1. Ácido 2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico;
2. Ácido 2-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico;
3. Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-2-propoxi-propiónico;
4. Ácido 2-butoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico;
5. Ácido 2-isobutoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico;
6. Ácido 2-hexiloxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}- propiónico;
7. Ácido 2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-propiónico;
8. Ácido 2-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-propiónico;

9. Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-2-propoxi-propiónico;

10. Ácido 2-butoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-propiónico;

11. Ácido (S)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico;

12. Ácido (S)-2-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico;

13. Ácido (S)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-propiónico;

14. Ácido (S)-2-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-propiónico;

15. Ácido 2-(2-benzoil-fenilamino)-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-propiónico;

16. Ácido 2-(2-benzoil-fenilamino)-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico;

17. Ácido 3-{3,5-Dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico;

18. Ácido 2-etoxi-3-{3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico;

19. Ácido 2-(2-benzoil-fenilamino)-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico;

20. Ácido 2-(2-benzoil-fenilamino)-3-{3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico;

21. Ácido (S)-2-metoxi-3-(4-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-propiónico;

22. Ácido (S)-2-etoxi-3-(4-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-propiónico;

23. Ácido (S)-2-metoxi-3-(4-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico;

24. Ácido (S)-2-etoxi-3-(4-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico;

25. Ácido (S)-3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-2-etoxi-propiónico;

26. Ácido (S)-3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-2-propoxi-propiónico;

27. Ácido (S)-3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-2-propoxi-propiónico;

28. Ácido (S)-3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-2-metoxi-propiónico;

29. Ácido (S)-3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-propiónico;

30. Ácido (S)-3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-2-etoxi-propiónico;

31. Ácido (S)-3-(4-{2-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-metoxi-propiónico;

32. Ácido (S)-3-(4-{2-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-propiónico;

33. Ácido (S)-3-(4-{2-[2-(3,5-dimetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-metoxi-propiónico;

34. Ácido (S)-3-(4-{2-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-metoxi-propiónico;

35. Ácido (S)-3-(4-{2-[2-(3,5-dimetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-2-metoxi-propiónico;

36. Ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-metoxi-propiónico;

37. Ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-metoxi-propiónico;

38. Ácido [rac]-2-butoxi-3-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico;

39. Ácido [rac]-2-butoxi-3-(4-{2-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico;

40. Ácido [rac]-2-butoxi-3-(4-{2-[2-(3,5-dimetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico;

41. Ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-etoxi-propiónico;

42. Ácido [rac]-2-metoxi-3-(4-{3-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-propiónico;

43. Ácido [rac]-3-(4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-2-metoxi-propiónico;

44. Ácido [rac]-2-metoxi-3-(4-{3-[5-metil-2-(4-trifluoro-

metil-fenil)-oxazol-4-il]-propoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico;

45. Ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{3-[5-metil-2-(4-trifluoro-metil-fenil)-oxazol-4-il]-propoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico;

46. Ácido [rac]-3-(4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-2-isopropoxi-propiónico;

47. Ácido (S)-2-metoxi-3-(4-{3-[5-metil-2-(4-trifluoro-metil-fenil)-oxazol-4-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-propiónico;

48. Ácido [rac]-3-(4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-metoxi-propiónico;

49. Ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{3-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-propiónico;

50. Ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{3-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-propiónico;

51. Ácido [rac]-3-(4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-2-etoxi-propiónico;

52. Ácido [rac]-3-(4-{3-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-2-metoxi-propiónico;

53. Ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(3,5-dimetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-etoxi-propiónico;

54. Ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-etoxi-propiónico;

55. Ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{3-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico;

56. Ácido [rac]-2-metoxi-3-(4-{3-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico;

57. Ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{3-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico;

58. Ácido [rac]-3-(4-{3-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-metoxi-propiónico;

59. Ácido [rac]-3-(4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-etoxi-propiónico;

60. Ácido [rac]-3-(4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-metoxi-propiónico

61. Ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{3-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-propiónico;

62. Ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{3-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-propiónico;

63. Ácido [rac]-3-(4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-2-etoxi-propiónico;

64. Ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{2-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico;

65. Ácido (S)-2-but-3-eniloxi-3-(4-{2-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-

propiónico;

66. Ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-2-propoxi-propiónico;

67. Ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{2-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-propiónico;

68. Ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-isopropoxi-propiónico;

69. Ácido (S)-3-(4-{2-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-isopropoxi-propiónico;

70. Ácido [rac]-3-(4-{3-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-propoxi-propiónico;

71. Ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-2-etoxi-propiónico;

72. Ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-2-propoxi-propiónico;

73. Ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-2-isopropoxi-propiónico;

74. Ácido [rac]-2-isopropoxi-3-(4-{2-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-propiónico;

75. Ácido 2Z-etoxi-3-{2-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-acrílico;

76. Ácido [rac]-2-etoxi-3-{2-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico;

77. Ácido 2(S)- etoxi-3-{2-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-

oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico;

78. Ácido 2(R)-etoxi-3-{2-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico;

79. Ácido 3-{2,3-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2Z-etoxi-acrílico;

80. Ácido [rac]-3-{2,3-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico;

81. Ácido 3-{2,6-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2Z-etoxi-acrílico;

82. Ácido [rac]-3-{2,6-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico;

83. Ácido 2Z-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzofuran-7-il}-acrílico;

84. Ácido 2E-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzofuran-7-il}-acrílico;

85. Ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzofuran-7-il}-propiónico;

86. Ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-dihidro-benzofuran-7-il}-propiónico;

87. Ácido 2Z-etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzofuran-4-il}-acrílico;

88. Ácido 2E-etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzofuran-4-il}-acrílico;

89. Ácido [rac]-2-etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzofuran-4-il}-propiónico;

90. Ácido [rac]-2-etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-dihidro-benzofuran-4-il}-propiónico;

91. Ácido [rac]-2-etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-

4-il)-etoxi]-indan-4-il}-propiónico;

92. Ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-propiónico;

93. Ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-etoxi-propiónico;

94. Ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico;

95. Ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{2-[2-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico;

96. Ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{2-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico;

97. Ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{2-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico;

98. Ácido (S)-2-metoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-4-il}-propiónico;

99. Ácido 2Z-etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-indan-4-il}-acrílico;

100. Ácido (S)-2-metoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-indan-4-il}-propiónico;

101. Ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-2-metoxi-propiónico;

102. Ácido [rac]-2-metoxi-3-(4-{2-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-propiónico;

103. Ácido 2Z-etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-

etoxi]-benzo[b]tiofen-4-il}-acrílico;

104. Ácido [rac]-2-etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-4-il}-propiónico;

105. Ácido [rac]-2-[1-metil-3-oxo-3-fenil-(Z)-propenilamino]-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico;

106. Ácido [rac]-2-[1-metil-3-oxo-3-(4-trifluorometil-fenil)-(Z)-propenilamino]-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico;

107. Ácido [rac]-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-2-[3-oxo-3-fenil-1-trifluorometil-(Z)-propenilamino]-propiónico;

108. Ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-propiónico;

109. Ácido [rac]-2-etoxi-3-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-propiónico;

110. Ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{2-[2-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-propiónico;

111. Ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-propiónico;

112. Ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{3-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-propiónico;

113. Ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{2-[5-metil-2-(4-trifluoro-metil-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-5,6,7,8-tetrahidro-

naftalen-1-il)-propiónico;

114. Ácido [rac]-2-metoxi-3-{3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico;

115. Ácido [rac]-2-metoxi-3-{3-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico;

116. [rac]-Litio 2-etoxi-3-{3-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propionato

117. Ácido [rac]-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metoxi-propiónico;

118. Ácido [rac]-3-{2-hidroxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metoxi-propiónico;

119. Ácido [rac]-3-{3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(1-metil-3-oxo-3-fenil-(Z)-propenilamino)-propiónico;

120. Ácido [rac]-2-etoxi-3-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-benzofuran-7-il]-propiónico;

121. Ácido [rac]-2-etoxi-3-[4-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-ilmetoxi)-benzofuran-7-il]-propiónico;

122. Ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-benzofuran-7-il}-propiónico;

123. Ácido [rac]-3-{4-[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-benzofuran-7-il}-2-etoxi-propiónico;

124. Ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-benzofuran-7-il}-propiónico;

125. Ácido [rac]-2-etoxi-3-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-2,3-dihidro-benzofuran-7-il]-propiónico;

126. Ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-benzofuran-7-il}-propiónico;

127. Ácido [rac]-3-{4-[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-benzofuran-7-il}-2-etoxi-propiónico;

128. Ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-benzofuran-7-il}-propiónico;

129. Ácido [rac]-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico;

130. Ácido [rac]-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico;

131. Ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico;

132. Ácido [rac]-3-{4-[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-etoxi-propiónico;

133. Ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico;

134. Ácido (S)-2-but-3-eniloxi-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico;

135. Ácido 3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2Z-etoxi-acrílico;

136. Ácido [rac]-3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-benzofuran-7-il}-2-etoxi-propiónico;

137. Ácido [rac]-3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-etoxi-propiónico;

138. Ácido [rac]-3-{4-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-benzofuran-7-il}-2-etoxi-propiónico;

139. Ácido 2Z-etoxi-3-{4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-acrílico;

140. Ácido [rac]-2-etoxi-3-[3-metil-4-(2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico;

141. Ácido (S)-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-propoxi-propiónico;

142. Ácido 2Z-but-3-eniloxi-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-acrílico;

143. Ácido 2E-but-3-eniloxi-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-acrílico;

144. Ácido [rac]-3-{4-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-etoxi-propiónico;

145. Ácido [rac]-3-{4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-etoxi-propiónico;

146. Ácido [rac]-2-etoxi-3-{2-metil-4-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propoxi]-fenil}-propiónico;

147. Ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico;

148. Ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico;

149. Ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-2-etoxi-propiónico;

150. Ácido [rac]-2-etoxi-3-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-naftalen-1-il]-propiónico;

151. Ácido [rac]-2-etoxi-3-[7-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-benzo[b]tiofen-4-il]-propiónico;

152. Ácido [rac]-2-etoxi-3-{7-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-benzo[b]tiofen-4-il}-propiónico;

153. Ácido [rac]-2-etoxi-3-(7-{2-[2-(2-etoxi-4-fluoro-

fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-4-il)-propiónico;

154. Ácido [rac]-3-(7-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-4-il)-2-etoxi-propiónico;

155. Ácido [rac]-3-{7-[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-benzo[b]tiofen-4-il}-2-etoxi-propiónico;

156. Ácido (S)-2-etoxi-3-{3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico;

157. Ácido (2S)-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico;

158. Ácido [rac]-2-etoxi-3-{3-fluoro-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico;

159. Ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-3-propil-fenil}-propiónico;

160. Ácido (2S)-2-etoxi-3-{3-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico;

161. Ácido (2S)-2-etoxi-3-{2-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico;

162. Ácido [rac]-2-isopropoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico;

163. Ácido (S)-2-isopropoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico;

164. Ácido [rac]-3-{3-alil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-2-etoxi-propiónico;

Los compuestos particularmente preferidos de fórmula I son seleccionados del siguiente grupo:

Ácido 2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico;

Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-2-propoxi-propiónico;

Ácido (S)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico;

Ácido (S)-3-(4-{2-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-metoxi-propiónico;

Ácido (S)-2-metoxi-3-(4-{3-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-propiónico;

Ácido 2Z-Etoxi-3-{2-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-acrílico;

Ácido 2(S)-etoxi-3-{2-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico;

Ácido 2Z-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzofuran-7-il}-acrílico;

Ácido [rac]-2-[1-metil-3-oxo-3-fenil-(Z)-propenilamino]-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico;

Ácido [rac]-3-{2-hidroxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metoxi-propiónico;

Ácido [rac]-3-{3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(1-metil-3-oxo-3-fenil-(Z)-propenilamino)-propiónico;

Ácido [rac]-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico;

Ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico;

Ácido (2S)-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-

oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico; y

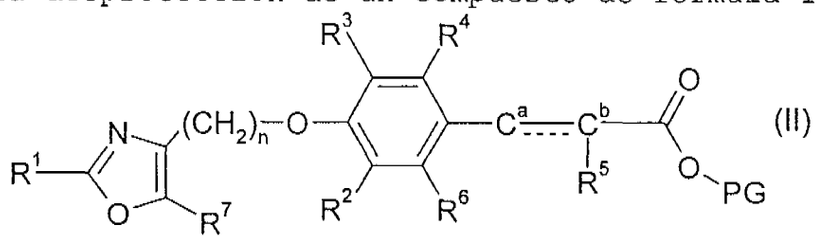
Ácido (2S)-2-etoxi-3-{3-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico.

Más particularmente preferido es el ácido (S)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b] tiofen-7-il}-propiónico y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres del mismo. Más preferido es ácido (S)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico.

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros o como racematos. La invención abarca todas estas formas.

Se puede apreciar, que los compuestos de la fórmula general (I) en esta invención pueden estar derivados a grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de reconvertirse en el compuesto parental *in vivo*.

Otro aspecto de la presente invención es el proceso para la elaboración de compuestos de fórmula I, que comprende la desprotección de un compuesto de fórmula II

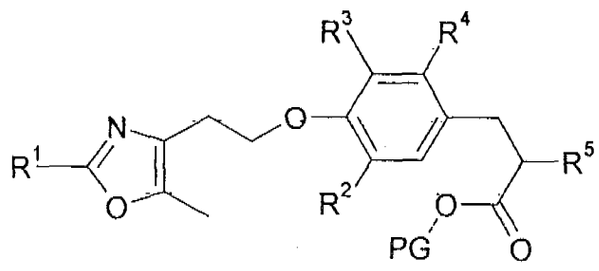


(II)

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y n son como se ha definido antes y PG es un grupo protector.

La presente invención también se refiere a un proceso para la elaboración de compuestos de fórmula (I) como se ha

grupo protector en un compuesto de fórmula (IIa)



(IIa)

en donde R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se ha definido antes y PG es un grupo protector, y opcionalmente convirtiendo el compuesto resultante de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable.

Posibles grupos protectores PG en compuestos de fórmula (II) son pej. alquilo inferior-, β-trimetilsililetilo y β-tricloroetil-ésteres, que pueden usarse para la protección de los correspondientes grupos carboxilo. Los grupos protectores alquil-éster inferior puede eliminarse en presencia de una base tal como pej. LiOH o NaOH en un solvente tal como pej. H_2O, etanol, tetrahidrofurano, o dioxano, o en una mezcla de tales solventes, pej. en un rango de temperatura de 10 - 50°C. El grupo protector β-tricloroetil-éster puede eliminarse en presencia de Zn en ácido acético, pej. en un rango de temperatura de 10 - 50°C. El grupo protector β-trimetilsililetil-éster puede eliminarse en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano, pej. en un rango de temperatura de 20 - 65°C. Los métodos para la conversión de un compuesto de fórmula (I), como se ha definido antes, en una sal farmacéuticamente aceptable son conocidos en el campo.

La invención se refiere además a compuestos de fórmula

(I) como se han definido antes, cuando se elaboran de acuerdo con el proceso definido antes.

Tal como se ha descrito antes, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden usarse como medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas por agonistas PPARα y/o PPARγ. Ejemplos de tales enfermedades son diabetes, particularmente diabetes mellitus no-insulino dependiente, hipertensión, niveles de lípidos y colesterol incrementados, enfermedades arterioscleróticas y síndromes metabólicos. Es preferido el uso como medicamento para el tratamiento y/o prevención de diabetes mellitus no insulino dependiente.

La invención por lo tanto se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se ha definido antes y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Además, la invención se refiere a compuestos como se ha definido antes para el uso como sustancias terapéuticamente activas, particularmente como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas por agonistas PPARα y/o PPARγ. Ejemplos de tales enfermedades son diabetes, particularmente diabetes mellitus no-insulino dependiente, hipertensión, niveles de lípidos y colesterol incrementados, enfermedades arterioscleróticas y síndromes metabólicos, preferiblemente diabetes mellitus no-insulino dependiente.

En otra realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que

están moduladas por agonistas PPARα y/o PPARγ, cuyo método comprende la administración de un compuesto de fórmula I a un humano o animal. Ejemplos preferidos de tales enfermedades son diabetes, particularmente diabetes mellitus no-insulino dependiente, hipertensión, niveles de lípidos y colesterol incrementados, enfermedades arterioscleróticas y síndromes metabólicos, preferiblemente para el tratamiento y/o prevención de diabetes mellitus no-insulino dependiente.

La invención además se refiere al uso de compuestos como se ha definido antes para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas por agonistas PPARα y/o PPARγ. Ejemplos preferidos de tales enfermedades son diabetes, particularmente diabetes mellitus no-insulino dependiente, hipertensión, niveles de lípidos y colesterol incrementados, enfermedades arterioscleróticas y síndromes metabólicos, preferiblemente diabetes mellitus no-insulino dependiente.

Además, la invención se refiere al uso de compuestos como se ha definido antes para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas por agonistas PPARα y/o PPARγ. Ejemplos de tales enfermedades son diabetes, particularmente diabetes mellitus no-insulino dependiente, hipertensión, niveles de lípidos y colesterol incrementados, enfermedades arterioscleróticas y síndromes metabólicos, preferiblemente diabetes mellitus no-insulino dependiente. Tales medicamentos comprenden un compuesto como se ha definido antes.

comprenden un compuesto como se ha definido antes.

Los compuestos de fórmula (I) pueden elaborarse mediante los métodos dados a continuación, por los métodos dados en los ejemplos o por métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para los pasos de reacción individual son conocidas por las personas entendidas en el campo. Los materiales de partida están tanto comercialmente disponibles o bien pueden prepararse por métodos análogos a los métodos proporcionados a continuación o en los ejemplos o mediante métodos conocidos en el campo, pej. de WO 94/27995, WO 98/42704 y PE 1078923 y las referencias citadas en ellas y de las referencias citadas en el siguiente texto.

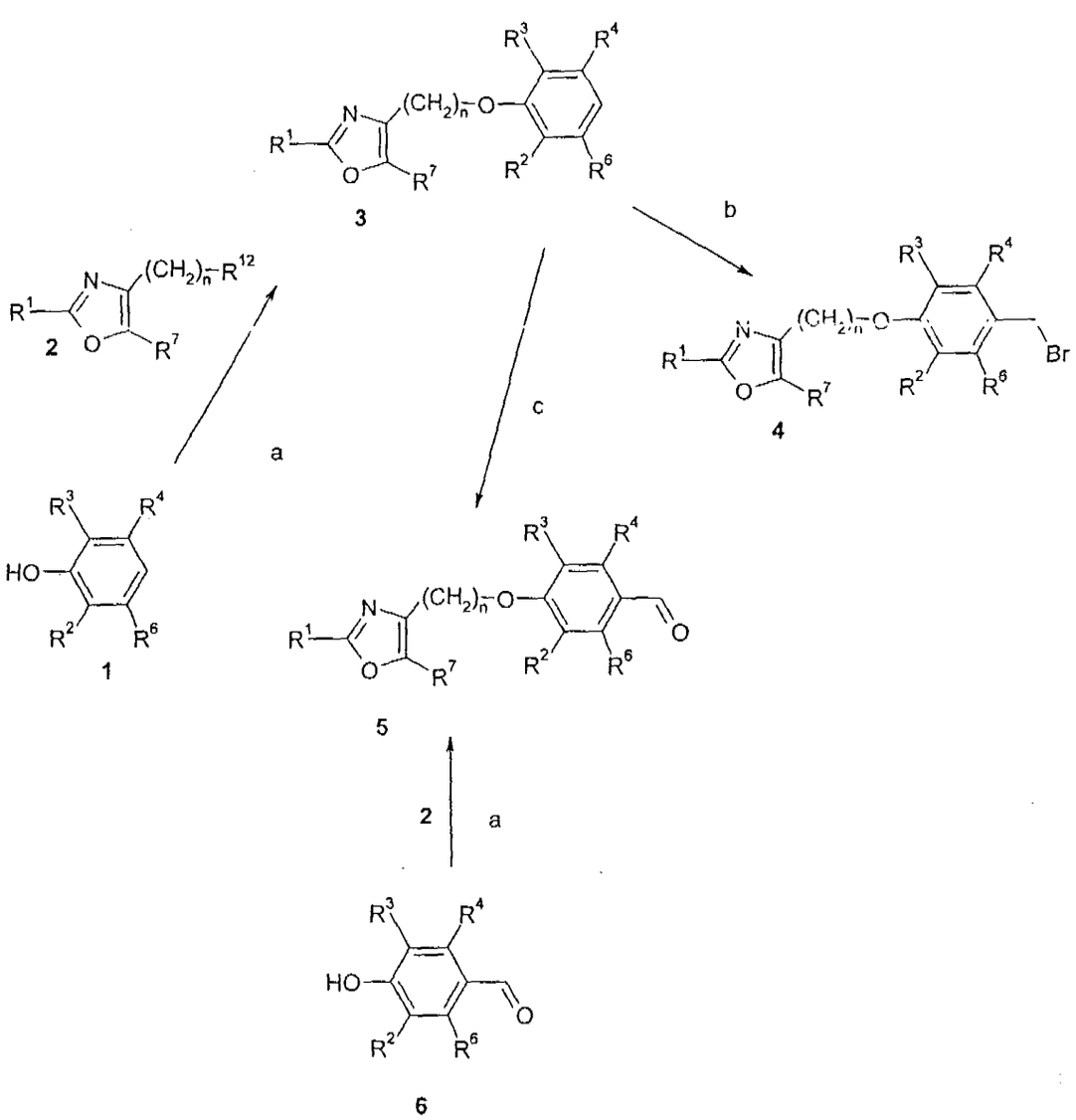
Los racematos de los compuestos de fórmula (I), (compuestos **11** en el esquema 1, compuestos **8** en el esquema 2, compuestos **rac-6** en el esquema 3) tanto como compuestos olefínicos aquirales de fórmula (I) con sustituyentes alcoxilo R^5 (compuestos **11** en el esquema 1) pueden pej. estar sintetizados de acuerdo con los métodos descritos en el esquema 1, esquema 2 y esquema 3 o por métodos análogos.

Los racematos y análogos ópticamente puros de los compuestos de fórmula (I) con sustituyentes amino R^5 (compuestos **6** en el esquema 3) pueden pej. estar sintetizados de acuerdo con los métodos descritos en el esquema 3 o por métodos análogos.

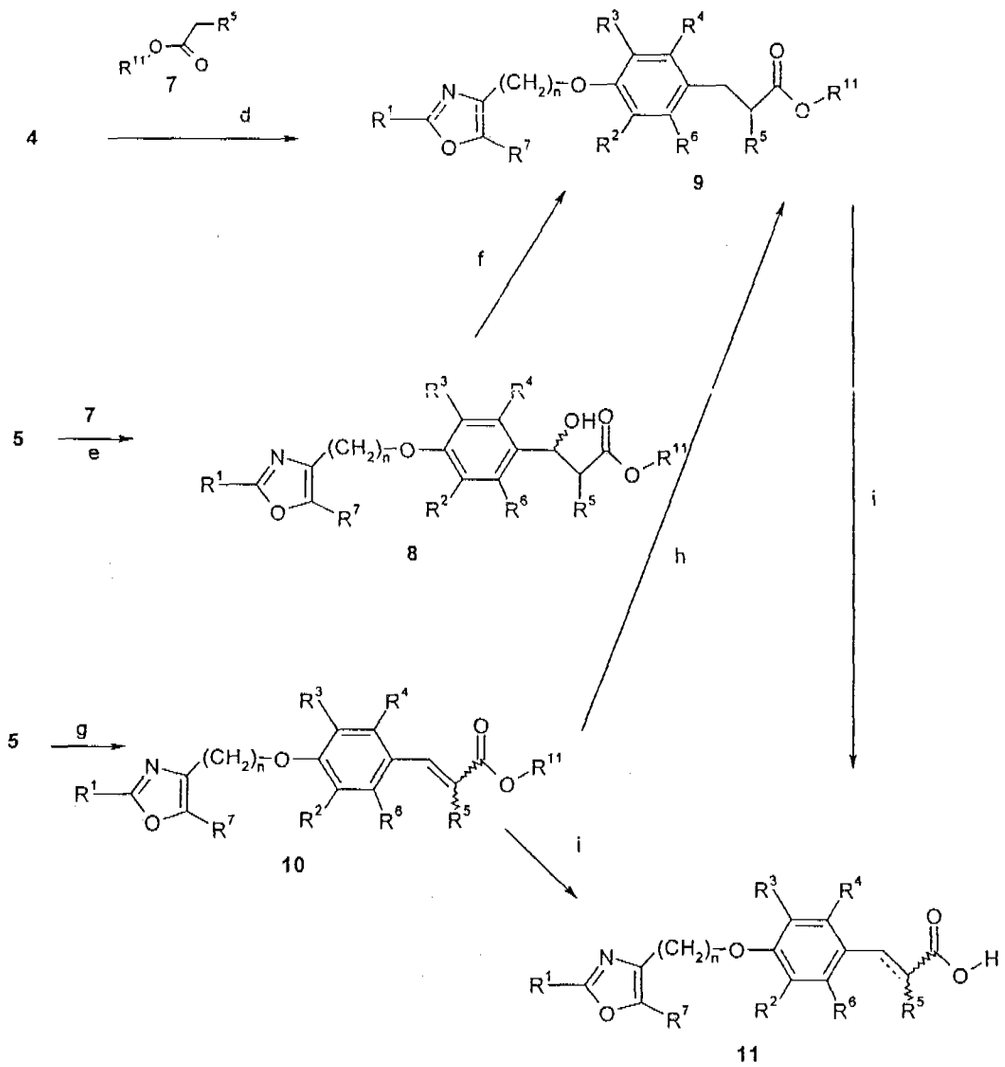
Los compuestos homoquirales de fórmula (I) con sustituyentes alcoxilo R^5, (compuesto **8** en el esquema 4) pueden prepararse de acuerdo con el método descrito en el esquema

4 o por métodos análogos.

Esquema I, parte I



Esquema I, parte II



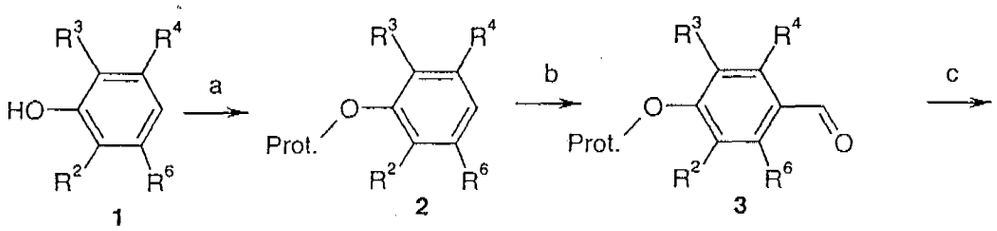
Los fenoles **1** y/o aldehídos **6** son conocidos o pueden sintetizarse por métodos conocidos en el campo. Ejemplos para posible síntesis de tales fenoles y aldehídos se proporcionan en los esquemas 5-10. Los compuestos Aril-oxazol **2** (preparados como se describe en los esquemas 11-12) son condensados con fenoles **1** o aldehídos **6** de acuerdo con los procedimientos bien conocidos: si R^{12} representa un grupo

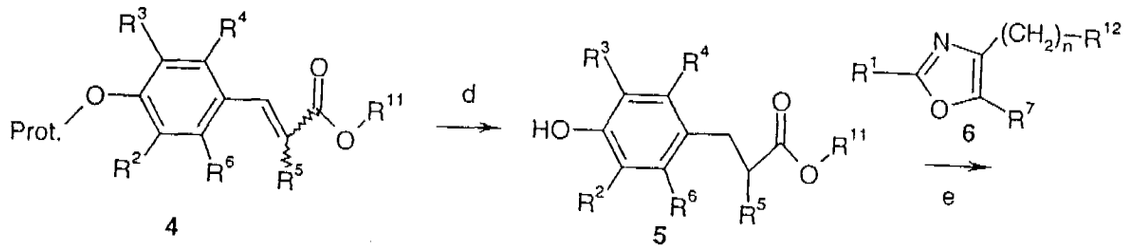
hidroxilo pej. a través de una reacción de ***Mitsunobu***, con trifenilfosfina y di-terc-butil-, diisopropil- o dietil-azodicarboxilato como reactivos; la reacción de ***Mitsunobu*** se lleva a cabo preferiblemente en un solvente similar a tolueno o tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Alternativamente, si R^{12} representa una mitad haluro, mesilato o tosilato, los compuestos aril-oxazol **2** pueden reaccionar con fenoles **1** o aldehídos **6** en solventes similares a N,N-dimetilformamida, acetona o metil-etil cetona en presencia de una base débil como carbonato de cesio o potasio en un rango de temperatura que va de temperatura ambiente a 140°C, preferiblemente alrededor de 50°C; de este modo son obtenidos los compuestos éter **3** o aldehídos **5** (paso a). Los anteriores son sometidos a bromometilación, pej. por tratamiento con trioxano y HBr, preferiblemente 62% de HBr ac., en un solvente inerte, preferiblemente diclorometano, preferiblemente a 0°C proporcionando un electrófilo altamente reactivo, a menudo bastante inestable **4** (paso b). El electrófilo **4** es adecuado para alquilar un enolato de ésteres de ácido alcoxi-acético **7** (R^{11} = alquilo inferior), preferiblemente el enolato de litio, preparado a -78°C por tratamiento de **7** con una base fuerte, no-nucleofílica como diisopropilamida de litio en un solvente inerte como tetrahidrofurano. Para incrementar la reactividad del nucleófilo enolato, la reacción se realiza preferiblemente en presencia de un cosolvente como hexametilfosforamida (HMPA) o 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU) para proporcionar ésteres **9** (paso d). Alternativamente, compuestos

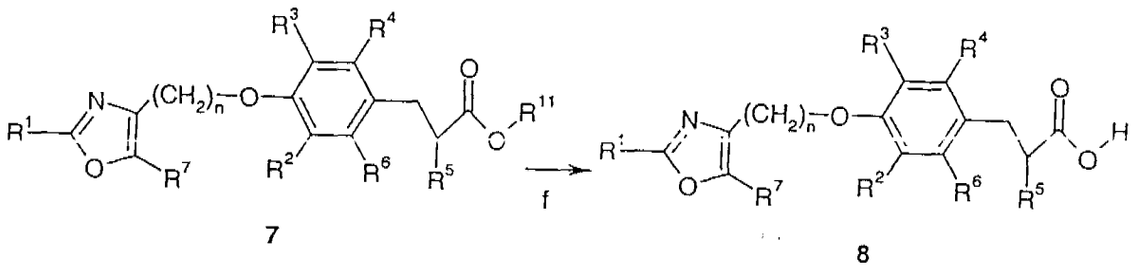
aldehído **5**, que están también disponibles por formilación de ***Vilsmeier*** o por formilación con diclorometil metil éter en presencia de tetracloruro de titanio, preferiblemente en diclorometano a una temperatura entre -78°C y temperatura de reflujo del solvente (paso c), se hacen reaccionar con un enolato de ésteres de ácido alcoxi-acético **7** (preferiblemente el enolato de litio, preparado a -78°C por tratamiento de **7** con una base fuerte, no-nucleofílica como diisopropilamida de litio en un solvente inerte como tetrahidrofurano), preferiblemente a temperaturas alrededor de -78°C, en solventes similares a tetrahidrofurano proporcionando el producto aldol **8** como una mezcla de diasterómeros (paso e). La eliminación del grupo hidroxi-bencílico de **8** con un agente reductor como pej. trietilsilano en presencia de un ácido de Lewis, como trifluoruro de boro, o un ácido prótico, como ácido trifluoroacético, en un solvente adecuado como el propio ácido trifluoroacético o diclorometano entre 0°C y 60°C proporcionando ésteres racémicos **9** (paso f). Alternativamente, los aldehídos **5** pueden reaccionar con una sal de ***Wittig*** como cloruro de (etoxi-etoxicarbonil-metil)-trifenil-fosfonio o bromuro de (metoxi-metoxicarbonil-metil)-trifenil-fosfonio en solventes similares a isopropanol, diclorometano o tetrahidrofurano o mezclas de los mismos en presencia de una base como carbonato potásico o 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), preferiblemente entre 0°C y la temperatura de reflujo de los solventes, proporcionando ésteres acrílicos **10** como isómeros E y/o Z (paso g). La hidrogenación de ésteres acrílicos **10** usando paladio

sobre carbono como catalizador, preferiblemente a temperatura ambiente y 1 atm. de presión de hidrógeno, en solventes similares a metanol, tetrahidrofurano, ácido acético, diclorometano y mezclas de los mismos, proporciona ésteres racémicos **9** (paso h). La hidrogenación de compuestos en que R^3-R^4 junto con el anillo benceno unido forma una mitad benzofurano, puede realizarse usando una extensión de los tiempos de reacción para proporcionar los correspondientes análogos benzo-dihidrofurano. En compuestos, en que R^3-R^4 junto con el anillo benceno unido forma una mitad benzotiofeno, la reducción del doble enlace se realiza preferiblemente con magnesio en mezclas de solvente como tetrahidrofurano/metanol entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los solventes. Los ésteres **9 y 10** pueden opcionalmente ser hidrolizados de acuerdo con los procedimientos estándar, pej. por tratamiento con un hidróxido alcalino como LiOH o NaOH en una mezcla polar de solvente como tetrahidrofurano/etanol/agua proporcionando ácidos carboxílicos **11** (paso i).

Esquema 2



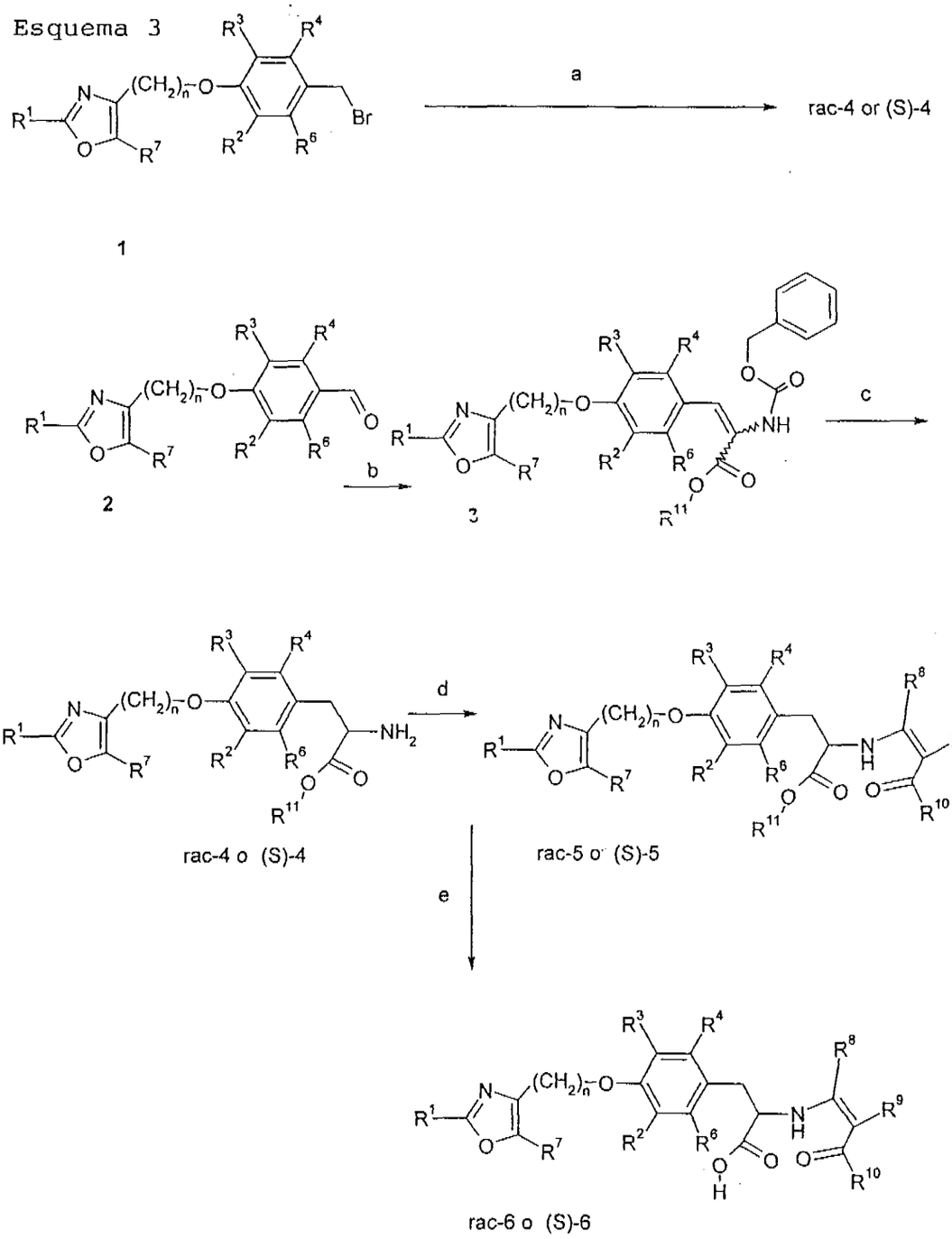




Los aldehídos **3** (opcionalmente llevando una función protectora) pueden obtenerse a partir de fenoles **1** o fenoles protegidos **2** (introducción de función protectora, preferiblemente un éter bencílico: paso a), por reacciones de formilación conocidas tales como la formilación de ***Vilsmeier*** o formilación por éter metílico de diclorometilo en presencia de tetracloruro de titanio, preferiblemente en diclorometano a temperaturas entre -78°C y la temperatura de reflujo del solvente (paso b). Los aldehídos **3** pueden reaccionar entonces con una sal de ***Wittig*** tal como cloruro de (etoxi-etoxicarbonil-metil)-trifenil-fosfonio o bromuro de (metoxi-metoxicarbonil-metil)-trifenil-fosfonio en solventes similares a isopropanol, diclorometano o tetrahidrofurano o mezclas de los mismos en presencia de una base como carbonato potásico o 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU),

preferiblemente entere 0°C y la temperatura de reflujo de los solventes, proporcionando ésteres acrílicos **4** como isómeros E y/o Z (paso c). La hidrogenación catalítica de ésteres acrílicos **4** con paladio sobre carbono en solventes similares a metanol, etanol o tetrahidrofurano proporciona fenoles **5** (paso d). En casos, donde R^3 y R^4 forman junto con el anillo benceno unido a benzotiofeno o una mitad benzofurano, es preferido un procedimiento de dos pasos: en una primera reacción, el enlace doble de la mitad éster acrílica se reduce usando magnesio en una mezcla de metanol y tetrahidrofurano entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los solventes. Subsiguientemente, el grupo protector como un éter bencílico se escinde, pej. usando dimetil sulfuro y eterato de dietilo de trifluoruro de boro en un solvente como diclorometano entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente para proporcionar compuestos fenólicos **5**. Estos se condensan entonces con ariloxazoles **6** a compuestos éter **7** (paso e) usando procedimientos bien conocidos descritos en el esquema 1 para la condensación de fenoles **1** o 4-hidroxi-benzaldehídos **6** con ariloxazoles. Los ésteres **7** pueden saponificarse opcionalmente a ácidos **8** usando las condiciones estándar de la hidrólisis alcalina (paso f).

Esquema 3

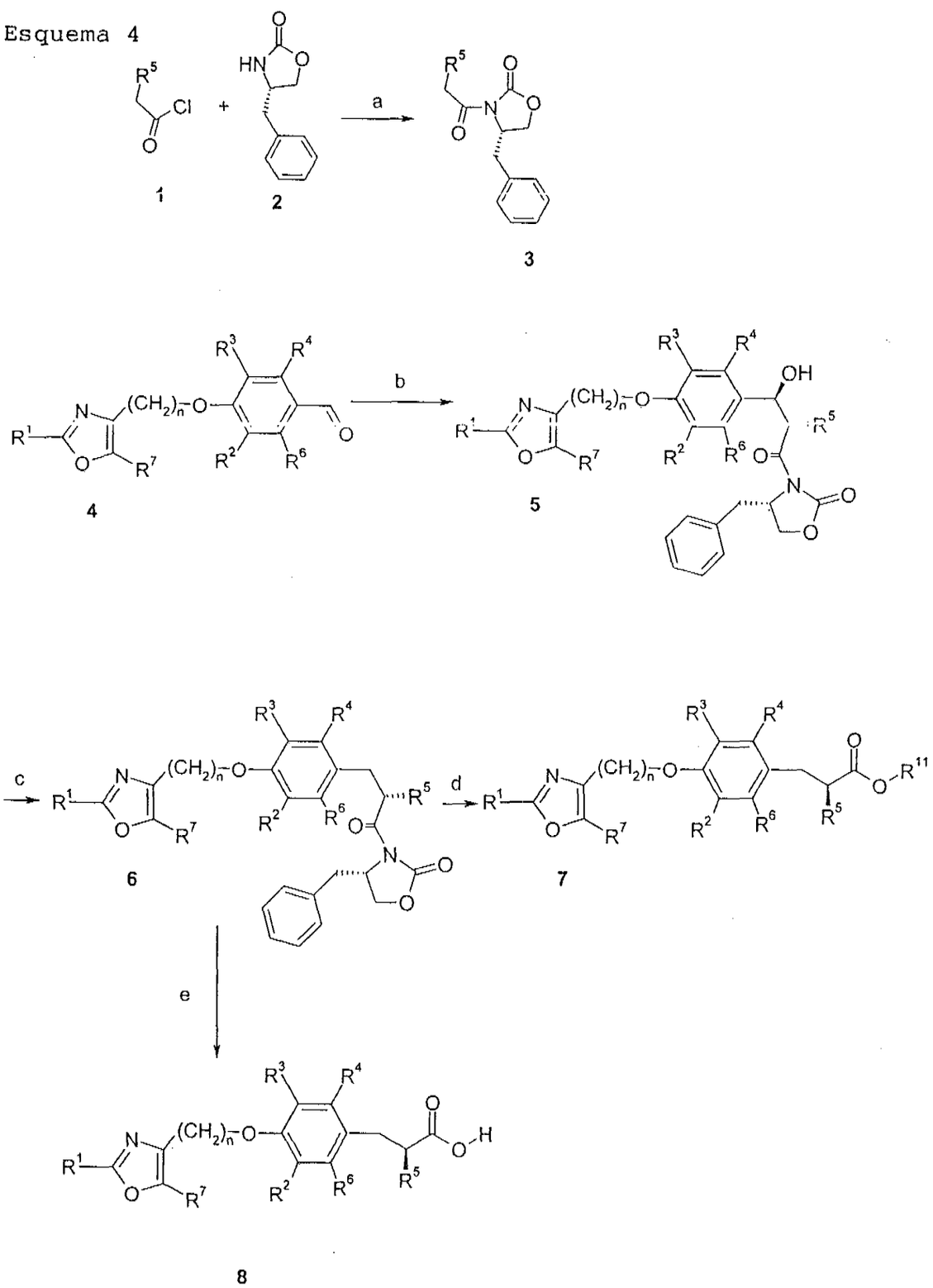


Los alfa amino ésteres **4** pueden prepararse por i) transformación de un éster de glicina protegido, preferiblemente N-(difenilmetileno) éster etílico de glicina, en un enolato correspondiente, preferiblemente el enolato de litio, preferiblemente a -78°C, por tratamiento con una base fuerte,

no nucleofílica como diisopropilamida de litio en un solvente inerte como tetrahidrofurano; ii) reacción del enolato formado con bencilbromuros **1** (los compuestos **4** en el esquema 1), preferiblemente entre -78°C y temperatura ambiente, preferiblemente en presencia de un cosolvente que incrementa la reactividad del nucleófilo como hexametilfosforamida (HMPA) o 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU); iii) hidrólisis del intermedio imina con un ácido, pej. solución de cloruro de hidrógeno diluida (paso a). Alternativamente, los alfa amino ésteres **4** pueden preparase a partir de aldehídos **2** (compuestos **5** en el esquema 1), por i) condensación con un éster fosfonoglicina adecuado pej. triéster metílico de N-(benciloxicarbonil)-alfa-fosfonoglicina en solventes similares a diclorometano o tetrahidrofurano en presencia de una base como base de Huenig entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente dando lugar a carbamatos de enamina **3**; ii) hidrogenación catalítica y desprotección de carbamatos de enamina **3** usando pej. hidrógeno en presencia de paladio sobre carbono en solventes similares a acetato de etilo, tetrahidrofurano o metanol (pasos b, c). Pueden obtenerse los alfa amino ésteres ópticamente puros **4** (preferiblemente los (S)-isómeros) i) por separación cromatográfica en antípodas usando una columna quiral de HPLC preparativa o ii) por hidrogenación catalítica de carbamatos de enamina **3** en presencia de catalizadores de rodio llevando ligandos quirales como 1,2-bis[(2S,5S)-2,5-dietilfosfolano]-benceno [comparar J. Am. Chem. Soc. (2000), 122(16), 3830-3838] en

solventes similares a metanol seguido por eliminación del grupo protector Z usando condiciones de reacción estándar como hidrogenolisis con la ayuda del catalizador de paladio. Los alfa amino ésteres **4** son convertidos entonces en enaminas **5** por reacción con cetonas adecuadas en solventes inertes como tolueno, opcionalmente en presencia de un catalizador como ácido p-tolueno sulfónico, y a temperatura de reflujo. En caso de usar 2-benzoil-ciclohexanona como componente cetona en un solvente inerte como anisol en presencia de Pd sobre carbono a temperaturas alrededor de 180 °C, la formación de enamina es seguida por aromatización (paso d). Los ésteres de enamina **rac-5** o **(S)-5** pueden saponificarse opcionalmente a ácidos **rac-6** o **(S)-6** usando condiciones estándar de hidrólisis alcalina (paso e).

Esquema 4



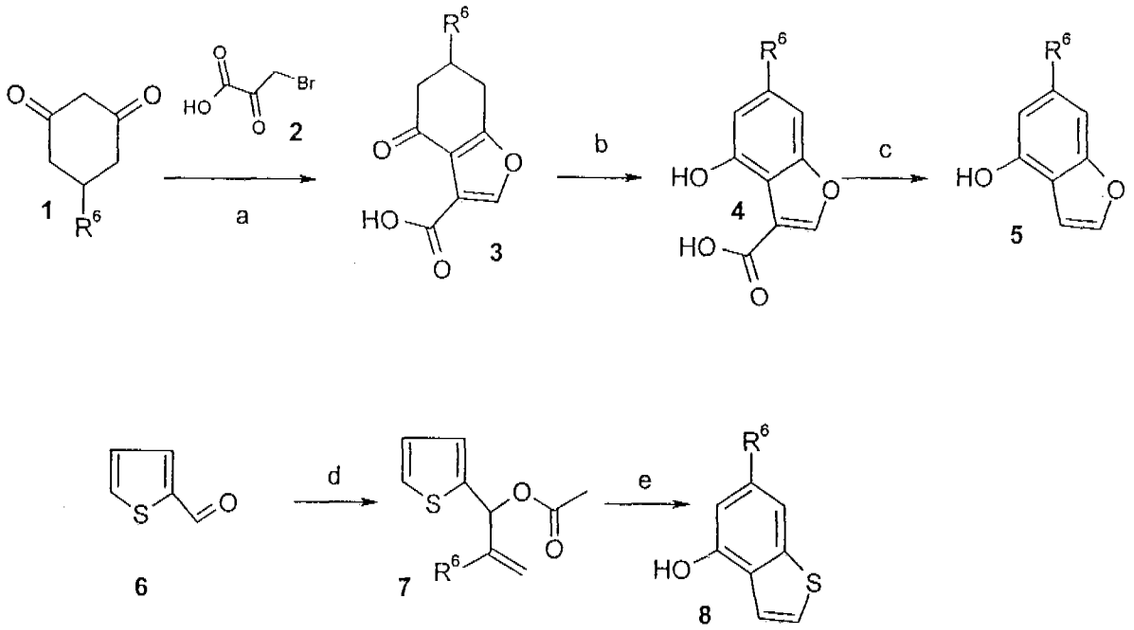
Los compuestos ácido homoquiral alfa alcoxi fenil-propiónico de fórmula **8** pueden prepararse de acuerdo con el método descrito en el esquema 4 o por métodos análogos conocidos en el campo.

El auxiliar quiral conocido **2** [(S)-4-bencil-oxazolidin-2-ona] es condensado con un cloruro de alcoxi-acetilo **1** en presencia de una base fuerte como n-butil litio en un solvente inerte como tetrahidrofurano a temperaturas alrededor de -78°C para producir el bloque de construcción **3** (paso a). Este último es tratado de acuerdo con la bibliografía precedente [Tetrahedron Asymmetry (1999), 10, 1353-1367] con triflato de dibutilboro y una amina terciaria como trietilamina en diclorometano para generar el correspondiente enolato de boro, que reacciona subsiguientemente a bajas temperaturas con benzaldehídos **4** (compuestos **5** en el esquema 1) resultando en compuestos **5** (paso b). En los compuestos **5**, uno de los cuatro posibles estereoisómeros es fuertemente predominante (estereoquímica como se indica sin comprobación rigurosa). El grupo hidroxi bencílico se elimina por reducción como se describe para la conversión de los compuestos **8** a compuestos **9** en el esquema 1 para proporcionar el penúltimo intermedio **6** (paso c). Los ésteres **7** o compuestos ácido **8** pueden finalmente obtenerse sin racemización por alcoholisis cuidadosa con un alcoholato sódico en el correspondiente alcohol como solvente o en solventes similares a tetrahidrofurano o dioxano a temperaturas alrededor de 0°C (paso d) o por hidrólisis cuidadosa con NaOH diluido en tetrahidrofurano/agua a 0°C (paso e). La pureza

óptica de los compuestos **7** y **8** puede determinarse por HPLC quiral o por espectroscopía 1H-RMN en presencia de un solvente quiral como 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoro-etanol y se ha encontrado alto en todos los casos ejemplificados.

Los Fenoles **1** y/o aldehídos **6** (esquema 1), fenoles **1** y/o fenoles protegidos **2** y/o aldehídos protegidos **3** (esquema 2) y oxazoles **2** (esquema 1) son conocidos o pueden sintetizarse por métodos conocidos en el campo. Ejemplos para posible síntesis de estos intermedios claves se proporcionan en los esquemas 5-12.

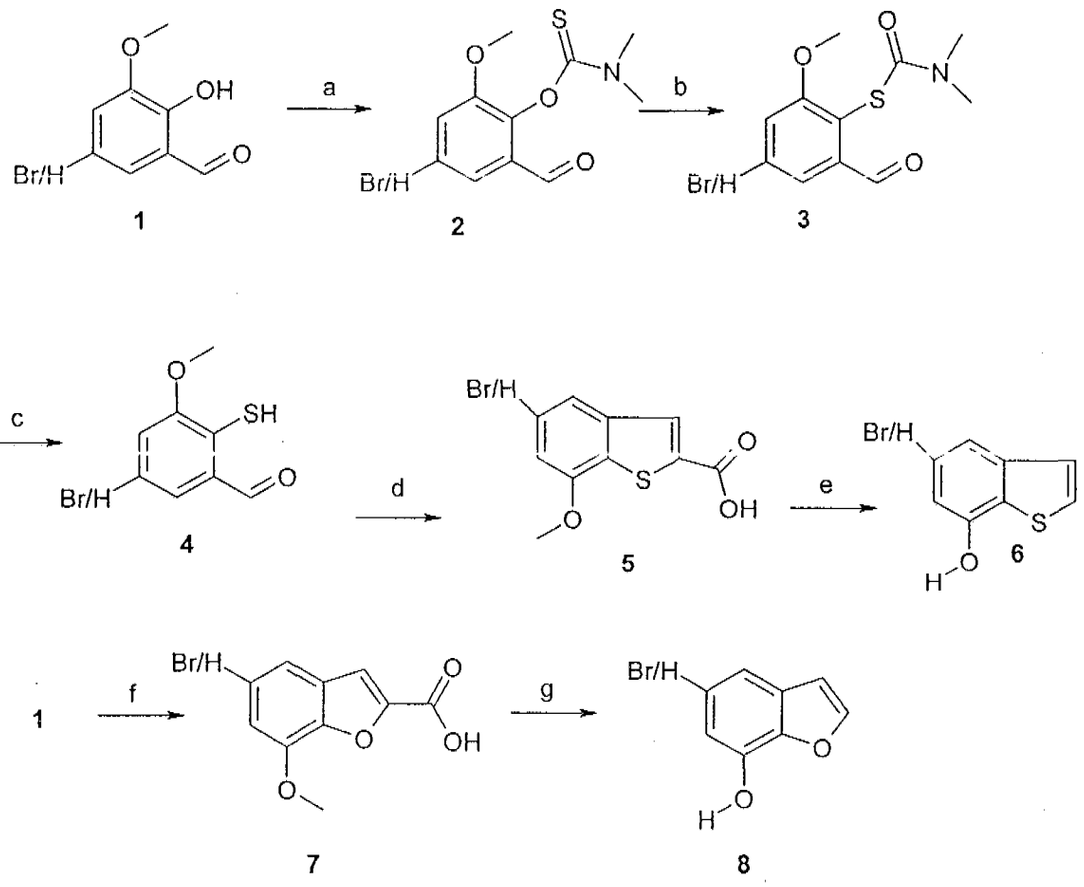
Esquema 5



Son conocidos 4-hidroxi-benzofuranos **5** [Synthetic Communications (1986), 16(13), 1635-1640; Helvetica Chimica Acta (1933), 16, 121-129] y 4-hidroxi-benzotiofenos **8** [Jpn. Kokai Tokkyo Koho (2001), 2001048876A2]. Por tanto, pueden reaccionar ciclohexano-1,3-dionas **1** llevando sustituyentes variable R^6 en la posición 5 con ácido bromo-pirúvico en

metanol en presencia de una base como hidróxido potásico a temperaturas entre 0°C y la temperatura de reflujo de metanol seguida por tratamiento con ácido clorhídrico a alrededor de 100°C para proporcionar ácidos furan-carboxílicos **3** (paso a). El tratamiento de estos ácidos furan-carboxílicos **3** en un solvente inerte como decahidro-naftaleno en presencia de un aceptor hidrógeno como dodeceno y paladio sobre carbono, preferiblemente en reflujo, proporcionando carboxi-benzofuranos **4** (paso b), que son descarboxilados a benzofuranos **5**, pej. usando polvo de cobre en quinolina a temperaturas entre 200°C y 240°C (paso c). El tratamiento de 2-tiofenocarbaldehído **6** con vinil-litio adecuado o derivados de vinil-magnesio en solventes similares a tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxi-etano, preferiblemente en un rango de temperaturas entre -78°C y temperatura ambiente, seguida por tratamiento in situ con anhídrido acético proporcionando tiofenos **7** con sustitución variable R^6 (paso d). El tratamiento de tiofenos **7** con monóxido de carbono, preferiblemente a una presión de 20 a 60 bar, un catalizador de paladio como acetato de paladio, una fosfina como trifenilfosfina, en mezclas de solvente que puede contener típicamente anhídrido acético, trietilamina, tolueno o tetrahidrofurano, preferiblemente en un rango de temperatura entre 100°C y 160°C, proporciona tras la saponificación de la función acetato, benzotiofenos **8** (paso e).

Esquema 6

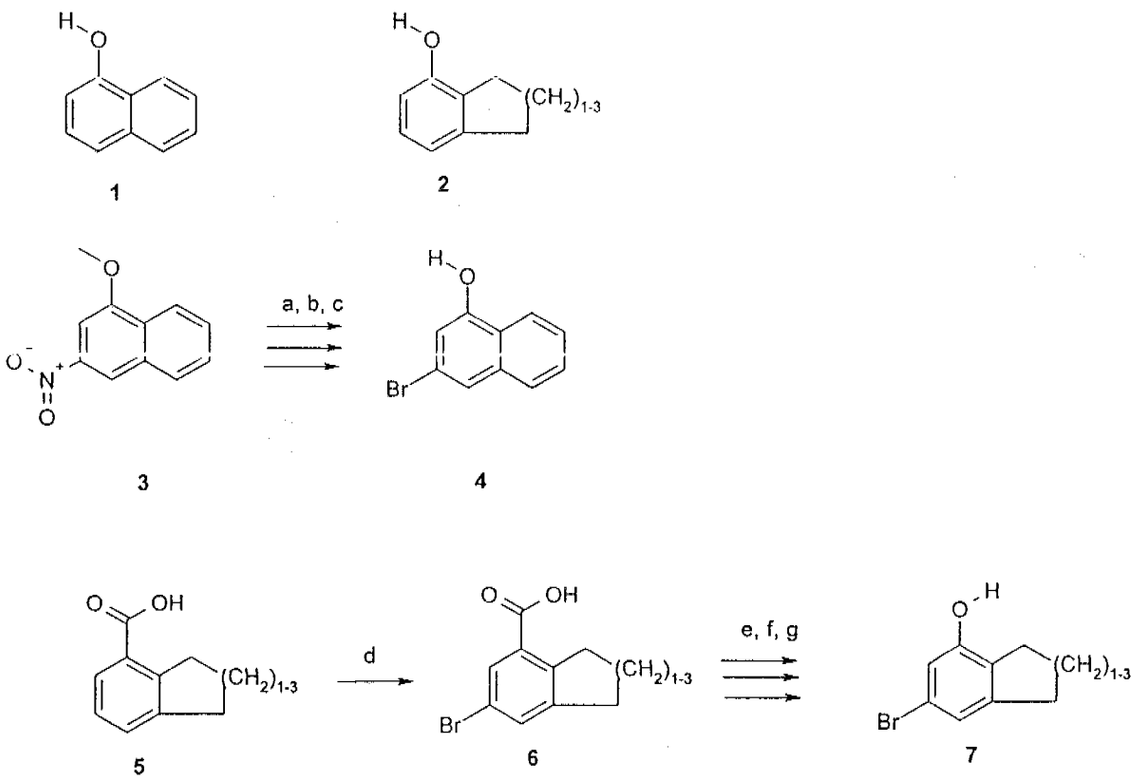


2-Hidroxi-3-metoxi-benzaldehído **1**, opcionalmente sustituido con bromo en la posición 5, puede transformarse en benzo[b]tiofen-7-ol **6** o 5-bromo-benzo[b]tiofen-7-ol **6**. Esta secuencia se puede llevar a cabo en analogía al método descrito en J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1983(12), 2973-7. Para la transformación de 2-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído en benzo[b]tiofen-7-ol: tratamiento con N,N- cloruro de dimetiltiocarbamoilo en un solvente como tetrahidrofurano en presencia de una base acuosa como hidróxido potásico en agua o en presencia de una base orgánica como diisopropil-etil-amina, preferiblemente a unas temperaturas entre 0°C y

temperatura ambiente, generando tionocarbamatos **2** (paso a); la reorganización térmica de **2** sin solvente o preferiblemente en un solvente inerte como difenil éter a temperaturas entre 200°C y 280°C proporciona S-ariltiocarbamatos **3** (paso b); la saponificación en un solvente como an alcohol con una base como hidróxido sódico o potásico, preferiblemente entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los solventes, dirige a tiofenoles **4** (paso c); la reacción de tiofenoles **4** con cloroacetato sódico en agua o una mezcla de agua alcohol en presencia de una base como hidróxido sódico o potásico en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los solventes produciendo entonces ácidos benzotiofenocarboxílicos **5** (paso d); la descarboxilación, pej. en quinolina en presencia de cobre bronce a temperaturas entre 200°C y 240°C, seguida por la escisión de la función metil éter, pej. por tratamiento con ácido bromhídrico acuoso en ácido acético en reflujo, proporcionando finalmente benzo[b]tiofen-7-oles **6** (paso e). El 7-hidroxi-benzofurano es conocido y comercialmente disponible [J. Med. Chem. (1987), 30(1), 62-7]. en una secuencia similar a la descrita antes, el 5-bromo-análogo puede preparase de 2-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído **1** mediante reacción con cloro-actetato de etilo en un solvente como N,N-dimetilformamida en presencia de una base como carbonato potásico a temperaturas entre 60°C y 120°C proporcionando ácido benzofuran carboxílico **7** (paso f). La decarboxilación como se ha descrito antes y asegurando la escisión de éter, preferiblemente con hidrocloruro

de piridina a temperatura alrededor de 200°C, proporcionando entonces 5-bromo-7-hidroxi-benzofurano **8** (paso g).

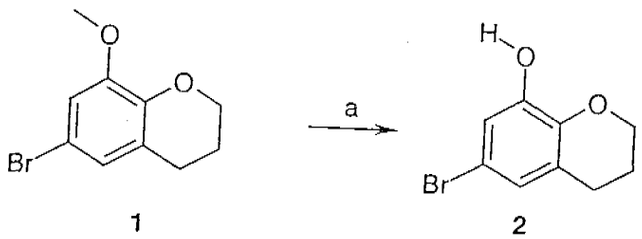
Esquema 7



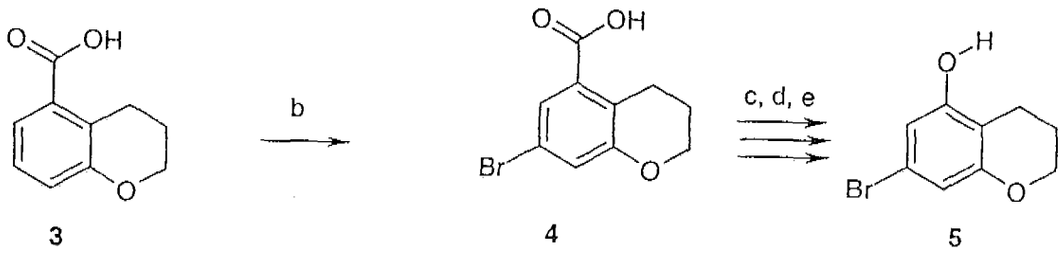
1-Hidroxi-naftaleno **1** y 2,3- fenoles anillados **2** con un anillo de 5, 6 y 7 miembros están comercialmente disponibles o son conocidos [ver J. Am. Chem. Soc. (1988), 110(19), 6471-6480; U.S. (2000) 6121397; PCT Sol. Int. (1999) WO99/10339]. 3-Bromo-1-hidroxi-naftaleno **4**, un intermedio que lleva una funcionalidad, que permite las modificaciones sintéticas en un estadío final, puede prepararse a partir de 3-nitro-1-metoxi-naftaleno **3** [Monatsh. Chem. (1992), 123(6-7), 637-645] mediante procedimientos bien establecidos, es decir, reducción de la función nitro, pej. mediante hidrogenación en presencia de un catalizador de

paladio, seguida por diazotización, reacción de ***Sandmeyer*** y escisión de la función del éter metílico proporcionando 3-bromo-1-hidroxi-naftaleno **4** (pasos a, b, c). Los ácidos 2,3-fusionados carboxílicos **5** son conocidos, sus análogos 3-bromo **6** son conocidos o pueden prepararse por métodos establecidos de bromación de núcleos aromáticos [J. Org. Chem. (1978), 43(11), 2167-70; Ger. Offen. (1977), DE 2633905] (paso d). Como los ácidos 3-bromo-benzoico pueden convertirse en los fenoles correspondientes **7** mediante métodos conocidos tales como pej. reducción exhaustiva con boro al correspondiente alcohol, oxidación, pej. usando condiciones de Swern (cloruro de oxalilo / dimetilsulfóxido / trietilamina en diclorometano, -78°C a temperatura ambiente) al correspondiente aldehído, seguido por oxidación de ***Baeyer-Villiger*** con ácido peracético (40%) en ácido acético (pasos e, f, g).

Esquema 8

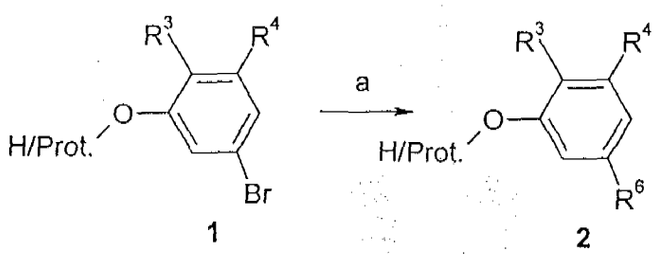


1 2



El compuesto bromo-metoxilo **1** caracterizado por un anillo hexahidropirano fusionado es conocido [Can. J. Chem. (1982), 60(16), 2093-8]. La escisión de la función metoxi éter con hidrocloruro de piridina a temperaturas alrededor de 200°C produciendo 3-bromo-fenol **2** (paso a). El bloque de construcción isomérico puede obtenerse como sigue: Ácido carboxílico **3** [U.S. (1999), US 5856529 A] puede bromarse para proporcionar el derivado 3-bromo **4** (paso b) que puede transformarse en fenol **5** por una secuencia análoga a la descrita por los compuestos de transformación **6** en compuestos **7** en el esquema 7 (pasos c, d, e).

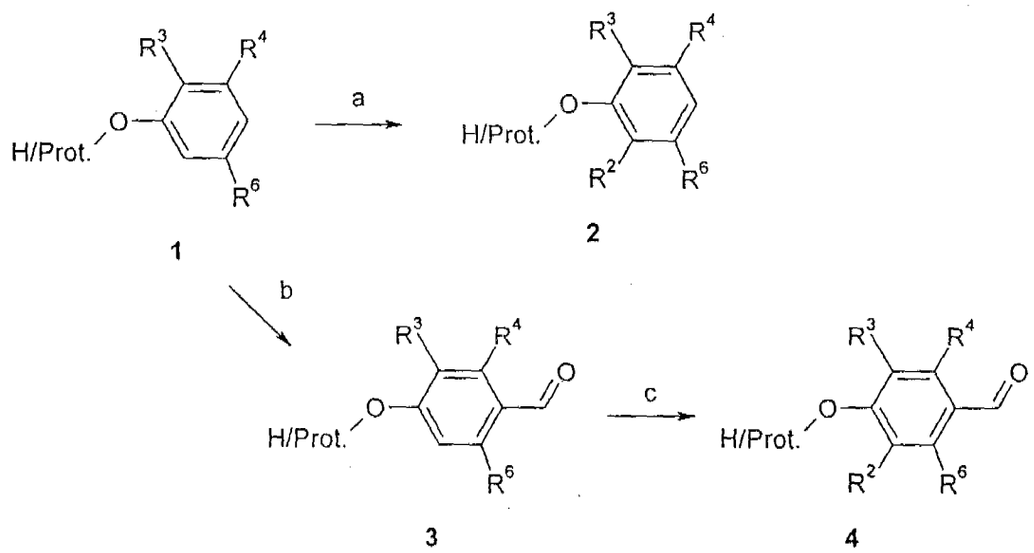
Esquema 9



Los 3-bromo-fenoles **1**, opcionalmente llevando una función protectora, pueden convertirse en análogos fenoles **2** llevando sustituyentes variables R^6 transformando primero el compuesto bromo en los derivados correspondientes aril-

litio (pej. usando un reactivo alquil litio en un solvente como tetrahidrofurano, preferiblemente a una temperatura alrededor de -78°C) y entonces apantallar este último con una variedad de electrófilos usando métodos bien conocidos en el campo (paso a). Para la síntesis de fenoles (R^6=OH), los compuestos aril litio reaccionan con trimetil-borato a temperaturas entre -78°C y la temperatura de reflujo de tetrahidrofurano, seguida por oxidación con pej. N-metil morfolina N-óxido, preferiblemente a la temperatura de reflujo de tetrahidrofurano [comparar Synlett 1995(09), 931-932]. Estos fenoles **2** con R^6 igual a OH pueden transformarse entonces en los correspondientes compuestos éter por métodos conocidos.

Esquema 10

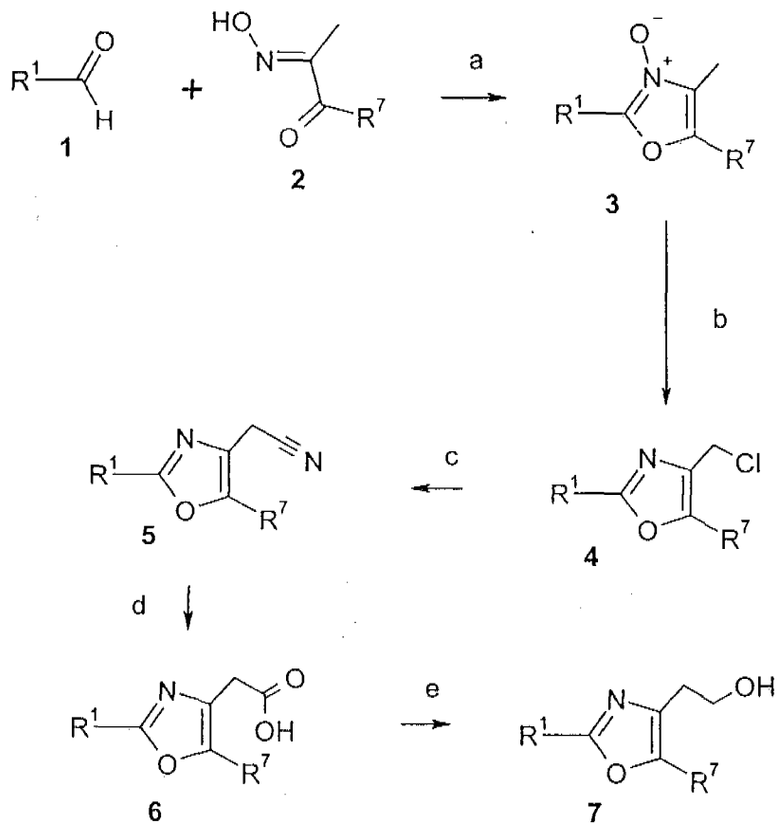


1 **2** **3** **4**

Los fenoles **1**, opcionalmente portando una función protectora, puede además funcionalizarse en fenoles **2** portando sustituyentes adicionales R^2 por métodos conocidos de sustitu-

ción aromática electrofílica. En muchos casos, la mezcla de productos orto / para - sustitución-, y orto / para - di-sustitución se formarán en proporciones dependientes de las condiciones precisas de reacción. En tales casos, las condiciones de reacción pueden optimizarse para alcanzar el máximo rendimiento de producto mono-orto; opcionalmente, la mezcla de productos pueden separarse también en isómeros puros por métodos conocidos tales como cromatografía en gel de sílice (paso a). Los compuestos 4-formilo **3** pueden obtenerse a partir de fenoles **1**, opcionalmente llevando una función protectora, mediante reacciones de formilación tales como la formilación de ***Vilsmeier*** o mediante formilación con diclorometil metil éter en presencia de tetracloruro de titanio, preferiblemente en diclorometano a temperaturas entre -78°C y la temperatura de reflujo del solvente (paso b). Los compuestos 4-formilo **3** pueden usarse de nuevo como materiales de partida mediante métodos conocidos de sustitución aromática electrofílica proporcionando los compuestos **4** llevando un sustituyente adicional R^2 (paso c).

Esquema 11

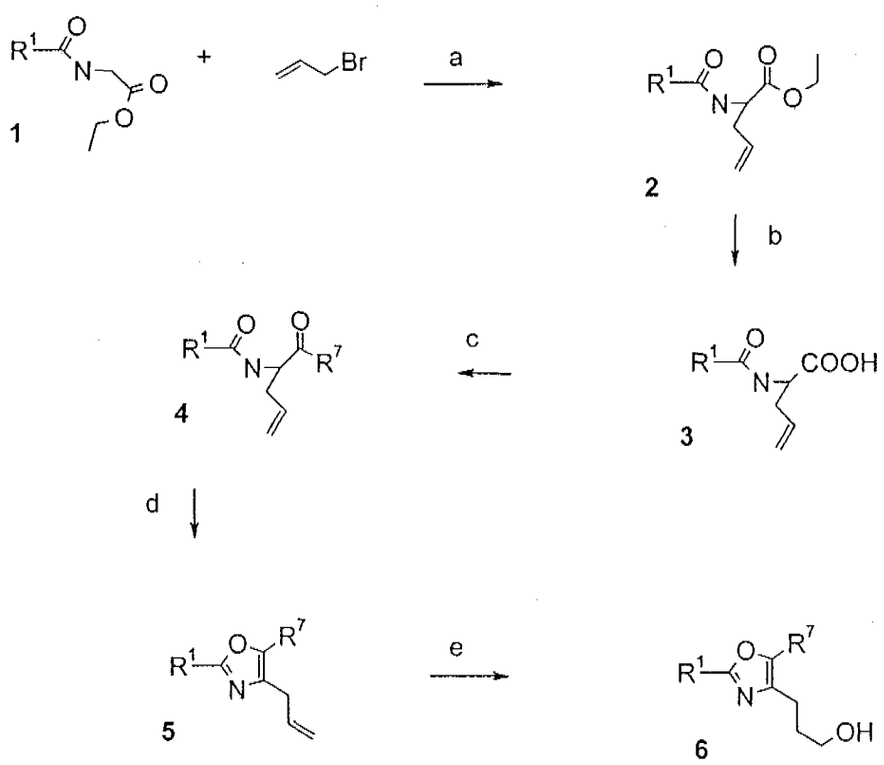


Los aldehídos **1** están comercialmente disponibles o son conocidos. Están condensados con diqueto-monoximas **2** de acuerdo con la bibliografía precedente (Diels, O.; Riley, K.; Chem Ber (1915), 48, 897) en presencia de un ácido fuerte, típicamente HCl, en un solvente polar como AcOH para proporcionar los oxazol-N-óxidos **3** (paso a). El tratamiento subsiguiente con $POCl_3$ en diclorometano bajo reflujo proporciona los cloruros primarios correspondientes **4** (Goto, Y.; Yamazaki, M.; Hamana, M.; Chem Pharm Bull (1971), 19, 2050, paso b). Estos intermedios son usados tanto como transformados de acuerdo con los métodos bien establecidos

en los correspondientes alcoholes o alcoholes activados como mesilatos o tosilatos o en los bromuros o yoduros, o finalmente más elaborados a través de la reacción S_N2 con NaCN para proporcionar, a través de nitrilos **5** (paso c), hidrólisis exhaustiva (paso d) y reducción (paso e), pej. con borano en tetrahidrofurano, los bloques de construcción **7**.

4-Clorometil-2-arilo o 2-heteroaril-oxazoles **4** con R^7 igual a hidrógeno son preparados preferiblemente de las correspondientes aril o heteroaril carboxamidas y 1,3-dicloroacetona como se describe pej. en Bioorg. Med. Chem. Lett. (2000), 10(17), 2041-2044.

Esquema 12



Los ésteres de N-Acil-glicina **1** están tanto comercialmente disponibles, conocidos, o pueden prepararse mediante opera-

ciones estándar de N-acilación. Los ésteres mono-alilados **2** pueden obtenerse fácilmente por doble desprotonización de **1** con una base fuerte, no nucleofílica como LiHMDS en un solvente aprótico como THF, típicamente a -78°C, seguido por tratamiento con bromuro de alilo para producir selectivamente los productos C-alquilados **2** (paso a). La hidrólisis estándar genera intermedios ácidos **3** (paso b), que son transformados entonces, siguiendo la literatura precedente bien establecida (J. Med. Chem. (1996), 39, 3897), en compuestos **4** (paso c). El cierre del anillo a oxazol usando ácido trifluoro-acético y anhídrido trifluoro-acético como reactivos genera los intermedios clave **5** (paso d), que, finalmente, son elaborados a través de hidroboración de los alcoholes diana **6**, pej. con 9-BBN en THF y aconteciendo el proceso oxidativo con H_2O_2 y NaOH (paso e).

Los siguientes tests se llevaron a cabo para determinar la actividad de los compuestos de fórmula I.

La información sobre los ensayos realizados puede encontrarse en: Nichols JS et al. "Development of a scintillation proximity assay for peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand binding domain", (1998) Anal. Biochem. 257: 112-119.

Los clones de cDNA de longitud total para el PPARα humano y PPARγ de ratón se obtuvieron mediante RT-PCR a partir de cRNA de tejido adiposo humano e hígado de ratón, respectivamente, clonado en vectores plasmídicos y verificados mediante secuenciación de ADN. Los vectores de expresión bacterianos y de mamíferos se construyeron para producir pro-

teínas con dominios de unión al ADN de la glutatión-s-transferasa (GST) y Gal4 fusionadas a los dominios de unión a ligando (LBD) de PPARγ (aa 174 a 476) y PPARα (aa 167 a 469). Para conseguirlo, las porciones de las secuencias clonadas que codifican los LBDs se amplificaron a partir de los clones de longitud total por PCR y luego subclonados en los vectores plasmídicos pGEX4T-2 (Pharmacia) y pFA-CMV (Stratagene). Los clones finales se verificaron por análisis de la secuencia de ADN.

La inducción, la expresión, y la purificación de las proteínas de fusión GST-LBD se realizaron en células de la cepa BL21(pLis) de *E. coli* mediante métodos estándar (Ref: Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Pres, editado por Ausubel et al.).

Ensayo de Unión de Radioligando

La unión del receptor PPARα se probó en TKE10 (10 mM Tris-HCl, pH 8, 50 mM KCl, 2mM EDTA, 0,1 mg/ml de BSA libre de grasas y 10 mM de DTT). En cada uno de los 96 pocillos se incubó un equivalente de 2,4 µg de proteína de fusión y radioligando GST-PPARα-LBD, pej. 40000 dpm ácido 2(S)-(2-benzoil-fenilamino)-3-{4-[1,1-ditritio-2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}- propiónico, en un volumen de 100 µl a TA durante 2 hrs. El ligando unido se separó del no unido mediante separación en fase sólida, usando placas MultiScreen (Millipore) rellenas con 80 µl de SG25 de acuerdo con las recomendaciones de elaboración.

La unión del receptor de PPARγ se probó en TKE50 (50mM Tris-HCl, pH 8, 50 mM KCl, 2mM EDTA, 0,1 mg/ml de BSA libre de

grasas y 10 mM DTT). En cada uno de los 96 pocillos se unió un equivalente de 140 ng de proteína de fusión de GST-PPARγ-LBD a 10 µg de cuentas de SPA (PharmaciaAmersham) en un volumen final de 50 µl por agitación. El lodo resultante se incubó durante 1h a TA y se centrifugó durante 2 min a 1300g. El sobrenadante que contiene la proteína no unida se eliminó y el pellet semiseco que contiene las cuentas cubiertas por receptor se resuspendió en 50 µl de TKE. Para la unión del radioligando pej. se añadieron 10000 dpm de ácido 2(S)-(2-benzoil-fenilamino)-3-{4-[1,1-ditritio-2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico en 50 µl, la reacción se incubó a TA durante 1h y se realizó el recuento de centelleos de proximidad. Todos los ensayos de unión se realizaron en placas de 96 pocillos y la cantidad de ligando unido se midió en un Packard TopCount usando OptiPlates (Packard). La unión no específica se determinó en presencia de 10^{-4} M de compuesto sin marcar. Las curvas de dosis-respuesta se realizaron por triplicado dentro de un rango de concentración de 10^{-10} M a 10^{-4} M.

Ensayo de gen Marcador de la Transcripción de la Luciferasa

Se hicieron crecer células de riñón de hámster recién nacido (BHK21 ATCC CCL10) en medio DMEM que contiene 10% de FBS a 37°C en una atmósfera con 95% O_2:5% CO_2. Las células se situaron en placas de 6 pozos en una densidad de 10^5 Células/pozo y entonces se transfectaron por rondas tanto con los plásmidos de expresión pFA-PPARγ-LBD o pFA-PPARα-LBD más el plásmido marcador pFR-luc (Stratagene) y un plásmido de expresión que codifica la forma secretable de la fosfatasa

alcalina (SEAP) como control de normalización. La transfección se realizó con el reactivo Fugeno 6 (Roche Molecular Biochemicals) de acuerdo con protocolo sugerido. Seis horas tras la transfección, las células se recogieron por tripsinización y se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad de 10^4 células/pozo. Tras 24 horas para permitir la unión de las células, se eliminó el medio y se reemplazó con 100 µl de medio libre de rojo fenol que contiene las sustancias prueba o los ligandos control (final. 0,1% DMSO). Tras la incubación de las células durante 24 horas con las sustancias, se recuperó 50 µl del sobrenadante y se analizó la actividad SEAP (Roche Molecular Biochemicals). Se descartó el sobrenadante sobrante, se añadieron 50 µl de PBS por pocillo seguido por un volumen de reactivo de luz constante de luciferasa (Roche Molecular Biochemicals) para lisar las células e iniciar la reacción de la luciferasa. La luminiscencia para ambos SEAP y luciferasa se midió en un Packard TopCount. La actividad luciferasa se normalizó con el control SEAP y la activación transcripcional en presencia de una sustancia prueba se expresó como sobreactivación de las células incubadas en ausencia de la sustancia. Los valores de EC50 se calcularon usando el programa XLfit (ID Business Solutions Ltd. UK).

Los compuestos de la presente invención presentan valores de IC_{50} de 0,1 nM a 50 µM, preferiblemente 1 nM a 10 µM, particularmente 1 - 3500 nM, más preferidos 1 - 500 nM, para PPARα y PPARγ. Los compuestos además presentan valores de EC_{50} de 0,1 nM a 50 µM, preferiblemente 1 nM a 10 µM, más

preferiblemente 1 - 3500 nM, particularmente 1 - 500 nM, para PPARα y PPARγ.

	PPARα IC_{50}	PPARγ IC_{50}	PPARα EC_{50}	PPARγ EC_{50}
Ejemplo 1	117 nmol/l	46 nmol/l	27 nmol/l	94 nmol/l
Ejemplo 2	21,7 nmol/l	6,6 nmol/l	13 nmol/l	21 nmol/l
Ejemplo 7	114 nmol/l	113 nmol/l	17 nmol/l	68 nmol/l
Ejemplo 11	38,2 nmol/l	18,8 nmol/l	50 nmol/l	21 nmol/l
Ejemplo 48	n.d.	3170 nmol/l	8 nmol/l	464 nmol/l
Ejemplo 83	109 nmol/l	25 nmol/l	746 nmol/l	188 nmol/l
Ejemplo 106	259 nmol/l	112 nmol/l	138 nmol/l	501 nmol/l
Rosiglitazona	inactivo	465 nmol/l	inactivo	25 nmol/l

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables y ésteres pueden usarse como medicamentos, pej. en forma de preparaciones farmacéuticas para administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, peroralmente, pej. en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, rectalmente, pej. en forma de supositorios, parenteralmente, pej. en forma de soluciones inyectables o infusiones, o tópicamente, pej. en forma de aceites, cremas o pomadas.

La producción de las preparaciones farmacéuticas pueden efectuarse de forma que sea familiar a cualquier persona entendida en el campo produciendo los compuestos de fórmula I descritos y sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma de administración galénica junto con sólidos tera-

péuticamente compatibles o vehículos líquidos adecuados, no-tóxicos e inertes, y si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.

Vehículos adecuados no son sólo vehículos inorgánicos, sino también vehículos orgánicos. Así, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales pueden usarse como vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Vehículos adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles líquidos y semi-sólidos (dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo, no son necesarios los vehículos en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y similares. Vehículos adecuados para las soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles líquidos o semilíquidos. Vehículos adecuados para las preparaciones tópicas son glicéridos, glicéridos semisintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroles, polietilenglicoles y derivados de celulosa.

Se consideran adyuvantes farmacéuticos los estabilizantes, conservantes, agentes humectantes y emulsificantes, agentes que mejoran la consistencia, agentes que mejoran el

olor, sales para variar la presión osmótica, sustancias tamponantes, solubilizantes, colorantes y agentes enmascarantes y antioxidantes.

La dosis de los compuestos de fórmula I puede variar dentro de amplios límites, dependiendo de la enfermedad a ser controlada, la edad y la condición particular del paciente y la forma de administración, y puede, por descontado, ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos, se considera una dosis diaria de alrededor de 1 mg a alrededor de 1000 mg, especialmente alrededor de 1 mg a alrededor de 100 mg. Dependiendo de la dosis es conveniente administrar la dosis diaria en varias unidades de dosis.

Las preparaciones farmacéuticas convenientemente contienen alrededor de 0,5-500 mg, preferiblemente de 0,5-100 mg, de un compuesto de fórmula I.

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la presente invención en más detalle. No obstante, no pretenden limitar su alcance de ninguna forma.

Ejemplos

Abreviaciones:

nBu_2BOTf = triflato de dibutilboro, br. = ancho, DBAD = di-terc-butil azodicarboxilato, DBU = 1,8-diazabiciclo [5,4,0]undec-7-eno, DEAD = dietil azodicarboxilato, DIAD = diisopropil azodicarboxilato, DMPU = 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, eq. = equivalentes, HPLC = cromatografía líquida de alta resolución , LDA = diisopropilamida de litio, $POCl_3$ = oxicloruro de fósforo, quint. =

quinteto, TA = temperatura ambiente, sept. = septeto, sext. = sexteto, THF = tetrahidrofurano.

Ejemplo 1

a] Éster etílico del ácido 2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico

LDA se preparó añadiendo a través de una jeringa 1,0 ml nBuli (1,5 M, hexano) a una solución de 0,162 g (1,6 mmol) de diisopropilamina en 3 ml de THF abs. a -5^0. Tras enfriar a -78^0, se añadió 0,177 g de éster etílico del ácido metoxiacético (1,50 mmol), disuelto en 1 ml de THF abs., y la mezcla se dejó 15 Min. a esa temperatura para asegurar la desprotonización completa. Se añadieron entonces 0,343 g de 4-[2-(7-Bromometil-benzo[b]tiofen-4-iloxi)-etil]-5-metil-2-fenil-oxazol (0,80 mmol), disuelto en 5 ml de THF abs., seguido por 3 ml de DMPU. Tras agitar durante 15 Min. a temperatura de hielo seco y 30 Min. a 0°, la mezcla de reacción se vertió en hielo troceado, se extrajo dos veces con AcOEt, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, y se evaporó hasta secarlo. La cromatografía flash (SiO_2, hexano/AcOEt=75/25) proporcionó, tras la cristalización del hexano a 0°, 0,206 g del compuesto del título como un sólido blanco, pf, 59-61°.

MS: 465,1 $(M)^+$, 348,0, 186,0.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS) 1,21 (t, J=7, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,09 (t, J=6,5, 2H), 3,15-3,3 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 4,15 (m, 1H), 4,17 (q, J=7, 2H), 4,40 (t, J=6,5, 1H), 6,74 (d, J=8, 1H), 7,12 (d, J=8,5, 1H), 7,32 (d, J=5,5, 1H), 7,42-7,50 (m, 4H), 8,01 (br d, J=8, 2H).

b] Ácido 2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico

0,184 g de éster etílico del ácido 2-Metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico (0,40 mmol) se disolvieron en 1 ml de THF/MeOH=1/1 y se trataron con 0,670 ml de 3N NaOH. La mezcla de reacción se dejó toda la noche a TA y se enfrió vertiéndolo sobre hielo troceado/HCl. Se extrajo dos veces con AcOEt, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, y la evaporación de los solventes dejó un producto bruto, que se purificó por cristalización de AcOEt/hexano para proporcionar 0,158 g del compuesto del título como un sólido blanco, pf,121-122°.

ISP MS: $(MNa)^+$ 460,3, $(MH)^+$ 438,3.

IR (cm^{-1}): 3078, 2922, 2853, 1737, 1653, 1554, 1462, 1378, 1341, 1272, 1185, 1125, 1064, 1025, 719, 688.

RMN: (DMSO-d_6, 1H, ™, TMS) 2,40 (s, 3H), 3,02 (t, J=6,5, 2H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,13 (dxd, J=5, J=14,5, 1H), 3,20 (s, 3H), 4,06 (m, 1H), 4,34 (t, J=6,5, 2H), 6,89 (d, J=8, 1H), 7,15 (d, J=8, 1H), 7,39 (d, J=5,5, 1H), 7,42-7,52 (m, 3H), 7,63 (d, J=5,5, 1H), 7,92 (br d, J=8, 2H), 12,8 (br s, 1H).

Ejemplo 2

Ácido 2-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 1, pero usando en el paso a] éster etílico del ácido etoxiacético en lugar del metoxi derivado, y se obtuvo

como cristales blancos de pf,147-148°.

ISP MS: $(M+Na)^+$ 474,2, $(M+H)^+$ 452,4.

RMN: (DMSO-d_6, 1H, δ, TMS) 0,99 (t, J=7, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,02 (t, J=6,5, 2H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,12 (dxd, J=5, J=14,5, 1H), 3,22-3,32 (m, 1H), 3,48-3,58 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,35 (t, J=6,5, 2H), 6,90 (d, J=8, 1H), 7,15 (d, J=8, 1H), 7,39 (d, J=5, 1H), 7,45-7,53 (m, 3H), 7,63 (d, J=5,5, 1H), 7,91 (br d, J=8, 2H), 12,7 (br s, 1H).

Ejemplo 3

Ácido 3-{4-[2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-2-propoxi-propiónico

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 1, pero usando en el paso a] éster etílico del ácido propoxiacético en lugar del metoxi derivado, y se obtuvo como un sólido blanco apagado de pf,106-109°.

ISP MS: $(M+K)^+$ 504,2, $(M+Na)^+$ 488,2, $(M+H)^+$ 466,3.

Ejemplo 4

Ácido 2-butoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 1, pero usando en el paso a] éster etílico del ácido butoxiacético en lugar del metoxi derivado, y se obtuvo como un sólido blanco apagado de pf. 123° (dec.).

MS: $(M-H)^-$ 478,3.

Ejemplo 5

Ácido 2-Isobutoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico

El compuesto del título se preparó de forma análoga al

ejemplo 1, pero usando en el paso a] éster etílico del ácido isobutoxiacético en lugar del metoxi derivado, y se obtuvo como un sólido blanco de pf,102° (dec.).

MS: $(M-H)^-$ 478,3.

IR (cm^{-1}): 2924, 2853, 1737, 1653, 1555, 1461, 1384, 1342, 1271, 1174, 1121, 1066, 1030, 718, 689.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS) 0,78, 0,79 (2xd, J=7, 2x3H), 1,75 (septeto, J=7, 1H), 2,40 (s, 3H), 3,06 (t, J=6,5, 2H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,19 (dxd, J=8, J=14,5, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,36 (dxd, J=4,5, J=14,5, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,37 (t, J=6,5, 2H), 6,74 (d, J=8, 1H), 7,15 (d, J=8, 1H), 7,32 (d, J=5,5, 1H), 7,38-7,48 (m, 3H), 7,48 (d, J=5,5, 1H), 7,98 (br d, J=8, 2H), 9,5 (muy br s, 1H).

Ejemplo 6

Ácido 2-hexiloxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 1, pero usando en el paso a] éster etílico del ácido hexiloxiacético en lugar del metoxi derivado, y se obtuvo como un sólido amarillo claro de pf. 79-82°.

ISP MS: $(M+K)^+$ 546,1, $(M+Na)^+$ 530,2, $(M+H)^+$ 508,4.

Ejemplo 7

a] 4-[2-(4-Bromometil-naftalen-1-iloxi)-etil]-5-metil-2-fenil-oxazol

0,494 g de 5-Metil-4-[2-(naftalen-1-iloxi)-etil]-2-fenil-oxazol (1,50 mmol) se disolvieron bajo atmósfera de argón en 6 ml de CH_2Cl_2 y se enfrió a 0°. Se añadieron 0,455 ml de HBr ac. 62%, seguido por 58 mg de trioxano (0,644 mmol,

1,29 eq.). Tras 2 h, se añadieron 0,455 ml adicionales de HBr ac. 62% y se agitó de forma continua durante un total de 5 h bajo un control de temperatura estricto. La mezcla de reacción se diluyó entonces con CH_2Cl_2, se lavó con sol. sat. de $NaHCO_3$, la fase acuosa se extrajo una vez más con CH_2Cl_2, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporó hasta secarlo. Esto produjo 0,70 g del compuesto bruto del título que se usó como tal para el siguiente paso. El producto es bastante inestable y no puede purificarse por cromatografía en columna sobre SiO_2; también se descompone fácilmente en placas de TLC.

b] Éster etílico del ácido 2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-propiónico

LDA se preparó añadiendo a través de jeringa 1,0 ml de nBu-li (1,5 M, hexano) a una solución de 0,162 g (1,6 mmol) de diisopropilamina en 3 ml de THF abs. a -5^0. Tras enfriar a -78^0, se añadieron 0,177 g de éster etílico del ácido metoxiacético (1,50 mmol), disuelto en 1 ml de THF abs., y la mezcla se dejó durante 15 Min. a esa temperatura para asegurar una desprotonización completa. Se añadió entonces 0,38 g de 4-[2-(4-bromometil-naftalen-1-iloxi)-etil]-5-metil-2-fenil-oxazol bruto (<0,90 mmol, preparado como se ha descrito antes en una escala de 1 mmol), disuelto en 6 ml de THF abs., seguido por 3 ml de DMPU. Tras agitar durante 15 Min. a temperatura de hielo seco y 30 Min. a 0°, la mezcla de reacción se vertió en hielo troceado, se extrajo dos veces con AcOEt, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, y se evaporó hasta secarlo. Dos veces se aplicó

cromatografía flash (SiO_2, hexano/AcOEt=74/26, ten 76/24) y proporcionó 0,145 g del compuesto del título como un aceite incoloro.

MS: 459,2 $(M)^+$, 386,1, 342,1.

c] Ácido 2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-propiónico

0,137 g de éster etílico del ácido 2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-propiónico (0,298 mmol) se disolvieron en 2 ml de THF/EtOH=1/1 y se trataron con 0,745 ml de NaOH 2N. La mezcla de reacción se dejó durante 24 h a temperatura ambiente y luego se enfrió vertiendo sobre hielo troceado/HCl. La extracción de dos veces con AcOEt, el lavado con agua, el secado sobre sulfato sódico, y la evaporación de los solventes produjeron un producto bruto, que se purificó por doble cristalización de AcOEt/hexano para proporcionar 0,076 g del compuesto del título como un sólido blanco, pf,128-130°.

MS: $(M-H)^-$ 430,5.

IR (cm^{-1}): 2924, 2854, 1733, 1650, 1585, 1553, 1460, 1381, 1343, 1270, 1249, 1165, 1112, 1094, 1026, 766, 714, 692.

RMN: (DMSO-d_6, 1H, δ, TMS) 2,42 (s, 3H), 3,08 (t, J=6, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,19 (dxd, 1H), 3,36 (dxd, J=5, J=14,5, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,38 (t, J=6,5, 2H), 6,94 (d, J=8, 1H), 7,26 (d, J=8, 1H), 7,45-7,55 (m, 4H), 7,57 (t, J=7, 1H), 7,92 (br d, J=8, 2H), 8,01 (d, J=8,5, 1H), 8,18 (d, J=8, 1H), 12,8 (br s, 1H).

Ejemplo 8

Ácido 2-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-propiónico

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 7, pero usando en el paso b] éster etílico del ácido etoxiacético en lugar del metoxi derivado, y se obtuvo como cristales de color blanco apagado de pf,105-108°.

MS: $(M)^+$ 445,3.

Ejemplo 9

Ácido 3-{4-[2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-2-propoxi-propiónico

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 7, pero usando en el paso b] éster etílico del ácido propoxiacético en lugar del metoxi derivado, y se obtuvo como cristales blancos de pf,103-105°.

MS: 459,2$(M)^+$, 415,2, 372,2, 342,1.

Ejemplo 10

Ácido 2-butoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}- propiónico

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 7, pero usando en el paso b] éster etílico del ácido butoxiacético en lugar del metoxi derivado, y se obtuvo como cristales blancos de pf,88-90° (dec.).

MS: $(M-H)^-$ 472,2.

Ejemplo 11

a] (S)-4-Bencil-3-((2S,3R)-3-hidroxi-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propionil)-oxazolidin-2-ona

0,249 g de (S)-4-Bencil-3-metoxiacetil-oxazolidin-2-ona

(1,00 mmol) se disolvió bajo una atmósfera de argón en 2,5 ml de CH_2Cl_2 abs. y se trataron con 0,167 ml de trietilamina (1,2 eq.). Tras enfriar a -78°, se añadió lentamente nBu_2BOTf (1,1 ml de solución 1M en CH_2Cl_2) y la formación de enolborinato permitió proceder durante 50 Min. a -78° y durante 50 Min. a 0°. Tras reenfriar, se añadió una solución de 0,363 g de 4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofeno-7-carbaldehído (1,0 mmol) en 3,5 ml de CH_2Cl_2 abs. a través de un embudo de goteo y la mezcla se dejó durante 30 Min. a -78° y durante 60 Min. a 0°. El vertido sobre hielo troceado, la doble extracción con AcOEt, el lavado con salmuera y agua, el secado sobre sulfato magnésico, y la evaporación de los solventes, seguido por la cromatografía flash (gel de sílice, hexano/AcOEt=7/3) produjo finalmente 0,259 g del compuesto del título como una espuma amarilla clara. De acuerdo con la RMN, uno de los cuatro isómeros es fuertemente predominante. La configuración se asignó tentativamente como 2S, 3R de acuerdo con *Tetrahedron Asymmetry* 1999, 1353.

b] (S)-4-Bencil-3-((2S)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propionil)-oxazolidin-2-ona

El anteriormente preparado (S)-4-bencil-3-((2S,3R)-3-hidroxi-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propionil)-oxazolidin-2-ona (0,255 g, 0,42 mmol) se disolvió en 2,2 ml de ácido trifluoroacético, se trataron a 0° con 0,663 ml de trietilsilano (10 eq.) y luego se dejó durante 3 h a temperatura am-

biente, cuando el TLC indicó la desaparición del material de partida. La mezcla de reacción se vertió en hielo troceado/AcOEt/$NaHCO_3$, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera (pH de la fase ac.~8), se secó sobre sulfato magnésico, y se evaporó hasta secarlo. La cromatografía flash (SiO_2, hexano/AcOEt=7/3) produjo 0,196 g del compuesto del título como una espuma incolora.

MS: 596,4 $(M)^+$, 564,3, 348,2.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS) 2,39 (s, 3H), 2,78 (dxd, J=9,5, J=13,5, 1H), 3,05 (t, J=6,5, 2H), 3,25-3,31 (m, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,91 (t, J=8, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,37 (t, J=6,5, 2H), 4,42 (m, 1H), 5,42 ((t, J=6,5, 1H), 6,75 (d, J=8, 1H), 7,17~7,4 (m, 7H), 7,40~7,46 (m, 4H), 7,98 (br d, J=8, 2H).

c] Ácido (S)-2-Metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico

0,195 g del anteriormente preparado (S)-4-bencil-3-((2S) -2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propionil)-oxazolidin-2-ona (0,32 mmol) se disolvió en 2,25 ml de THF y se trató con 0,81 ml de NaOH 1N (2,5 eq.). La mezcla de reacción se mantuvo a 0° y progresó con la hidrólisis seguido por TLC. Tras 1 h la mezcla de reacción se enfrió al verter sobre hielo troceado/HCl. La doble extracción con AcOEt, el lavado con agua y salmuera, el secado sobre sulfato magnésico, y la evaporación de los solventes dejaron un producto bruto, que se purificó por doble cristalización de AcOEt/hexano para eliminar el ayudante quiral. Por lo tanto, 0,102 g del compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, pf,118-

120°. El exceso enantiomérico se valoró de acuerdo con la 1H-RMN en presencia de un gran exceso de trifluorometil-antril-etanol ópticamente puros de >95%. De acuerdo con la HPLC quiral (Chiralpak-AD) era del 99,3%.

MS: 436,3 $(M-H)^-$, 404,3.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS) 2,40 (s, 3H), 3,06 (t, J=6,5, 2H), 3,20 (dxd, J=7,5, J=14,5, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,36 (dxd, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,36 (t, J=6,5, 2H), 6,74 (d, J=8, 1H), 7,15 (d, J=8, 1H), 7,32 (d, J=5,5, 1H), 7,40-7,45 (m, 3H), 7,48 (d, J=5,5, 1H), 7,97 (br d, J=8, 2H), COOH muy br.

Ejemplo 12

Ácido (S)-2-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 11, pero usando en el paso a] (S)-4-bencil-3-etoxiacetil-oxazolidin-2-ona en lugar del metoxi derivado, y se obtuvo como cristales blancos de pf,133-134°(dec.). De acuerdo con la HPLC quiral del correspondiente éster metílico (Chiracel-ODH) el exceso enantiomérico superó el >99%. El compuesto está químicamente contaminado con pequeñas cantidades del ayudante quiral.

MS: $(M-H)^-$ 450,3.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS) 1,09 (t, J=7, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,07 (t, J=6,5, 2H), 3,18 (dxd, J=4,5, J=14,5, 1H), 3,33-3,39 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,37 (t, J=6,5, 2H), 6,74 (d, J=8, 1H), 7,15 (d, J=7,5, 1H), 7,32 (d, J=5,5, 1H), 7,41-7,48 (m, 3H), 7,48 (d, J=5,5, 1H), 7,98 (br d, J=8, 2H), COOH muy br.

Ejemplo 13

Ácido (S)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-propiónico

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 11, pero usando en el paso a] 4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftaleno-1-carbaldehído en lugar de 4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b] tiofeno-7-carbaldehído, y se obtuvo como cristales blancos de pf, 132-133°. El exceso enantiomérico se valoró de acuerdo con la 1H-RMN en presencia de un gran exceso de >95% de trifluorometil-antril-etanol ópticamente puros. De acuerdo con la HPLC quiral (Chiralpak-AD) alcanzaba a ser del 99,4%. El compuesto está químicamente contaminado con pequeñas cantidades del ayudante quiral.

MS: $(M-H)^-$ 430,4.

IR (cm^{-1}): 2926, 2854, 1773, 1650, 1585, 1552, 1461, 1381, 1343, 1270, 1249, 1164, 1110, 1095, 1026, 766, 714, 693.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS) 2,42 (s, 3H), 3,12 (t, J=6, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,26 (dxd, 1H), 3,62 (dxd, J=4, J=14,5, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,41 (t, J=6,5, 2H), 6,78 (d, J=7,5, 1H), 7,28 (d, J=8, 1H), 7,40-7,50 (m, 4H), 7,55 (t, J=7, 1H), 7,92 (br d, J=7, 2H), 8,00 (d, J=8,5, 1H), 8,30 (d, J=8, 1H).

Ejemplo 14

Ácido (S)-2-Etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-propiónico

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 13, pero usando en el paso a] (S)-4-bencil-3-

etoxiacetil-oxazolidin-2-ona en lugar del metoxi derivado, y se obtuvo como cristales blancos de pf, 133-134° (dec.). De acuerdo con la HPLC quiral (Chiralpak-AD) el exceso enantiomérico era de >99 %. El compuesto está químicamente contaminado con pequeñas cantidades del ayudante quiral.

MS: 445,4 $(M)^+$, 401,3, 372,2, 342,3.

Ejemplo 15

a] Éster etílico del ácido 2-(Benzhidrilideno-amino)-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-propiónico

LDA se preparó añadiendo a través de jeringa 2,0 ml nBuli (1,5 M, hexano) a una solución de 0,324 g (3,2 mmol) de diisopropilamina en 6 ml de THF abs. a -10^0. Tras enfriar a -78^0, se añadieron gota a gota 0,802 g de éster etílico de N-(difenilmetileno)glicina (3,0 mmol), disuelto en 2 ml de THF abs., y la mezcla se mantuvo durante 15 Min. a esa temperatura para asegurar una desprotonización completa. Se añadió entonces, 0,81 g de 4-[2-(4-bromometil-naftalen-1-iloxi)-etil]-5-metil-2-fenil-oxazol (<0,20 mmol, preparado como se ha descrito antes [ejemplo 7a] en una escala de 2,06 mmol), disuelto en 12 ml de THF abs., seguido por 5 ml de DMPU. Tras agitar durante 30 Min. a temperatura de hielo seco y 90 Min. a 0°, la mezcla de reacción homogénea se vertió en hielo troceado/ NH_4Cl, se extrajo dos veces con AcOEt, se lavó con NH_4Cl a pH 7, se secó sobre sulfato sódico, y se evaporó hasta secarlo. La cromatografía flash (SiO_2, hexano/AcOEt=8/2) proporcionó 0,829 g del compuesto del título como un aceite viscoso incoloro,.

MS: $(M)^+$ 608,3.

b] Éster etílico del ácido 2-Amino-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-propiónico

El anteriormente preparado éster etílico del ácido 2-(benzhidrilideno-amino)-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-propiónico se disolvió en 20 ml de THF y se trataron a 0^0 con 5 ml de 2N HCl. La escisión del grupo protector se monitorizó por TLC. Tras 5 h la mezcla de reacción se vertió sobre hielo troceado/ $NaHCO_3$ y se extrajo dos veces con AcOEt, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, y los solventes se eliminaron i.V. La cromatografía flash (SiO_2, AcOEt) produjo 0,505 g del compuesto del título como un aceite incoloro.

ISP MS: $(M+Na)^+$ 467,3, $(M+H)^+$ 445,4.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS) 1,22 (t, J=7, 3H), 1,49 (br s, 2H), 2,43 (s, 3H), 3,05 (dxd, J=8,5, J=14, 1H), 3,13 (t, J=6,5, 2H), 3,58 (dxd, J=5, J=14, 1H), 3,83 (dxd, J=5, J=8,5, 1H), 4,14 (q, J=7, 2H), 4,42 (t, J=6,5, 2H), 6,79 (d, J=7,5, 1H), 7,23 (d, J=7,5, 1H), 7,40-7,50 (m, 4H), 7,54 (br t, J=7, 1H), 7,96-8,02 (m, 3H), 8,30 (d, J=8,5, 1H).

c] éster etílico del ácido 2-(2-Benzoil-fenilamino)-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-propiónico

0,345 g de éster etílico del ácido 2-amino-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-propiónico se disolvieron en 6 ml de anisol y se trataron sucesivamente con 0,181 g (1,15 eq.) de 2-benzoil-ciclohexanona y 60

mg de Pd/C (10%) y calentado bajo Ar a 180-185°C. Tras 80 Min., se añadieron 60 mg adicionales de catalizador fresco y continuó calentándose durante otras 3,5 h. El enfriamiento a TA, el vertido en hielo troceado, la doble extracción con AcOEt, el lavado con agua, el secado sobre sulfato sódico, y la purificación por cromatografía flash (SiO_2, hexano/AcOEt 7/3) produjo 0,075 g del compuesto del título en las menores fracciones polares y 0,285 g de intermedio enamina, que se procesó de nuevo como se ha descrito. La purificación final dejó una cosecha combinada de éster etílico del ácido 0,221 g de 2-(2-benzoil-fenilamino)-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-propiónico como un aceite viscoso amarillo.

ISP MS: $(M+Na)^+$ 647,2, $(M+H)^+$ 625,1.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS) 1,13 (t, J=7, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,10 (t, J=6,5, 2H), 3,44 (dxd, J=8,5, J=14, 1H), 3,71 (dxd, J=5,5, J=14, 1H), 4,13 (q, J=7, 2H), 4,38 (t, J=6,5, 2H), 4,52 (q, J=7, 1H), 6,52 (m, 2H), 6,76 (d, J=8, 1H), 7,23 (t, J=7,5, 1H), 7,35-7,6 (m, 12H), 7,97 (br d, J=7,5, 2H), 8,04 (d, J=8,5, 1H), 8,28 (d, J=8,5, 1H), 8,96 (d, J=7, 1H).

d] Ácido 2-(2-Benzoil-fenilamino)-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-propiónico

0,213 g (0,341 mmol) de éster etílico del ácido 2-(2-Benzoil-fenilamino)-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-propiónico se disolvió en 1,6 ml de THF/EtOH=1/1 y se trataron con 0,568 ml de 3N NaOH (5 eq). El frasco de reacción se agitó durante 20 h a temperatura

ambiente. La mezcla se vertió en hielo troceado/ NH_4Cl, se extrajo dos veces con AcOEt, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se evaporó hasta secarlo. La doble cristalización de hexano/AcOEt proporcionó 0,199 g del producto del título como cristales amarillos de pf. 125° (dec.).

ISP MS: $(M+K)^+$ 635,1, $(M+Na)^+$ 619,1, $(M+H)^+$ 597,1.

IR (cm^{-1}): 3318, 2925, 2854, 1734, 1622, 1585, 1514, 1460, 1379, 1336, 1249, 1157, 1090, 1047, 1025, 938, 701, 643.

RMN: (DMSO-d_6, 1H, δ, TMS) 2,40 (s, 3H), 3,03 (t, J=6, 2H), 3,41 (dxd, 1H), 3,70 (dxd, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,31 (t, J=6, 2H), 6,37 (t, J=7,5, 1H), 6,46 (d, J=8,5, 1H), 6,85 (d, J=8, 1H), 7,13 (t, J=7,5, 1H), 7,20 (d, J=7,5, 1H), 7,31 (d, J=8, 1H), 7,40-7,60 (m, 10H), 7,91 (br d, J=8, 2H), 8,12 (t, J=7,5, 2H), 8,87 (d, J=7, 1H), 14 (muy br s, 1H).

Ejemplo 16

Ácido 2-(2-Benzoil-fenilamino)-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 15, pero usando en el paso a] 4-[2-(7-bromometil-benzo[b]tiofen-4-iloxi)-etil]-5-metil-2-fenil-oxazol en lugar de 4-[2-(4-bromometil-naftalen-1-iloxi)-etil]-5-metil-2-fenil-oxazol, y se obtuvo como un sólido amarillo de pf. 124-127°.

ISP MS: $(M+K)^+$ 641,1, $(M+Na)^+$ 625,1, $(M+H)^+$ 603,0.

IR (cm^{-1}): 3303, 2925, 2854, 1732, 1624, 1574, 1516, 1460, 1379, 1346, 1258, 1179, 1095, 1047, 1027, 937, 701, 643.

RMN: (DMSO-d_6, 1H, δ, TMS) 2,35 (s, 3H), 2,98 (t, J=6,5,

2H), 3,24 (dxd, J=7,5, J=14,5, 1H), 3,37 (dxd, J=4,5, J=14,5, 1H), 4,30 (t, J=6,5, 2H), 4,63 (m, 1H), 6,54 (t, J=7,5, 1H), 6,76 (d, J=8,5, 1H), 6,84 (d, J=8, 1H), 7,20 (d, J=8, 1H), 7,29 (d, J=8, 1H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,45-7,60 (m, 9H), 7,90 (br d, J=6, 2H), 8,73 (d, J=7,5, 1H), 13,5 (muy br s, 1H).

Ejemplo 17

a] 4-[2-(2,6-Dimetil-fenoxi)-etil]-5-metil-2-fenil-oxazol

1,1 g de 2,6-Dimetilfenol, 2,01 g de 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4il)-etanol y 2,6 g de trifenilfosfina se disolvieron en 30 ml de THF y se trataron a 0° con 1,6 ml de DEAD (Dietil azodicarboxilato). La mezcla de reacción se mantuvo toda la noche a TA. Se añadió agua. La doble extracción con AcOEt, el lavado con salmuera, el secado sobre sulfato sódico, y la evaporación de los solventes proporciono un producto bruto, que se purificó por cromatografía (SiO_2; éter/ciclohexano) para proporcionar 0,89 g del compuesto del título como un aceite ligeramente amarillo.

MS: $(M)^+$ 307,2.

RMN (DMSO-d_6, 1H, δ, TMS): 2,14 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,93 (t, J=7, 2H), 3,99 (t, J=7, 2H), 6,87-7,02 (m, 3H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,90-7,97 (m, 2H).

b] 4-[2-(4-Bromometil-2,6-dimetil-fenoxi)-etil]-5-metil-2-fenil-oxazol

Una solución de 0,86 g de 4-[2-(2,6-dimetil-fenoxi)-etil]-5-metil-2-fenil-oxazol y 0,19 g paraformaldehído en HBr en ácido acético (33%) se dejó 3 días a TA. La mezcla se vertió sobre hielo troceado y se extrajo con cloruro de meti-

leno. Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con una solución saturada de bicarbonato sódico, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, y se evaporó. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía (SiO_2; éter/ciclohexano) y cristalización de hexano para proporcionar 0,50 g del compuesto del título como un sólido blanco.

MS: $(M)^+$ 399,1.

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 2,20 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,98 (t, J=6,5, 2H), 4,04 (t, J=6,6, 2H), 4,41 (s, 2H), 7,02 (s, 2H), 7,41-7,44 (m, 3H), 7,97-8,01 (m, 2H).

c] Ácido 3-{3,5-Dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 2, pero usando 4-[2-(4-bromometil-2,6-dimetil-fenoxi)-etil]-5-metil-2-fenil-oxazol en lugar de 4-[2-(7-bromometil-benzo[b]tiofen-4-iloxi)-etil]-5-metil-2-fenil-oxazol como material de partida, y se obtuvo como un aceite ligeramente amarillo.

ISP MS: $(M+K)^+$ 462,2, $(M+Na)^+$ 446,3, $(M+H)^+$ 424,4.

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 1,16 (t, J=6,9, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,85 (dxd, J=14,1 7,8, 1H), 2,95-3,03 (m, 3H), 3,39-3,50 (m, 1H), 3,52-3,60 (m, 1H), 3,99-4,04 (m, 3H), 6,85 (s, 2H), 7,40-7,45 (m, 3H), 7,96-8,00 (m, 2H).

Ejemplo 18

Ácido 2-Etoxi-3-{3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

El compuesto del título se preparó de forma análoga al

ejemplo 17, pero usando o-cresol en lugar de 2,6-dimetilfenol como material de partida, y se obtuvo como un sólido blanco.

ISN MS: $(M-H)^-$ 408,4.

RMN (DMSO-d_6, 1H, δ, TMS): 1,03 (t, J=7,0, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,74 (dxd, J=12 8, 1H), 2,83 (dxd, J=12 8, 1H), 2,92 (t, J=7, 2H), 3,22-3,39 (m, 1H), 3,41-3,56 (m, 1H), 3,87-3,95 (m, 1H), 4,17 (t, J=7, 2H), 6,84 (d, J=8, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,98 (d, J=7, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,87-7,96 (m, 2H).

Ejemplo 19

Ácido 2-{2-Benzoil-fenilamino)-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 15, pero usando 4-[2-(4-bromometil-2,6-dimetil-fenoxi)-etil]-5-metil-2-fenil-oxazol (ejemplo 17 b) en lugar de 4-[2-(7-bromometil-benzo[b]tiofen-4-iloxi)-etil]-5-metil-2-fenil-oxazol como material de partida, proporcionando cristales ligeramente amarillos.

ISN MS: $(M-H)^-$ 573,2.

RMN (DMSO-d_6, 1H, δ, TMS): 2,02 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,88 (t, J=6,3, 2H), 2,94 (dxd, J=13,8 6,6, 1H), 3,07 (dxd, J=13,8 5,1, 1H), 3,91 (t, J=6,3, 2H), 4,52 (dxd, J=7,2 7,2, 1H), 6,60 (t, J=7,2, 1H), 6,81 (s, 2H), 6,83 (d, J=9, 1H), 7,34-7,58 (m, 10H), 7,89-7,92 (m, 2H), 8,64 (d, J=7,8, 1H), 13 (muy br s, 1H).

Ejemplo 20

Ácido 2-(2-Benzoil-fenilamino)-3-{3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 15, pero usando 4-[2-(4-bromometil-2-metil-fenoxi)-etil]-5-metil-2-fenil-oxazol (preparado en analogía a la síntesis de 4-[2-(4-bromometil-2,6-dimetil-fenoxi)-etil]-5-metil-2-fenil-oxazol (ejemplo 17)) en lugar de 4-[2-(7-bromometil-benzo[b]tiofen-4-iloxi)-etil]-5-metil-2-fenil-oxazol como material de partida, proporcionando cristales ligeramente amarillos.

ISP MS: $(M+K)^+$ 599,1, $(M+Na)^+$ 583,1, $(M+H)^+$ 561,3.

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 2,11 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,96 (t, J=6,3, 2H), 3,11 (dxd, J=13,8 6,9, 1H), 3,22 (dxd, J=13,8 6,0, 1H), 4,13 (t, J=6,3, 2H), 4,36 (dxd, J=6 6, 1H), 6,61 (t, J=8, 1H), 6,71 (t, J=7,5, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,07 (d, J=8,7, 1H), 7,34-7,60 (m, 10H), 7,93-7,96 (m, 2H), 8,82 (br d, J=6, 1H).

Ejemplo 21

a] 4,5-Dimetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol 3-óxido

17,4 g de 4-trifluorometil-benzaldehído (100 mmol) se disolvió en 50 ml de AcOH y se trató con 1 eq. de diacetil monooxima (10,1 g). El frasco reacción se enfrió a 0° C y se insufló una corriente de HCl seco durante 30 min. a través de la solución (ligeramente exotérmica). Tras ¼ h adicional, se añadieron 150 ml de EtOEt y el precipitado se aisló por filtración. Por tanto, se obtuvieron 18,6 g de la molécula del título como cristales blancos de pf. 179-81°.

EI MS: $(M)^+$ 257,1, $(M-OH)^+$ 240.

b] 4-Clorometil-5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol

18,5 g del anteriormente preparado 4,5-dimetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol 3-óxido (72 mmol) se disolvió en 250 ml de CH_2Cl_2 y se trató con 7,909 ml de $POCl_3$ (86,4 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo toda la noche y luego se enfrió cuidadosamente vertiendo en hielo troceado/ NaOH 3N. La separación de las fases, la extracción adicional de la fase acuosa con CH_2Cl_2 y el secado de las fases orgánicas combinadas sobre sulfato magnésico dejó, tras la evaporación de los solventes, 19,78 g del producto bruto como cristales marrón claro, que se usó como tal en el siguiente paso.

ISP MS: $(M+H)^+$ 276,2.

c] [5-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-acetonitrilo

A 5,39 g de NaCN (110 mol), disuelto en 72 ml de DMSO, se añadieron a través de un embudo una solución de 19,57 g del anteriormente preparado 4-clorometil-5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol en 144 ml de DMSO (ligeramente exotérmico). La mezcla de reacción se mantuvo entonces durante 1 h a 35°C y 40°C durante 1 noche. La mezcla de reacción se vertió entonces sobre hielo troceado/ AcOEt, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, y se evaporó hasta secarlo. La cromatografía flash (SiO_2, hexano/AcOEt=8/2) produjo 8,81 g del compuesto del título como cristales amarillo claro de pf. 85-86°.

EI MS: $(M)^+$ 266,1.

d] Ácido [5-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-acético

8,69 g del anteriormente preparado [5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-acetonitrilo (32,6 mmol) se disolvió en 100 ml EtOH/agua=1/1 y se trató con 10 eq. de NaOH-pellets (13 g). La hidrólisis se dejó durante la noche a 85°C. Se vertió sobre hielo troceado/HCl, la doble extracción con AcOEt, el lavado con agua, el secado sobre sulfato magnésico, la evaporación de los solventes, seguido por recristalización de AcOEt/hexano, proporcionó 7,35 g del ácido del título como cristales de color blanco apagado.

EI MS: $(M)^+$ 285,1.

e]2-[5-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etanol

7,33 g del anteriormente preparado ácido [5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-acético (25,7 mmol) se disolvió en 120 ml de THF abs. y se trató a 0°C con 64 ml de 1M BH_3·THF (2,5 eq.). La mezcla de reacción se mantuvo toda la noche a temperatura ambiente. El enfriamiento cuidadoso con MeOH y hielo, la doble extracción con AcOEt, el lavado con agua y salmuera, el secado sobre sulfato magnésico, y la evaporación de los solventes dejaron un producto bruto que se sometió a reflujo durante 30 min. en MeOH para liberar cuantitativamente el alcohol libre. La cromatografía flash (SiO_2, hexano/AcOEt=7/3) produjo finalmente 6,38 g del compuesto del título como cristales de color blanco apagado.

f] 4-{2-[5-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-naftaleno-1-carbaldehído

2,00 g de 2-[5-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etanol (7,37 mmol) se disolvió en 37 ml de tolueno y se trataron sucesivamente a 0° C con 1,27 g de 4-hidroxi-naftaleno-1-carbaldehído (7,37 mmol), 1,93 g de trifenil-fosfina (7,37 mmol), y 1,49 g (7,37 mmol) de DIAD. Se quitó el baño frío y la agitación continuó durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó entonces hasta secarlo al vacío. La cromatografía flash (SiO_2, hexano/AcOEt=75/25), seguido por ebullición en éter, produjo 1,28 g del compuesto del título como cristales de color blanco apagado.

g] (S)-4-Bencil-3-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metoxi-3-(4-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-propionil]-oxazolidin-2-ona

0,374 g de (S)-4-bencil-3-metoxiacetil-oxazolidin-2-ona (1,50 mmol) se disolvió bajo una atmósfera de argón en 16 ml de CH_2Cl_2 abs. y se trataron con 0,251 ml de trietilamina (1,2 eq.). Tras enfriar a -78°, se añadió lentamente nBu_2BOTf (1,65 ml de solución 1M en CH_2Cl_2) y la formación de enolborinato permitió proceder durante 15 min. a -78° y durante 50 min. a 0°. Tras reenfriar, una solución de 0,638 g de 4-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-naftaleno-1-carbaldehído (1,5 mmol) en 12 ml de CH_2Cl_2 abs. se añadió a través de un embudo y la mezcla se mantuvo durante 30 min. a -78° y durante 60 min. a 0° . El vertido en hielo troceado, la doble extracción con AcOEt, el lavado con salmuera y agua, el secado sobre sulfato mag-

nésico, y la evaporación de los solventes, seguido por la cromatografía flash (gel de sílice, hexano/AcOEt=1/1) dejó finalmente 0,840 g del compuesto del título como una espuma blanca.

ISP MS: $(M+H)^+$ 675,1, $(M+Na)^+$ 697.

h] (S)-4-Bencil-3-[(S)-2-metoxi-3-(4-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-propionil]-oxazolidin-2-ona

0,837 g del anteriormente preparado (S)-4-bencil-3-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metoxi-3-(4-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-propionil]-oxazolidin-2-ona (1,23 mmol) se disolvió en 3,2 ml de ácido trifluoroacético, se trató a 0° con 0,977 ml de trietilsilano (5 eq.) y luego se mantuvo durante 16 h a temperatura ambiente, cuando el TLC indicó la desaparición del material de partida. La mezcla de reacción se vertió entonces sobre hielo troceado/AcOEt/$NaHCO_3$, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera (pH de fase ac.~8), se secó sobre sulfato magnésico, y se evaporó hasta secarlo. La cromatografía flash (SiO_2, hexano/AcOEt=7/3) produjo 0,702 g del compuesto del título como una espuma blanca.

ISP MS: $(M+H)^+$ 659,1, $(M+Na)^+$ 681,1.

i] Ácido (S)-2-Metoxi-3-(4-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)- propiónico

0,698 g del anteriormente preparado (S)-4-bencil-3-[(S)-2-metoxi-3-(4-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-propionil]-oxazolidin-2-ona (1,03 mmol) se disolvió en 7,5 ml de THF y se trataron con

2,57 ml de 1N NaOH (2,5 eq.). La mezcla de reacción se mantuvo a 0° y la hidrólisis fue seguido por TLC. Tras 1 h la mezcla de reacción se vertió en hielo troceado y se extrajo con éter para eliminar el ayudante quiral. La fase acuosa se acidificó entonces con HCl, se extrajo dos veces con AcOEt, se lavó con agua, se secó sobre sulfato magnésico, y se evaporó hasta secarlo. La cristalización de AcOEt proporcionó finalmente 0,356 g del producto del título como cristales blancos de pf. 167-68°.

ISN-MS: 496,2 $(M-H)^+$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS) 2,44 (s, 3H), 3,14 (t, J=6,5, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,28 (dxd, J=9, J=14,5, 1H), 3,61 (dxd, J=14,5, J=4, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,41 (t, J=6,5, 2H), 6,78 (d, J=8, 1H), 7,30 (d, J=8, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,68 (d, J=8,5, 2H), 8,02 (d, J=8,5, 1H), 8,09 (d, J=8,5, 2H), 8,28 (d, J=7, 1H), COOH muy br.

Ejemplo 22

Ácido (S)-2-Etoxi-3-(4-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 21, pero usando en el paso g] (S)-4-bencil-3-etoxiacetil-oxazolidin-2-ona en lugar del metoxi derivado como cristales blancos de pf. 153-55°.

ISN-MS: 512,2 $(M-H)^+$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS) 1,015 (t, J=7, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,14 (t, J=6,5, 2H), 3,2-3,3 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,63 (dxd, J=14,5, J=4, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,42 (t, J=6,5, 2H), 6,79 (d, J=8, 1H), 7,29 (d, J=8, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,55

(m, 1H), 7,68 (d, J=8,5, 2H), 8,03 (d, J=8,5, 1H), 8,09 (d, J=8,5, 2H), 8,28 (d, J=8,5, 1H), COOH muy br.

Ejemplo 23

(S)-2-Metoxi-3-(4-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-ácido propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 21, pero usando en el paso f] 4-hidroxi-benzo[b]tiofeno-7-carbaldehído [Ger. Offen. (1998) DE 19711617 A1] en lugar de 4-hidroxi-naftaleno-1-carbaldehído como cristales de color blanco apagado de pf. 173-75°.

ISN-MS: 504,2 $(M-H)^+$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS) 2,43 (s, 3H), 3,08 (t, J=6,5, 2H), 3,21 (dxd, J=8, J=14,5, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,38 (dxd, J=14,5, J=4,5, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,38 (t, J=6,5, 2H), 6,74 (d, J=8, 1H), 7,15 (d, J=8,5, 1H), 7,33 (d, J=5,5, 1H), 7,47 (d, J=5,5, 1H), 7,68 (d, J=8, 2H), 8,08 (d, J=8,5, 2H), COOH muy br.

Ejemplo 24

Ácido(S)-2-Etoxi-3-(4-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 22, pero usando en el paso f] 4-hidroxi-benzo[b]tiofeno-7-carbaldehído [Ger. Offen. (1998) DE 19711617 A1] en lugar de 4-hidroxi-naftaleno-1-carbaldehído como cristales blancos de pf. 126-28°.

ISN-MS: 518,1 $(M-H)^+$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS) 1,09 (t, J=7, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,07 (t, J=6,5, 2H), 3,20 (dxd, J=8, J=14,5, 1H), 3,3-3,4

(m, 2H), 3,51 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,38 (t, J=6,5, 2H), 6,74 (d, J=8, 1H), 7,15 (d, J=8, 1H), 7,33 (d, J=5, 1H), 7,48 (d, J=5, 1H), 7,68 (d, J=8,5, 2H), 8,08 (d, J=8,5, 1H), COOH muy br.

Ejemplo 25

Ácido (S)-3-{4-[2-(2-Bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-2-etoxi-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 22, pero comenzando la secuencia con 4-fenil-benzaldehído en lugar de 4-trifluorometil-benzaldehído como un sólido blanco de pf. 140-45°.

ISN-MS: 520,3 $(M-H)^+$.

Ejemplo 26

Ácido (S)-3-{4-[2-(2-Bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-2-propoxi-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 25, pero usando en el paso de acoplación del aldol (S)-4-bencil-3-propoxiacetil-oxazolidin-2-ona en lugar de el etoxi-análogo como un sólido blanco de pf. 151-54°.

ISN-MS: 534,2 $(M-H)^+$.

Ejemplo 27

Ácido (S)-3-{4-[2-(2-Bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-2-propoxi-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 26, pero usando en la reacción de Mitsunobu 4-hidroxi-benzo[b]tiofeno-7-carbaldehído [Ger. Offen. (1998) DE 19711617 A1] en lugar de 4-hidroxi-naftaleno-1-carbaldehído como un sólido blanco apagado de pf. 147-51°.

ISN-MS: 540,2 $(M-H)^+$.

Ejemplo 28

Ácido (S)-3-{4-[2-(2-Bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-2-metoxi-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 26, pero usando en el paso de acoplamiento a aldol (S)-4-bencil-3-metoxiacetil-oxazolidin-2-ona en lugar del derivado propoxi como un sólido blanco de pf. 156-59°.

ISP-MS: 508,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 29

Ácido (S)-3-{4-[2-(2-Bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 28, pero usando en el paso de acoplamiento a aldol (S)-4-bencil-3-[(2,2,2-trifluoro-etoxi)-acetil]-oxazolidin-2-ona en lugar del metoxi derivado como un sólido blanco de pf. 199-200°.

ISN-MS: 574,0 $(M-H)^+$.

Ejemplo 30

Ácido (S)-3-{4-[2-(2-Bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-2-etoxi-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 27, pero usando en el paso de acoplamiento a aldol (S)-4-bencil-3-etoxiacetil-oxazolidin-2-ona en lugar del propoxi derivado como un sólido blanco de pf. 163-164°.

ISN-MS: 526,0 $(M-H)^+$.

Ejemplo 31

Ácido (S)-3-(4-{2-[2-(4-Isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-metoxi-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 23, pero usando 4-isopropil-benzaldehído como material de partida en lugar de 4-trifluorometil-benzaldehído como cristales amarillo claro de pf. 95-97°.

ISN-MS: 478,2 $(M-H)^+$.

Ejemplo 32

Ácido (S)-3-(4-{2-[2-(4-Isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 31, pero usando en el paso de acoplamiento a aldol (S)-4-bencil-3-[(2,2,2-trifluoro-etoxi)-acetil]-oxazolidin-2-ona en lugar del metoxi derivado como cristales blancos de pf. 181-182°.

ISP-MS: 548,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 33

Ácido (S)-3-(4-{2-[2-(3,5-Dimetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-metoxi-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 23, pero comenzando la secuencia de reacción con 3,5-dimetilbenzaldehído como cristales blancos de pf. 184-185°.

ISN-MS: 464,2 $(M-H)^+$.

Ejemplo 34

Ácido (S)-3-(4-{2-[2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-metoxi-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 23 , pero comenzando la secuencia de reacción con 3,5-dimetoxibenzaldehído en lugar de 4-trifluorometil-benzaldehído como cristales blancos de pf. 194-195°.

ISN-MS: 496,0 $(M-H)^+$.

Ejemplo 35

Ácido (S)-3-(4-{2-[2-(3,5-Dimetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-2-metoxi-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 28, pero comenzando la secuencia de reacción con 3,5-dimetilbenzaldehído en lugar de 4-fenilbenzaldehído como cristales blancos de pf. 197-198°.

ISN-MS: 458,3 $(M-H)^+$.

Ejemplo 36

a] Éster etílico del ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-Dicloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-3-hidroxi-2-metoxi-propiónico

Se preparó la solución de LDA en THF de acuerdo con los procedimientos estándar de 0,171 g de diisopropilamina (1,69 mmol) y 1,02 ml de 1,5 M nBuli (hexano) en 3 ml de THF abs. a -10°. Tras enfriar a -78°, se añadió 0,181 g de metoxiacetato de etilo (1,54 mmol), disuelto en 1 ml de THF, y agitado de forma continua durante 15 min. para completar la formación de enolato. Se añadió 0,166 g de 4-{2-[2-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofeno-7-carbaldehído (0,38 mmol), disuelto en 1,5 ml de THF, y la mezcla se mantuvo durante otros 30 min. a esta temperatura. El vertido en hielo troceado/NH_4Cl, la doble extracción con AcOEt, el lavado con agua y salmuera, el secado sobre sulfato magnésico, y la evaporación de los solventes, seguido por la cromatografía flash (SiO_2, hexano/AcOEt=7/3) produjo 0,174 g del compuesto del título como

syn/anti-isómeros. El aldehído necesario (4-{2-[2-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofeno-7-carbaldehído) se preparó como se describe en el ejemplo 21 a]-f], pero comenzando la secuencia de reacción con 3,5-dicloro-benzaldehído en lugar de 4-trifluorometil-benzaldehído y usando para la reacción de Mitsunobu 4-hidroxi-benzo[b]tiofeno-7-carbaldehído [Ger. Offen. (1998) DE 19711617 A1] en lugar de 4-hidroxi-naftaleno-1-carbaldehído.

ISP-MS: 550,1 $(M+H)^+$.

b] Éster etílico del ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(3,5-Dicloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-metoxi-propiónico

0,173 g del anteriormente preparado éster etílico del ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-3-hidroxi-2-metoxi-propiónico (0,31 mmol) se disolvió en 1,0 ml de ácido trifluoroacético, se trató a 0° con 0,250 ml de trietilsilano (5 eq.) y luego se mantuvo durante 4 h a esta temperatura, cuando el TLC indicó la desaparición del material de partida. La mezcla de reacción se vertió entonces sobre hielo troceado/AcOEt/$NaHCO_3$ (pH de fase ac. ~7,5), la fase orgánica se lavó con agua y salmuera (pH de fase ac.~8), se secó sobre sulfato magnésico, y se evaporó hasta secarlo. La cromatografía flash (SiO_2, hexano/AcOEt=85/15) proporcionó 0,143 g del compuesto del título como cristales blancos de pf. 100-102°.

ISP-MS: 535,3 $(M+H)^+$.

c] Ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(3,5-Dicloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-metoxi-propiónico

0,142 g del anteriormente preparado éster etílico del ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-metoxi-propiónico (0,27 mmol) se disolvió en 4 ml de THF / EtOH = 1 / 1 y se trató con 0,68 ml de NaOH 1N (2,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y progresó la hidrólisis seguido por TLC. Tras 2 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo troceado / HCl dil. y se extrajo dos veces con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico, y se evaporó hasta secarlo. La cristalización de AcOEt / hexano proporcionó finalmente 0,107 g del producto del título como cristales blancos de pf. 160-61°.

ISN-MS: 504,1 $(M-H)^+$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS) 2,41 (s, 3H), 3,06 (t, J=6,5, 2H), 3,21 (dxd, J=8, J=14,5, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,37 (t, J=6,5, 2H), 6,74 (d, J=8, 1H), 7,15 (d, J=8, 1H), 7,33 (d, J=5,5, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,46 (d, J=5,5, 1H), 7,86 (d, J=1,5, 2H), COOH muy br.

EJEMPLO 37

Ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(3,5-Difluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-metoxi-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 36, pero comenzando la secuencia de reacción con 3,5-difluoro-benzaldehído en lugar de 3,5-dicloro-benzaldehído como cristales blancos de pf. 141-142°.

ISP-MS: 474,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 38

Ácido [rac]-2-Butoxi-3-(4-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 37, pero usando para la reacción del aldol como pareja de acoplamiento butil butoxi-acetato en lugar de metoxi-acetato de etilo como cristales blancos de pf. 95-96°.

ISN-MS: 514,2 $(M-H)^+$.

Ejemplo 39

Ácido [rac]-2-Butoxi-3-(4-{2-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 38, pero comenzando la secuencia de reacción con 3,5-dimetoxi-benzaldehído en lugar de 3,5-difluoro-benzaldehído como cristales blancos de pf. 161-162°.

ISN-MS: 538,2 $(M-H)^+$.

Ejemplo 40

Ácido [rac]-2-Butoxi-3-(4-{2-[2-(3,5-dimetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 38, pero comenzando la secuencia de reacción con 3,5-dimetil-benzaldehído en lugar de 3,5-difluoro-benzaldehído como cristales blancos de pf. 174-175°.

ISN-MS: 506,2 $(M-H)^+$.

Ejemplo 41

Ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(3,5-Difluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-etoxi-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 38, pero usando para la reacción del aldol como pareja de acoplamiento etoxi-acetato de etilo en lugar de metoxi-acetato de etilo como cristales blancos de pf. 148-150°.

ISN-MS: 486,2 $(M-H)^+$.

Ejemplo 42

a] Éster etílico del ácido 2-(4-Metoxi-benzoilamino)-pent-4-enoico

Una solución de 11,7 g de éster etílico del ácido (4-metoxi-benzoilamino)-acético (49,6 mmol) en 250 ml de THF abs. se enfrió a -78° y se trató con 2,1 eq. de hexametildisilazida de litio (104 ml 1M[hexano]). Tras agitar durante 30 min., se añadió 1,1 eq. de alil bromuro (4,62 ml) a través de jeringa y la mezcla de reacción se mantuvo durante 15 min. a -78° y durante 30 min. a 0°. El vertido sobre hielo troceado, la doble extracción con AcOEt, el doble lavado con agua, el secado sobre sulfato sódico y la evaporación de los solventes, seguido por la cromatografía flash (SiO_2, hexano/AcOEt=85/15) proporcionó 10,56 g del compuesto del título como un sólido blanco apagado de pf. 76-78°, además de 2,74 g de producto dialquilado como un aceite amarillento.

ISP-MS: 278,2 $(M+H)^+$.

b] 2-(4-Metoxi-benzoilamino)-pent-4-enoico ácido

10,56 g del anteriormente preparado éster etílico del ácido 2-(4-metoxi-benzoilamino)-pent-4-enoico (38,1 mmol) se disolvió en 120 ml de THF/EtOH=1/1 y se trató a 0° con 38 ml de NaOH 2N. La mezcla de reacción se mantuvo a esta tempe-

ratura durante 3 h. Se vertió entonces sobre hielo troceado / HCl, se extrajo dos veces con AcOEt, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato sódico. La evaporación de los solventes, seguida por la cristalización de AcOEt a -20°, proporcionó 8,41 g del ácido del título como cristales blancos de p.f. 121-124°.

ISN-MS: 248,1 $(M-H)^+$.

c] N-(1-Acetil-but-3-enil)-4-metoxi-benzamida

A una solución de 8,41 g del anteriormente preparado ácido 2-(4-metoxi-benzoilamino)-pent-4-enoico (33,7 mmol) se añadió sucesivamente 21,2 ml de piridina y 15,95 ml de Ac_2O (5 eq.). La mezcla de reacción se mantuvo entonces durante 45 min. a 90°. Tras enfriar, se añadieron 15,8 ml de agua y la mezcla se mantuvo de nuevo durante 30 min. a 85° para asegurar la hidrólisis completa. Al final, se vertió sobre hielo troceado / HCl, se extrajo dos veces con AcOEt, se lavó con 2N HCl y agua, y se secó sobre sulfato sódico. La evaporación de los solventes, seguido por la cromatografía flash (SiO_2, hexano/AcOEt=7/3) proporcionó 6,45 g del compuesto del título como un sólido amarillo de pf. 58-59°.

ISP-MS: 248,3 $(M+H)^+$.

d] 4-Alil-2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol

El anteriormente preparado N-(1-acetil-but-3-enil)-4-metoxi-benzamida (6,45 g, 26,1 mmol) se agitó en una mezcla de 43,9 ml de ácido trifluoro-acético (22 eq.) y 21,75 ml de anhídrido trifluoro-acético (6 eq.) durante 7 h a 40° y durante 16 h a temperatura ambiente. Se vertió sobre hielo troceado, la doble extracción con EtOEt, el triple lavado

con una solución de Na_2CO_3, el secado sobre sulfato sódico y la evaporación de los solventes, seguido por la cromatografía flash (SiO_2, hexano/AcOEt=9/1) proporcionó finalmente 4,51 g del compuesto del título como un aceite incoloro.

EI-MS: 229,2 $(M)^+$.

e] 3-[2-(4-Metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propan-1-ol

El anteriormente preparado 4-alil-2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol (4,51 g, 19,7 mmol) se disolvió en 60 ml de THF abs. y se trató a 0° con 100 ml de solución 9-BBN (0,5 M hexano). La hidroboración permitió proceder durante 2 h a TA. Acto seguido se añadieron simultáneamente, 56 ml de NaOH 3N y 114,5 ml de H_2O_2 al 30%, mientras que la temperatura interna alcanzaba los 45°. Tras 1 h, la mezcla heterogénea se diluyó con hielo y agua, se extrajo dos veces con AcOEt, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato sódico. La evaporación de los solventes, seguido por la cromatografía flash (SiO_2, hexano/AcOEt=1/3) proporcionó 4,54 g del compuesto del título como un aceite incoloro.

EI-MS: 247,1 $(M)^+$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS) 1,89 (quint., J=5,5, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,62 (t, J=6,5, 2H), 3,55 (br s, OH), 3,75 (t, J=5,5, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,94 (d, J=7, 2H), 7,89 (d, J=7, 2H).

f] 4-{3-[2-(4-Metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-naftaleno-1-carbaldehído

1,00 g del anteriormente preparado 3-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propan-1-ol (4,04 mmol) se disolvió en 21 ml de tolueno y se trató sucesivamente a 0° C con 0,696 g de 4-hidroxi-naftaleno-1-carbaldehído (4,04 mmol), 1,061 g

de trifenilfosfina (4,04 mmol), y 0,818 g (4,04 mmol) de DIAD. El baño frío se quitó y la agitación continuó durante 3 h. Se vertió sobre hielo troceado, la doble extracción con AcOEt, el lavado con 3N NaOH y agua, el secado sobre sulfato magnésico, y la evaporación de los solventes, seguido por la cromatografía flash (gel de sílice, hexano/AcOEt=7/3) proporcionó finalmente 1,084 g del compuesto del título como una goma amarilla clara.

ISP-MS: 402,5 $(M+H)^+$.

g) Éster etílico del ácido 3 -Hidroxi-2-metoxi-3-{4-{3-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-propiónico

Se preparó la solución de LDA en THF de acuerdo con los procedimientos estándar a partir de 0,166 g de diisopropilamina (1,64 mmol) y 0,964 ml de 1,5 M nBuli (hexano) en 4 ml de THF abs. a -10°. Tras enfriar a -78°, se añadió 0,177 g de metoxiacetato de etilo (1,49 mmol), disuelto en 1,3 ml de THF, y la agitación continuó durante 15 min. para completar la formación de enolato. Se añadió 0,200 g del anteriormente preparado 4-{3-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-naftaleno-1-carbaldehído (0,50 mmol), disuelto en 2 ml de THF, y la mezcla se mantuvo durante otros 30 min. a esta temperatura. El vertido sobre hielo troceado/NH_4Cl, la doble extracción con AcOEt, el lavado con agua, el secado sobre sulfato sódico, y la evaporación de los solventes, seguido por la cromatografía flash (SiO_2, hexano/AcOEt=1/1) produjo 0,228 g del compuesto del título como syn/anti-isómeros (goma incolora).

ISP-MS: 520,3 $(M+H)^+$.

h] Éster etílico del ácido [rac]-2-Metoxi-3-(4-{3-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-propiónico

0,228 g del anteriormente preparado éster etílico del ácido 3-hidroxi-2-metoxi-3-(4-{3-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-propiónico (0,44 mmol) se disolvió en 2,3 ml de ácido trifluoroacético, se trató a 0° con 0,697 ml de trietilsilano (10 eq.) y luego se mantuvo durante 4 h a 0°. La mezcla de reacción se vertió entonces sobre hielo troceado/AcOEt/$NaHCO_3$, la fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato sódico, y se evaporó hasta secarlo. La cromatografía flash (SiO_2, hexano/AcOEt=7/3) proporcionó 0,143 g del compuesto del título como un aceite incoloro.

ISP-MS: $(M+H)^+$ 504,4.

i] Ácido [rac]-2-Metoxi-3-(4-{3-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-propiónico

0,143 g del anteriormente preparado éster etílico del ácido [rac]-2-metoxi-3-(4-{3-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-propiónico (0,28 mmol) se disolvió en 1,5 ml de THF / EtOH = 1 / 1 y se trató con 0,47 ml de NaOH 3N (5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se vertió entonces sobre hielo troceado / HCl dil. y se extrajo dos veces con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, y se evaporó hasta secarlo. La cristalización a partir de AcOEt / hexano proporcionó finalmente

0,120 g del producto del título como cristales blancos de pf. 67-70°.

ISN-MS: $(M+H)^+$ 474,1.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS) 2,22 (s, 3H), 2,29 (quint., J=6,5, 2H), 2,79 (t, J=6,5, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,28 (dxd, J=8,5, J=14,5, 1H), 3,63 (dxd, J=14,5, J=4, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,1-4,2 (m, 3H), 6,72 (d, J=8, 1H), 6,94 (d, J=9, 2H), 7,28 (d, J=8, 1H),7,48 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,92 (d, J=8,5, 2H), 8,03 (d, J=8,5, 1H), 8,35 (d, J=8,5, 1H), COOH muy br.

Ejemplo 43

Ácido [rac]-3-(4-{3-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-2-metoxi-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 42, pero comenzando la secuencia con 4-cloro-benzaldehído en lugar de 4-metoxi-benzaldehído como una espuma blanca.

ISN-MS: 478,2 $(M-H)^+$.

Ejemplo 44

Ácido [rac]-2-Metoxi-3-(4-{3-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-propoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 42, pero comenzando la secuencia con 4-trifluorometil-benzaldehído en lugar de 4-metoxi-benzaldehído y usando para la reacción de Mitsunobu (paso f]) 4-hidroxi-benzo[b]tiofeno-7-carbaldehído [Ger. Offen. (1998) DE 19711617 A1] en lugar de 4-hidroxi-naftaleno-1-carbaldehído como cristales blancos de pf. 115-116°.

ISN-MS: 518,0 $(M-H)^+$.

Ejemplo 45

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-(4-{3-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-propoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 44, pero usando para la reacción de aldol (paso g]) etoxiacetato de etilo en lugar de metoxiacetato de etilo como pareja de acoplamiento como cristales blancos de pf. 112-114°.

ISN-MS: 532,1 $(M-H)^+$.

Ejemplo 46

Ácido [rac]-3-(4-{3-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-2-isopropoxi-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 43, pero usando para la reacción de aldol (paso g]) isopropoxiacetato de etilo en lugar de metoxiacetato de etilo como cristales de color blanco apagado de pf. 157-158°.

ISN-MS: 506,2 $(M-H)^+$.

Ejemplo 47

Ácido (S)-2-Metoxi-3-(4-{3-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 21, pero usando para la reacción de Mitsunobu (paso f]) 3-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-propan-1-ol (preparado en analogía al ejemplo 42 a] - e]) en lugar de 2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etanol como una espuma incolora.

ISN-MS: 512,3 $(M-H)^+$.

Ejemplo 48

Ácido [rac]-3-(4-{3-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-metoxi-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 43, pero usando para la reacción de Mitsunobu (paso f]) 4-hidroxi-benzo[b]tiofeno-7-carbaldehído [Ger. Offen. (1998) DE 19711617 A1] en lugar de 4-hidroxi-naftaleno-1-carbaldehído como cristales blancos de pf. 105-107°.

ISN-MS: 484,1 $(M-H)^+$.

Ejemplo 49

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-(4-{3-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 42, pero usando para la reacción de aldol como pareja de acoplamiento etoxi-acetato de etilo en lugar de metoxi-acetato de etilo como cristales de color blanco apagado de pf. 141-142°.

ISN-MS: 488,2 $(M-H)^+$.

Ejemplo 50

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-(4-{3-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 49, pero comenzando la secuencia con 4-isopropil-benzaldehído en lugar de 4-metoxi-benzaldehído como una espuma blanca.

ISN-MS: 500,3 $(M-H)^+$.

Ejemplo 51

Ácido [rac]-3-(4-{3-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]- propoxi}-naftalen-1-il)-2-etoxi-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 49, pero comenzando la secuencia con 4-cloro-benzaldehído en lugar de 4-metoxi-

benzaldehído como un sólido blanco apagado de pf. 147-149°.

ISN-MS: 492,1 $(M-H)^+$.

Ejemplo 52

Ácido [rac]-3-(4-{3-[2-(4-Isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-2-metoxi-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 50, pero usando para la reacción de aldol como pareja de acoplamiento metoxi-acetato de etilo en lugar de etoxi-acetato de etilo como una espuma blanca.

ISN-MS: 486,3 $(M-H)^+$.

Ejemplo 53

Ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(3,5-Dimetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-etoxi-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 40, pero usando para la reacción de aldol como pareja de acoplamiento etoxi-acetato de etilo en lugar de butoxi-acetato de butilo como cristales blancos de pf. 149-150°.

ISN-MS: 478,2 $(M-H)^+$.

Ejemplo 54

Ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-etoxi-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 39, pero usando para la reacción de aldol como pareja de acoplamiento etoxi-acetato de etilo en lugar de butoxi-acetato de butilo como cristales blancos de pf. 158-159°.

ISN-MS: 510,2 $(M-H)^+$.

Ejemplo 55

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-(4-{3-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 49, pero usando para la reacción de Mitsunobu (paso f]) 4-hidroxi-benzo[b]tiofeno-7-carbaldehído [Ger. Offen. (1998) DE 19711617 A1] en lugar de 4-hidroxi-naftaleno-1-carbaldehído como cristales de color blanco apagado de pf. 121-123°.

ISN-MS: 494,1 $(M-H)^+$.

Ejemplo 56

[rac]-2-Metoxi-3-(4-{3-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-ácido propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 55, pero usando para la reacción de aldol como pareja de acoplamiento metoxi-acetato de etilo en lugar de etoxi-acetato de etilo como cristales blancos de pf. 127-129°.

ISN-MS: 480,2 $(M-H)^+$.

Ejemplo 57

[rac]-2-Etoxi-3-(4-{3-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-ácido propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 55, pero comenzando la secuencia con 4-isopropil-benzaldehído en lugar de 4-metoxi-benzaldehído como un sólido blanco de pf. 90-93°.

ISN-MS: 506,2 $(M-H)^+$.

Ejemplo 58

Ácido [rac]-3-(4-{3-[2-(4-Isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-metoxi-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 57, pero usando para la reacción de aldol como pareja de acoplamiento metoxi-

acetato de etilo en lugar de etoxi-acetato de etilo como cristales blancos de pf. 103-105°.

ISN-MS: 492,2 $(M-H)^+$.

Ejemplo 59

Ácido [rac]-3-(4-{3-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-etoxi-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 57, pero comenzando la secuencia con 4-cloro-benzaldehído en lugar de 4-isopropil-benzaldehído como un sólido blanco de pf. 89-95°.

ISN-MS: 498,0 $(M-H)^+$.

Ejemplo 60

Ácido [rac]-3-(4-{3-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-metoxi-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 59, pero usando para la reacción de aldol como pareja de acoplamiento metoxi-acetato de etilo en lugar de etoxi-acetato de etilo como cristales blancos de pf. 105-107°.

ISN-MS: 484,1 $(M-H)^+$.

Ejemplo 61

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-(4-{3-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 42, pero usando para la reacción de aldol como pareja de acoplamiento etoxi-acetato de etilo en lugar de metoxi-acetato de etilo como cristales de color blanco apagado de pf. 141-142°.

ISN-MS: 488,2 $(M-H)^+$.

Ejemplo 62

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-(4-{3-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 61, pero comenzando la secuencia con 4-isopropil-benzaldehído en lugar de 4-metoxi-benzaldehído como una espuma blanca.

ISN-MS: 500,3 $(M-H)^+$.

Ejemplo 63

Ácido [rac]-3-(4-{3-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-2-etoxi-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 61, pero comenzando la secuencia con 4-cloro-benzaldehído en lugar de 4-metoxi-benzaldehído como un sólido blanco apagado de pf. 147-149°.

ISN-MS: 492,1 $(M-H)^+$.

Ejemplo 64

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-(4-{2-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 53, pero comenzando la secuencia de reacción con 4-isopropil-benzaldehído en lugar de 3,5-dimetil-benzaldehído como cristales blancos de pf. 128-129°.

ISN-MS: 492,1 $(M-H)^+$.

Ejemplo 65

Ácido (S)-2-But-3-eniloxi-3-(4-{2-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 31, pero usando en el paso de acoplamiento a aldol (S)-4-bencil-3-but-3-eniloxiacetil-oxazolidin-2-ona en lugar de (S)-4-bencil-3-metoxiacetil-oxazolidin-2-ona como cristales blancos de pf.

124-126°.

ISN-MS: 518,1 $(M-H)^+$.

El bloque de construcción necesario (S)-4-bencil-3-but-3-eniloxiacetil-oxazolidin-2-ona se preparó como sigue:

a] Ácido But-3-eniloxi-acético

A 480 mg de NaH (50% en aceite mineral, ~20 mmol) en 10 ml de THF abs. se añadió a 0° 721 mg de 3-buten-1-ol (10 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. (evolución de H_2). Se añadió entonces 1,39 g de ácido bromo-acético (10 mmol), disuelto en 10 ml de THF, y la mezcla se mantuvo durante 5 min. adicionales a 0° y durante 2 h a temperatura ambiente. El vertido sobre hielo troceado / HCl dil., la doble extracción con AcOEt, el lavado con salmuera, el secado sobre sulfato sódico y la evaporación de los solventes proporcionó 1,65 g del compuesto del título, contaminado con aceite mineral, pero suficientemente puro para el siguiente paso.

b] (S)-4-Bencil-3-but-3-eniloxiacetil-oxazolidin-2-ona

1,6 g del anteriormente preparado ácido but-3-eniloxi-acético (9,9 mmol) se trató con 3,35 ml = 5,03 g de cloruro de ácido oxálico (4 eq.) y una gota de DMF abs. Se ajustó de forma inmediata la evolución del gas y la mezcla de reacción se dejó durante 3 h. La evaporación cuidadosa del exceso de reactivo y el secado proporcionó 1,35 g de cloruro de ácido que se utilizó para el siguiente paso sin más purificación.

1,77 g de (S)-4-Bencil-2-oxazolidinona (10 mmol) se disolvió en 30 ml de THF abs. y se enfrió a -78°. Se añadió 6,67 ml de nBuli 1,5 M (hexano) a través de jeringa (fuertemente

exotérmico) para desprotonizar el NH. Se añadió 10 min. después, el anteriormente preparado cloruro de ácido bruto, disuelto en 10 ml de THF, y la agitación continuó durante 30 min. a -78° y durante 30 min. a 0°. El vertido sobre hielo troceado/NH_4Cl, la doble extracción con AcOEt, el lavado con agua, el secado sobre sulfato sódico, y la evaporación de los solventes, seguido por la cromatografía flash (SiO_2, hexano/AcOEt=7/3) proporcionó 0,691 g del compuesto del título como un aceite viscoso e incoloro.

ISP-MS: 290,3 $(M+H)^+$, 307,4 $(M+NH)^+$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS) 2,46 (m, 2H), 2,81 (dxd, J=9,5, J=13,5, 1H), 3,34 (dxd, J=3, J=13,5, 1H), 3,66 (t, J=7, 2H), 4,20-4,34 (m, 2H), 4,62-4,76 (m, 3H), 5,09 (d, J=10,5, 1H), 5,15 (d, J=17, 1H), 5,86 (m, 1H), 7,20-7,39 (m, 5H).

Ejemplo 66

Ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(4-Isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-2-propoxi-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 64, pero usando para la reacción de Mitsunobu 4-hidroxi-naftaleno-1-carbaldehído en lugar de 4-hidroxi-benzo[b]tiofeno-7-carbaldehído y en el paso de acoplamiento a aldol propoxi-acetato de etilo en lugar de etoxi-acetato de etilo como una espuma blanca.

ISN-MS: 500,2 $(M-H)^+$.

Ejemplo 67

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-(4-{2-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 66, pero usando en el paso de acoplamiento a aldol etoxi-acetato de etilo en

lugar de propoxi-acetato de etilo como una espuma blanca.

ISN-MS: 486,3 $(M-H)^+$.

Ejemplo 68

Ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-isopropoxi-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 39, pero usando en el paso de acoplamiento a aldol isopropoxi-acetato de etilo en lugar de butoxi-acetato de butilo como cristales blancos de pf. 148-150°. Dicho reactivo se sintetizó como se ha descrito antes para el ácido but-3-eniloxi-acético (ver ejemplo 65) a partir de iPrOH, NaH, y ácido bromo-acético, seguido por esterificación catalizada por ácido con EtOH.

ISN-MS: 524,1 $(M-H)^+$.

Ejemplo 69

Ácido (S)-3-(4-{2-[2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-isopropoxi-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 33, pero comenzando la secuencia de reacción con 3,5-dimetoxi-benzaldehído en lugar de 3,5-dimetil-benzaldehído y usando en el paso de acoplamiento a aldol (S)-4-bencil-3-isopropoxiacetil-oxazolidin-2-ona en lugar de (S)-4-bencil-3-metoxiacetil-oxazolidin-2-ona como un sólido blanco; el pf. no se determinó, ya que el producto estaba contaminado con pequeñas cantidades de ayudante quiral.

ISN-MS: 524,1 $(M-H)^+$.

Ejemplo 70

Ácido [rac]-3-(4-{3-[2-(4-Isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-propoxi-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 58, pero usando en el paso de acoplamiento a aldol propoxi-acetato de etilo en lugar de metoxi-acetato de etilo como cristales blancos de pf. 72-73°.

ISN-MS: 520,2 $(M-H)^+$.

Ejemplo 71

Ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-2-etoxi-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 54, pero usando para la reacción de Mitsunobu 4-hidroxi-naftaleno-1-carbaldehído en lugar de 4-hidroxi-benzo[b]tiofeno-7-carbaldehído como cristales blancos de pf. 164-165°.

ISN-MS: 504,2 $(M-H)^+$.

Ejemplo 72

Ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-2-propoxi-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 71, pero usando en el paso de acoplamiento a aldol propoxi-acetato de etilo en lugar de etoxi-acetato de etilo como cristales blancos de pf. 140-141°.

ISN-MS: 518,1 $(M-H)^+$.

Ejemplo 73

Ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-2-isopropoxi-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 68, pero usando para la reacción de Mitsunobu 4-hidroxi-naftaleno-1-carbaldehído en lugar de 4-hidroxi-benzo[b]tiofeno-7-carbaldehído como cristales blancos de pf. 166-167°.

ISN-MS: 518,1 $(M-H)^+$.

Ejemplo 74

Ácido [rac]-2-Isopropoxi-3-(4-{2-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 73, pero comenzando la secuencia de reacción con 4-isopropil-benzaldehído en lugar de 3,5-dimetoxi-benzaldehído como una espuma blanca.

ISN-MS: 500,2 $(M-H)^+$.

Ejemplo 75

a] 5-Metil-2-fenil-4-(2-m-toliloxi-etil)-oxazol

Una solución de 3,50 g de m-cresol, 9,87 g de 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4il)-etanol y 12,73 g de trifenilfosfina en 190 ml de THF se trataron a 0°C con una solución de 8,45 g de dietil azodicarboxilato (DEAD) en 75 ml de THF durante 20 min y la solución marrón se agitó a 22°C durante 24 h. La solución se evaporó y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (300 ml) y 0,1 N de NaOH acuosa (100 ml). La fase orgánica se lavó dos veces con agua (2 x 100 ml), se secó, el solvente orgánico se evaporó y el residuo se cromatografió en gel de sílice (n-hexano/AcOEt, 20:1) para proporcionar 7,43 g (78%) del compuesto del título como cristales blancos.

MS: $(M+H)^+$ 294,3.

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 7,97 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 3H), 7,14 (t, J=7,6, 1H), 6,77-6,67 (m, 3H), 4,23 (t, J=6,8, 2H), 2,97 (t, J=6,8, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

b] 2-Metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído

Una solución de 6,00 g de 5-metil-2-fenil-4-(2-m-toliloxi-

etil)-oxazol y 4,70 g de diclorometilmetiléter en 30 ml de CH_2Cl_2 se trató a 0°C con 11,2 ml de $TiCl_4$ durante 15 min y la agitación fue continua a 0°C durante 2,5 h. La solución roja se trató a 0° con 600 ml de HCl 1N acuoso, la fase orgánica se lavó con NaOH acuoso 0,1 N y dos veces con salmuera. La fase orgánica se secó, el solvente se evaporó y el residuo se cromatografió en gel de sílice (n-hexano/AcOEt, 7:1) para proporcionar 3,42 g (52%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

MS: $(M)^+$ 321,2.

IR (nujol): 1691 s y 1679 s (C=O).

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 10,10 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,73 (d, J=8,6, 1H), 7,45-7,36, m, 3H), 6,84 (dxd, J=8,6, 2,8, 1H), 6,73 (d, J=2,8, 1H), 4,32 (t, J=6,8, 2H), 3,00 (t, J=6,8, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

c] Éster etílico del ácido 2Z-Etoxi-3-{2-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-acrílico

Una suspensión de 1,50 g de 2-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído, 3,00 g de la sal de Wittig cloruro de [(etoxi-etoxicarbonilmetil)-trifenil-fosfonio, Tetrahedron 50(25), 7543-56(1994)] y 0,97 g de carbonato potásico en 30 ml de i-PrOH se agitó a 22°C durante 6 d. Otra porción de 1,50 g de la sal de Wittig y 0,48 g de carbonato potásico se añadió y la agitación fue continua toda la noche a 60° y de nuevo se añadió otra porción de 1,50 g de la sal de Wittig y 0,48 g de carbonato potásico y la agitación fue continua toda la noche a 60°C tras este tiempo se completó la conversión. La mezcla se

evaporó y el residuo se repartió entre 40 ml de CH_2Cl_2 y 40 ml de NH_4Cl sat. acuoso. La fase orgánica se lavó con 40 ml de agua, se secó y se evaporó. El residuo se cromatografió en gel de sílice (n-hexano/AcOEt, 8:1) para proporcionar 1,53 g (75%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

MS: $(M)^+$ 435,2.

IR (nujol): 1715 s (C=O).

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 8,05 (d, J=8,8, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 6,75 (dxd, J=9,8, 2,4, 1H), 6,72 (d, J=2,4, 1H), 4,29 (q, J=6,8, 2H), 4,27 (t, J=6,8, 2H), 3,89 (q, J=6,8, 2H), 2,98 (t, J=6,8, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,35 (t, J=6,8, 3H), 1,28 (t, J=6,8, 3H).

d] Ácido 2Z-Etoxi-3-{2-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-acrílico

A una solución de 0,40 g de éster etílico del ácido 2Z-etoxi-3-{2-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-acrílico en 10 ml de THF, se añadió 5 ml de MeOH y 5 ml de agua a 22°C, 0,116 g de $LiOHxH_2O$ y la agitación fue continua durante 2 d. La solución amarilla se evaporó, el residuo se disolvió en 20 ml de agua y el pH se ajustó a 5 usando ca. 2,6 ml de HCl acuoso 1N. La suspensión se filtró, el residuo se lavó con agua y se secó para proporcionar 0,34 g (91%) del compuesto del título como un sólido blanco.

MS: $(M+H)^+$ 408,3.

IR (nujol): 3100-2500 m, br. (COOH), 1705 s (C=O).

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 10,5 (s, muy br., 1H), 8,03 (d, J=8,8, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,47-7,37 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 6,77 (dxd, J=8,8, 2,8, 1H), 6,73 (d, J=2,8, 1H), 4,27 (t, J=6,8, 2H), 3,91 (q, J=7,2, 2H), 2,99 (t, J=6,8, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,30 (t, J=7,2, 3H).

Ejemplo 76

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-{2-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

Una suspensión de 100 mg de ácido 2Z-etoxi-3-{2-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-acrílico y 26 mg de Pd/C (10%) en 2 ml de MeOH se hidrogenó a 22°C/1 bar durante 2 d. La suspensión se filtró, el filtrado se evaporó y se secó para proporcionar 89 mg (89%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

MS: $(M+H)^+$ 410,4.

IR (MIR): 3100-2400 m, br. (COOH) 1725 m (C=O).

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 10,5 (s, muy br., 1H), 7,96 (m, 2H), 7,45-7,35 (m 3H), 7,09 (d, J=8,4 1H), 6,68 (s, br., 1H), 6,66 (d, br. J=8,4, 1H), 4,19 (t, J=6,8, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,95 (t, J=6,8, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,08 (t, J=7,2, 3H).

Ejemplo 77, 78

a] Éster etílico del ácido [rac]-2-Etoxi-3-{2-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

Una suspensión de 400 mg de éster etílico del ácido 2Z-etoxi-3-{2-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-acrílico y 98 mg de Pd/C (10%) en 8 ml de MeOH, 2 ml

de THF y 0,5 ml de AcOH se hidrogenó a 22°C/1 bar toda la noche. La suspensión se filtró, el filtrado se evaporó y se secó para proporcionar 380 mg (95%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

b] Éster etílico del ácido 2(S)- y 2(R)-Etoxi-3-{2-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

Los dos compuestos del título se prepararon por resolución de éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-{2-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico en una. columna prep (Chiralpak AD, n-heptano/EtOH, 98:2) eluyendo primero el enantiómero 2(S).

Ácido 2(S)- y 2(R)-Etoxi-3-{2-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}- propiónico

La hidrólisis de los ésteres se llevó a cabo como se describe en el ejemplo 75 d] para proporcionar los dos compuestos del título con un e.e. >99% (Chiralpak AD, n-heptano/EtOH, 97:3). Los datos espectroscópicos fueron idénticos con los descritos para el compuesto racémico descrito en el ejemplo 76. La configuración absoluta se estableció por un análisis de rayos X del ácido 2(S). Los cristales crecieron a partir de $CHCl_3$/n-hexano a 22°C.

Ejemplo 79

a] 4-[2-(2,3-Dimetil-fenoxi)-etil]-5-metil-2-fenil-oxazol

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 75 a], pero usando 2,3-dimetilfenol en lugar de m-cresol, para proporcionar un sólido amarillo pálido(6,72 g, 67%).

MS: $(M)^+$ 307,3.

RMN ($CDCl_3$, 1H, ∞, TMS): 7,97 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 3H), 7,02 (t, J=7,6, 1H), 6,77-6,70 (m, 2H), 4,23 (t, J=6,8, 2H), 2,99 (t, J=6,8, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

b] 2,3-Dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 75 b], pero usando 4-[2-(2,3-dimetil-fenoxi)-etil]-5-metil-2-fenil-oxazol como el material de partida, para proporcionar un sólido amarillo pálido (4,12 g, 71%).

MS: $(M)^+$ 335,1.

IR (nujol): 1689 s (C=O).

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 10,13 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,64 (d, J=8,4, 1H), 7,46-7,36 (m, 3H), 6,85 (d, J=8,4, 1H), 4,33 (t, J=6,4, 2H), 3,03 (t, J=6,4, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

c] Éster etílico del ácido 3-{2,3-Dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2Z-etoxi-acrílico

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 75 c], pero usando 2,3-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído como el material de partida, para proporcionar un sólido blanco (50 mg, 54%).

MS: $(M+H)^+$ 450,4.

IR (nujol): 1709 s (C=O).

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 7,97 (m, 2H), 7,81 (d, J=8,8, 1H), 7,45-7,35 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,76 (d, J=8,8, 1H), 4,29 (q, J=7,2, 2H), 4,27 (t, J=6,4, 2H), 3,84 (q, J=6,8, 2H), 3,00 (t, J=6,4, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (s,

3H), 1,36 (t, J=7,2, 3H), 1,24 (t, J=6,8, 2H).

d] Ácido 3-{2,3-Dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2Z-etoxi-acrílico

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 75 d], pero usando éster etílico del ácido 3-{2,3-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2Z-etoxi-acrílico como el material de partida, para proporcionar un sólido blanco (0,32 g, 86%).

MS: $(M+H)^+$ 422,3.

IR (nujol): 3100-2500 m, br. (COOH), 1698 s (C=O).

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 11-10 (s, muy br., 1H), 7,98 (m, 2H), 7,80 (d, J=8,8, 1H), 7,46-7,36 (m, 4H), 6,77 (d, J=8,8, 1H), 4,28 (t, J=6,4, 2H), 3,85 (q, J=7,2, 2H), 3,02 (t, J=6,4, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,26 (t, J=7,2, 3H).

Ejemplo 80

Ácido [rac]-3-{2,3-Dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 76, pero usando ácido 3-{2,3-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2Z-etoxi-acrílico como el material de partida, para proporcionar un sólido blanco (92 mg, 91%).

MS: $(M+H)^+$ 424,4.

IR (nujol): 3100-2500 m, br. (COOH), 1724 s (C=O).

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS):11-10 (s, muy br., 1H), 7,97 (m, 2H), 7,46-7,36 (m, 3H), 6,98 (d, J=8,4, 1H), 6,66 (d, J=8,4, 1H), 4,19 (t, J=6,4, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,49 (m,

1H), 3,29 (m, 1H), 3,15 (dxd, J=14,4, 4, 1H), 2,98 (t, J=6,4, 2H), 2,91 (dxd, J=14,4, 8,8, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,09 (t, J=6,8, 3H).

Ejemplo 81

a] 4-[2-(3,5-Dimetil-fenoxi)-etil]-5-metil-2-fenil-oxazol

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 75 a], pero usando 3,5-dimetilfenol en lugar de m-cresol, para proporcionar un aceite amarillo pálido (5,94 g, 59%).

MS: $(M+H)^+$ 308,2.

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 7,97 (m, 2H), 7,43-7,33 (m, 3H), 6,59 (s, br., 1H), 6,53 (s, br., 2H), 4,20 (t, J=6,4, 2H), 2,96 (t, J=6,4, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,26 (s, 6H).

b] 2,6-Dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 75 b], pero usando 4-[2-(3,5-dimetil-fenoxi)-etil]-5-metil-2-fenil-oxazol como el material de partida, para proporcionar una mezcla 1:1 de isómeros de posición como un sólido amarillo pálido (83 mg, 78%). La mezcla se separó en HPLC prep. (RP-18, CH_3CN/H_2O, gradiente) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (41 mg, 38%).

MS: $(M)^+$ 335,2.

IR (nujol): 1672

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 10,46 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,46-7,36 (m, 3H), 6,59 (s, 2H), 4,30 (t, J=6,4, 2H), 2,99 (t, J=6,4, 2H), 2,58 (s, 6H), 2,38 (s, 3H).

c] Éster etílico del ácido 3-{2,6-Dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2Z-etoxi-acrílico

Una suspensión de 2,88 g de la sal de Wittig cloruro de [(etoxi-etoxicarbonilmetil)-trifenilfosfonio, Tetrahedron 50(25), 7543-56(1994)] y 15 ml de THF se enfrió a -78°C, se trató con 6,7 ml de $LiN(TMS)_2$ (1M en THF), la solución amarilla se calentó a 22°C durante 1 h y se enfrió a -78°C. La solución se trató con una solución de 1,40 g de 2,6-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído en 15 ml de THF y la agitación fue continua a 70°C durante 7 d. La mezcla se trató de nuevo con 1,44 g de la sal de Wittig y con 3,35 ml de $LiN(TMS)_2$ (1 M en THF) y la agitación fue continua a 70°C durante 6 d. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y NH_4Cl sat. acuoso. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó. El residuo se cromatografió en gel de sílice (n-hexano/AcOEt, 8:1) para proporcionar 0,55 g (29%) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

MS: $(M)^+$ 449,2.

IR (puro): 1721 s (C=O).

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 7,97 (m, 2H), 7,46-7,36 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 6,60 (s, 2H), 4,30 (q, J=7,2, 2H), 4,23 (t, J=6,4, 2H), 3,56 (q, J=7,2, 2H), 2,97 (t, J=6,4, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,35 (t, 7,2, 3H), 1,05 (t, J=7,2, 3H).

d] Ácido 3-{2,6-Dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2Z-etoxi-acrílico

El compuesto del título se preparó de forma análoga al

ejemplo 75 d], pero usando éster etílico del ácido 3-{2,6-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2Z-etoxi-acrílico como el material de partida, para proporcionar un sólido blanco (155 mg, 41%).

MS: $(M+H)^+$ 422,3.

IR (nujol): 3100-2500 m, br. (COOH), 1716 s (C=O).

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 9,50 (s, br., 1H), 7,98 (m, 2H), 7,46-7,36 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 6,61 (s, 2H), 4,23 (t, J=6,4, 2H), 3,54 (q, J=7,2, 2H), 2,98 (t, J=6,4, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,10 (t, J=7,2, 3H).

Ejemplo 82

a] Éster metílico del ácido [rac]-3-{2,6-Dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico

A una solución de 30 mg de éster etílico del ácido 3-{2,6-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2Z-etoxi-acrílico en 1,5 ml de metanol se añadió subsiguientemente 1 mg de yoduro y 17 mg de magnesio y la agitación fue continua durante 3 h. Otra porción de 67 mg de magnesio se añadió y la agitación fue continua durante 1,5 h. La suspensión se filtró, el filtrado se evaporó y el residuo se separó en HPLC prep. (RP-18, CH_3CN/H_2O, gradiente) para proporcionar 2 mg (7%) del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 7,98 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 3H), 6,57 (s, 2H), 4,20 (t, J=6,4, 2H), 3,92 (dxd, J=8,8, 4,8, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,52 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,05-2,93 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 1,09 (t, J=7,2, 3H).

b] Ácido [rac]-3-{2,6-Dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 75 d], pero usando [rac]-3-{2,6-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-etoxi-éster metílico del ácido propiónico como el material de partida, para proporcionar un sólido blanco (1,4 mg, 72%).

MS: $(M+H)^+$ 424,3.

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 7,97 (m, 2H), 7,46-7,36 (m, 3H), 6,59 (s, 2H), 4,21 (t, J=6,4, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,05-2,94 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 1,05 (t, J=7,2, 3H).

Ejemplo 83, 84

a] 4-[2-(Benzofuran-4-iloxi)-etil]-5-metil-2-fenil-oxazol

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 75 a], pero usando 4-hidroxi-benzofurano [Synthetic Communications (1986), 16(13) 1635-1640; Helvetica Chimica Acta (1933), 16, 121-129] en lugar de m-cresol, para proporcionar un sólido blanco (2,41 g, 76%).

MS: $(M)^+$ 319,1.

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 7,97 (m, 2H), 7,52 (d, J=2,4, 1H), 7,46-7,36 (m, 3H), 7,19 (t, J=8,0, 1H), 7,12 (d, J=8,0, 1H), 6,83 (d, J=2,4, 1H), 6,68 (d, J=8,0, 1H), 4,39 (t, J=6,4, 2H), 3,06 (t, J=6,4, 2H), 2,40 (s, 3H).

b] 4-[2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzofuran-7-carbaldehído

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 75 b], pero usando 4-[2-(benzofuran-4-iloxi)-etil]-

5-metil-2-fenil-oxazol como el material de partida, para proporcionar un sólido blanco (0,82 g, 33%).

MS: $(M+H)^+$ 348,4.

IR (MIR): 1680 s (C=O).

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 10,21 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,74 (d, J=8,4, 1H), 7,67 (d, J=2,0, 1H), 7,46-7,38 (m, 3H), 6,89 (d, J=2,0, 1H), 6,81 (d, J=8,4, 1H), 4,49 (t, J=6,4, 2H), 3,09 (t, J=6,4, 2H), 2,41 (s, 3H).

c] éster etílico del ácido 2Z- y 2E-Etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzofuran-7-il}-acrílico

Los compuestos del título se prepararon en analogía al ejemplo 75 c], pero usando 4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzofuran-7-carbaldehído como el material de partida, para proporcionar el isómero 2Z como un sólido blanco (0,64 g, 65%). En una segunda fracción el isómero 2E se obtuvo (79 mg, 8%) como un aceite incoloro.

Datos del isómero 2Z:

MS: $(M+H)^+$ 462,3.

IR (nujol): 1713 s y 1704 s (C=O).

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 8,14 (d, J=8,4, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,56 (d, J=2, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46-7,36 (m, 3H), 6,84 (d, J=2, 1H), 6,72 (d, J=8,4, 1H), 4,43 (t, J=6,4, 2H), 4,31 (q, J=7,2, 2H), 4,03 (q, J=7,2, 2H), 3,06 (t, J=6,4, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,39 (t, J=7,2, 3H), 1,38 (t, J=7,2, 3H).

Datos del isómero 2E:

MS: $(M+H)^+$ 462,3.

IR (puro): 1732 s, br. (C=O).

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 7,99 (m, 2H), 7,49 (d, J=2, 1H), 7,46-7,36 (m, 3H), 7,07 (d, J=8, 1H), 6,82 (d, J=2, 1H), 6,63 (d, J=8, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,37 (t, J=6,4, 2H), 4,05 (q, J=7,2, 2H), 4,00 (q, J=7,2, 2H), 3,05 (t, J=6,4, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,43 (t, J=7,2, 3H), 0,96 (t, J=7,2, 3H).

d] Ácido 2Z- y 2E-Etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzofuran-7-il}-acrílico

Los compuestos del título se prepararon en analogía al ejemplo 75 d], pero usando éster etílico del ácido 2Z- y 2E-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzofuran-7-il}-acrílico como los materiales de partida, para proporcionar el isómero 2Z como un sólido blanco (0,53 g, 94%) y el isómero 2E (40 mg, 67%) como un sólido blanco.

Datos del isómero 2Z:

MS: $(M-H)^-$ 432,4.

IR (nujol): 3100-2500 w, br. (COOH), 1709 s (C=O).

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 10,5, (s, muy br., 1H), 8,15 (d, J=8,8, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,55 (d, J=2, 1H), 7,46-7,36 (m 3H), 6,83 (d, J=2, 1H), 6,74 (d, J=8,8, 1H), 4,45 (t, J=6,4, 2H), 4,05 (q, J=7,2, 2H), 3,09 (t, J=6,4, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,38 (t, J=7,2, 3H).

Datos del isómero 2E:

MS: $(M-H)^-$ 432,4.

IR (MIR): 3100-2500 w, br. (COOH), 1712 m, br. (C=O).

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 10 (s, muy br., 1H), 7,95 (m, 2H), 7,48 (d, J=2, 1H), 7,45-7,35 (m, 3H), 7,32 (d, J=8,4, 1H), 6,78 (d, J=2, 1H), 6,58 (d, J=8,4, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,28 (t, J=6,4, 2H), 4,04 (q, J=7,2, 2H), 3,02 (t, J=6,4, 2H),

2,39 (s, 3H), 1,45 (t, J=7,2, 3H).

Ejemplo 85

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzofuran-7-il}-propiónico

Una suspensión de 50 mg de ácido 2Z-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzofuran-7-il}-acrílico y 12 mg de Pd/C (10%) en 1 ml de MeOH y 1 ml de CH_2Cl_2 se hidrogenó a 22°C/1 bar durante 1 h. La suspensión se filtró, el filtrado se evaporó y el residuo se purificó por HPLC prep. (RP-18, CH_3CN/H_2O, gradiente) para proporcionar el compuesto del título (29 mg, 57%) como un sólido blanco.

MS: $(M-H)^-$ 434,4.

IR (MIR): 3100-2500 w, br. (COOH), 1724 s, br. (C=O).

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 9,5 (s, muy br., 1H), 7,98 (m, 2H), 7,53 (d, J=2,4, 1H), 7,46-7,36 (m, 3H), 7,06 (d, J=8, 1H), 6,82 (d, J=2,4, 1H), 6,61 (d, J=8, 1H), 4,35 (t, J=6,4, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,57-3,41 (m, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,06 (t, J=6,4, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,08 (t, J=7,4, 3H).

Ejemplo 86

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-dihidro-benzofuran-7-il}-propiónico

Una suspensión de 100 mg de ácido 2Z-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzofuran-7-il}-acrílico y 25 mg de Pd/C (10%) en 2 ml de MeOH y 2 ml de CH_2Cl_2 se hidrogenó a 22°C/1 bar toda la noche. La suspensión se filtró y el filtrado se hidrogenó de nuevo con 25 mg de catalizador fresco toda la noche. La suspensión se filtró, el filtrado se evaporó y el residuo se purificó por HPLC prep.

(RP-18, CH_3CN/H_2O, gradiente) para proporcionar el compuesto del título (56 mg, 56%) como un sólido amarillo pálido.

MS: $(M-H)^-$ 436,4.

IR (nujol): 3100-2400 w, br. (COOH), 1715 s, br. (C=O).

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 9,5 (s, muy br., 1H), 7,97 (m, 2H), 7,46-7,35 (m, 3H), 6,90 (d, J=8,4, 1H), 6,34 (d, J=8,4, 1H), 4,56 (t, J=8,8, 2H), 4,23 (t, J=6,4, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,15-3,05 (m, 3H), 2,96 (t, 6,4, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,14 (t, J=7,2, 3H).

Ejemplo 87, 88

a] 4-[2-(Benzofuran-7-iloxi)-etil]-5-metil-2-fenil-oxazol

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 75 a], pero usando 7-hidroxi-benzofuran [J. Med. Chem. (1987), 30(1), 62-7] en lugar de m-cresol, para proporcionar un sólido blanco (2,54 g, 80%).

MS: $(M)^+$ 319,1.

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 7,97 (m, 2H), 7,61 (d, J=2,0, 1H), 7,45-7,35 (m, 3H), 7,18 (d, J=7,8, 1H), 7,14 (t, J=7,8, 1H), 6,83 (d, J=7,8, 1H), 6,75 (d, J=2,0, 1H), 4,47 (t, J=6,4, 2H), 3,09 (t, J=6,4, 2H), 2,40 (s, 3H).

b] 7-[2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzofuran-4-carbaldehído

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 75 b], pero usando 4-[2-(benzofuran-7-iloxi)-etil]-5-metil-2-fenil-oxazol como el material de partida. La purificación se cumplió por cristalización a partir de CH_2Cl_2/n-hexano en lugar de cromatografía, para proporcionar un sólido blanco (1,57 g, 71%).

MS: $(M)^+$ 347,1.

IR (nujol): 1690 s (C=O).

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 10,03 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,77 (d, J=2,0, 1H), 7,65 (d, J=8, 1H), 7,52 (d, J=2, 1H), 7,47-7,37 (m, 3H), 6,93 (d, J=8, 1H), 4,57 (t, J=6,4, 2H), 3,13 (t, J=6,4, 2H), 2,42 (s, 3H).

c] Éster etílico de ácido 2Z- y 2E-Etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzofuran-4-il}-acrílico

Los compuestos del título se prepararon en analogía al ejemplo 75 c], pero usando 7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzofuran-4-carbaldehído como el material de partida, para proporcionar el isómero 2Z como un sólido blanco (0,93 g, 80%). en una segunda fracción el isómero 2E se obtuvo (85 mg, 7%) como un aceite incoloro.

Datos del isómero 2Z:

MS: $(M+H)^+$ 462,3.

IR (nujol): 1715 s y 1703 s (C=O).

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 7,99 (m, 3H), 7,65 (d, J=2,0, 1H), 7,45-7,35 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 6,98 (d, J=2,0, 1H), 6,86 (d, J=7,2, 1H), 4,51 (t, J=6,4, 2H), 4,32 (q, J=7,2, 2H), 3,96 (q, J=7,2, 2H), 3,10 (t, J=6,4, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,38 (t, J=7,2, 3H), 1,33 (t, J=7,2, 3H).

Datos del isómero 2E:

MS: $(M)^+$ 461,2.

IR (puro): 1730 s (C=O).

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 7,97 (m, 2H), 7,60 (d, J=2,0, 1H), 7,46-7,35 (m, 3H), 6,97 (d, J=8, 1H), 6,76 (d, J=8, 1H), 6,70 (d, J=2,0, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,45 (t, J=6,4, 2H),

4,02 (q, J=7,2, 2H), 3,98 (q, J=7,2, 2H), 3,09 (t, J=6,4, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,44 (t, J=7,2, 3H), 0,95 (t, J=7,2, 3H).

d] Ácido 2Z y 2E-Etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzofuran-4-il}-acrílico

Los compuestos del título se prepararon en analogía al ejemplo 75 d], pero usando éster etílico del ácido 2Z y 2E-etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzofuran-4-il}-acrílico como el material de partida, para proporcionar el isómero 2Z como un sólido blanco (0,61 g, 97%) y el isómero 2E (48 mg, 72%) como un sólido blanco.

Datos del isómero 2Z:

MS: $(M-H)^-$ 432,3.

IR (nujol): 3100-2500 w, br. (COOH), 1708 s (C=O).

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 11 (s, muy br., 1H), 7,99 (m, 3H), 7,66 (d, J=2,0, 1H), 7,47-7,37 (m, 4H), 6,97 (d, J=2,0, 1H), 6,88 (d, J=8,8, 1H), 4,52 (t, J=6,4, 2H), 3,99 (q, J=7,2, 2H), 3,12 (t, J=6,4, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,24 (t, J=7,2, 3H).

Datos del isómero 2E:

MS: $(M-H)^-$ 432,3.

IR (nujol): 3100-2500 w, br. (COOH), 1710 s (C=O).

RMN (DMSO-d_6, 1H, δ, TMS): 13,0 (s, 1H), 7,95 (d, J=2,0, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,55-7,45 (m 3H), 7,01 (d, J=8, 1H), 6,96 (d, J=2,0, 1H), 6,88 (d, J=8, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,39 (t, J=6,4, 2H), 3,95 (q, J=7,2, 2H), 3,00 (t, J=6,4, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,32 (t, J=7,2, 3H).

Ejemplo 89, 90

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzofuran-4-il}-propiónico y ácido [rac]-2-etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-dihidro-benzofuran-4-il}-propiónico

Una suspensión de 100 mg de ácido 2Z-etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzofuran-4-il}-acrílico y 25 mg de Pd/C (10%) en 2 ml de MeOH y 2 ml de CH_2Cl_2 se hidrogenó a 22°C/1 bar toda la noche. La suspensión se filtró, el filtrado se evaporó y la mezcla se separó por HPLC prep. (RP-18, CH_3CN/H_2O, gradiente) para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-dihidro-benzofuran-4-il}-propiónico (12,5 mg, 12%). La segunda fracción contiene ácido [rac]-2-etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzofuran-4-il}-propiónico (50 mg, 50%) como un sólido blanco.

Datos de ácido [rac]-2-etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2,3-dihidro-benzofuran-4-il}-propiónico

MS: $(M+H)^+$ 438,4.

IR (nujol): 3100-2500 w, br. (COOH), 1736 s y 1716 s (C=O).

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 10 (s, muy br. 1H), 7,97 (m, 2H), 7,46-7,36 (m, 3H), 6,72 (d, J=8,4, 1H), 6,66 (d, J=8,4, 1H), 4,61 (t, J=8,8, 2H), 4,29 (t, J=6,4, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,06-2,97 (m, 3H), 2,88 (m 1H), 2,36 (s, 3H), 1,16 (t, J=7,2, 3H).

Datos de ácido [rac]-2-etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzofuran-4-il}-propiónico:

MS: $(M+H)^+$ 436,4.

IR (nujol): 3100-2500 w, br. (COOH), 1733 s, br. (C=O).

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 10 (s, muy br., 1H), 7,97 (m, 2H), 7,61 (d, J=2,0, 1H), 7,46-7,36 (m, 3H), 7,00 (d, J=8, 1H), 6,85 (d, J=2,0, 1H), 6,76 (d, J=8, 1H), 4,43 (t, J=6,4, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,40-3,27 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 3,08 (t, J=6,4, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,10 (t, J=7,2, 3H).

Ejemplo 91

a] 4-[2-(Indan-4-iloxi)-etil]-5-metil-2-fenil-oxazol

4,00 g de éster etílico del ácido 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-metanosulfónico [PCT Sol. de Pat. Int. (2000) WO0008002] (14,22 mmol), 2,00 g de 4-indanol (14,93 mmol) y 487,6 mg de hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio se disolvieron en 65 ml de tolueno y se calentó a 80°C. Se añadió lentamente KOH (10,66 ml de una solución 2M en H_2O, 21,33 mmol), manteniendo la temperatura a 75-80°C. la mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 80°C. Se añadieron 35 ml de agua, la mezcla se agitó durante otros 5 minutos a 80°C y la fase acuosa se eliminó. Se añadieron 20 ml de agua a la fase de tolueno, la mezcla se agitó durante 5 minutos a 80°C, y se eliminó la fase acuosa. La fase acuosa se extrajo 3 veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron para proporcionar 4,90 g (100%) de 4-[2-(indan-4-iloxi)-etil]-5-metil-2-fenil-oxazol como un sólido marrón.

MS: 319,2 $(M)^+$, 186,2 $(M - Indanol)^+$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 2,05 (quint., J=7,5, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,83 (t, J=7,5, 2H), 2,90 (t, J=7,5, 2H), 2,98 (t, J=6,5, 2H), 4,25 (t, J=6,5, 2H), 6,66 (d, J=7,5,

1H), 6,82 (d, J=7,5, 1H) 7,08 (t, J=8, 1H), 7,25-7,45 (m, 3H), 7,97 (br d, J=8, 2H).

b] 7-[2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-indan-4-carbaldehído

4,00 g de 4-[2-(indan-4-iloxi)-etil]-5-metil-2-fenil-oxazol (12,52 mmol) y 2,29 ml de diclorometil metil éter (25,05 mmol) se disolvieron en 300 ml de diclorometano. Esta solución se enfrió a 0°C, y se añadieron lentamente 5 ml de tetracloruro de titanio (44,69 mmol) en 75 ml de diclorometano. La solución oscura resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos, y luego se añadieron lentamente 200 ml de HCl 1N a 0°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C, las 2 fases se separaron y la fase acuosa se extrajo 3 veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron para proporcionar 4,5 g de un sólido beige. La cromatografía flash (gel de sílice, ciclohexano/etilacetato=9/1, luego ciclohexano/etilacetato =4/1) proporcionaron finalmente 2,96 g (68%) de 7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-indan-4-carbaldehído como cristales de color beige.

MS: 347,3 $(M)^+$, 187,2.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 2,12 (quint., J=7,5, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,82 (t, J=7,5, 2H), 3,02 (t, J=6,5, 2H), 3,28 (t, J=7,5, 2H), 4,35 (t, J=6,5, 2H), 6,81 (d, J=8,4, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,62 (d, J=8,5, 1H), 7,96-7,99 (m, 2H), 9,98 (s, 1H).

c] Éster etílico de ácido 2Z-Etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-indan-4-il}-acrílico

1,39 g de 7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-indan-4-carbaldehído (4,00 mmol) y 1,89 g de (etoxi-etoxicarbonil-metil)-trifenil-fosfonio cloruro [Tetrahedron 50(25), 7543-56(1994)] (4,40 mmol) se disolvieron en 9 ml de diclorometano/2-propanol (1/1, v/v) bajo argón. Esta solución se enfrió a -10°C y se añadieron 855 mg de carbonato potásico (6,00 mmol). La suspensión resultante se agitó toda la noche y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. Se añadieron 1,89 g adicionales de cloruro de (etoxi-etoxicarbonil-metil)-trifenil-fosfonio (4,40 mmol), la solución se enfrió a -10°C y se añadieron 855 mg de carbonato potásico (6,00 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 60 horas y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. De nuevo, se añadieron 1,89 g de cloruro de (etoxi-etoxicarbonil-metil)-trifenil-fosfonio (4,40 mmol), la solución se enfrió a -10°C y se añadieron 855 mg de carbonato potásico (6,00 mmol). La suspensión resultante se agitó toda la noche y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla se filtró, se lavó con diclorometano y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con salmuera. El secado sobre sulfato magnésico, y la evaporación de los solventes, seguido por la cromatografía flash (gel de sílice, ciclohexano, luego ciclohexano/etilacetato =95/5, luego ciclohexano/etilacetato =4/1) dejó finalmente 1,215 g (65,8%) de éster etílico del ácido 2Z-etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-indan-4-il}-acrílico como cristales de color beige.

MS: 461,2 $(M)^+$, 186,1.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,33 (t, J=6,6, 3H), 1,36 (t, J=6,6,3H), 2,07 (quint., J=7,5, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,86 (t, J=7,5, 2H), 2,99 (t, J=6,9, 4H), 3,93 (q, J=7,1, 2H), 4,28 (q, J=7,2, 2H), 4,29 (t, J~7 Hz, 2H), 6,73 (d, J=8,7, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,96-7,99 (m, 2H), 8,05 (d, J=8,7, 1H).

d] Éster etílico del ácido [rac]-2-Etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-indan-4-il}-propiónico

250 mg de Pd/C se añadieron bajo argón a 850 mg de éster etílico del ácido 2Z-etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-indan-4-il}-acrílico (1,84 mmol) disuelto en 10 ml de tetrahidrofurano. La atmósfera se reemplazó entonces con H_2, y la suspensión se agitó rápidamente a temperatura ambiente bajo la atmósfera de H_2 durante cuatro horas. La filtración sobre dicalite y la evaporación de los solventes proporcionaron 850 mg (99,6%) de éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-indan-4-il}-propiónico como un aceite marrón.

MS: 464,4 $(M+H)^+$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,14 (t, J=6,9, 3H), 1,21 (t, J=7,1, 3H), 2,04 (quint., J=7,5, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,84 (t, J=7,5, 2H), 2,95 (m, 6H), 3,32 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,95 (t, J=6,8 , 1H), 4,15 (q, J=7,1, 2H), 4,22 (t, J=6,4, 2H), 6,61(d, J=8,3, 1H), 6,95 (d, J=8,2, 1H), 7,40-7,46 (m, 3H), 7,96-7,99 (m, 2H).

e] Ácido [rac]-2-Etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-indan-4-il}-propiónico

Éster etílico del ácido [rac]-2-Etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-

fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-indan-4-il}-propiónico (850 mg, 1,83 mmol) se disolvió en 10 ml de dioxano; se añadieron lentamente 5 ml de agua y LiOH (4,58 ml de una solución 1N en agua, 4,58 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo, se neutralizó a pH 4 con HCl (1N) y se extrajo 3 veces con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron para proporcionar un sólido incoloro que se trituró en CH_3CN durante 15 minutos, se filtró y se secó para proporcionar 470 mg (58,9%) de ácido [rac]-2-etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-indan-4-il}-propiónico como cristales incoloros.

MS: 434,4 $(M-H)^-$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,14 (t, J=7, 3H), 2,04 (quint., J=7,4, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,84 (t, J=7,5, 2H), 2,88-2,90 (m, 3H), 2,93 (t, J=6,3, 2H), 3,01 (dxd, J=4,8 y 9, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 4,01 (dxd, J=4,8 y 8,1, 1H), 4,21 (t, J=6,3 Hz, 2H), 6,62 (d, J=8,1, 1H), 6,98 (d, J=8,1, 1H), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,95-7,98 (m, 2H), COOH muy br.

Ejemplo 92

a] 4-[2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-1-carbaldehído

En analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 91 a] y b] 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-ol reaccionó con éster etílico del ácido 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-metanosulfónico [PCT Sol. de Pat. Int. (2000) WO0008002]

para proporcionar 5-metil-2-fenil-4-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-etil]-oxazol. El tratamiento de 5-metil-2-fenil-4-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-etil]-oxazol con diclorometil metil éter y tetracloruro de titanio proporcionó 4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-1-carbaldehído como un sólido amarillo.

MS: 361,2 $(M)^+$, 186,2.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,76 (br, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,63(br, 2H), 3,02 (t, J=6,5, 2H), 3,17 (br, 2H), 4,32(t, J=6,5, 2H), 6,80 (d, J=8,5, 1H), 7,40-7,47 (m, 3H), 7,62 (d, J=8,5, 1H), 7,95-7,99 (m, 2H), 10,08 (s, 1H).

b] <u>Éster etílico del ácido 2Z-Etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-acrílico</u>

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 91 c], 4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-1-carbaldehído reaccionó con cloruro de (etoxi-etoxicarbonil-metil)-trifenil-fosfonio para proporcionar éster etílico del ácido 2Z-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-acrílico como un sólido beige.

MS: 476,2 $(M+H)^+$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,27 (t, J=7,1, 3H), 1,35 (t, J=7,1, 3H), 1,76 (br, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,62 (t, J=5,8, 2H), 2,75 (t, J=5,8, 2H), 2,99 (t, J=6,4, 2H), 3,86 (q, J=7,0, 2H), 4,28 (m, 4H), 6,71 (d, J=8,7, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,90 (d, J= 8,7, 1H), 7,96-7,99 (m,

toda la noche a temperatura ambiente. Tras la adición de 5 ml de HCl (25% en agua) a 25°C, la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante una hora, luego se extrajo con EtOAc (tres veces); las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. La purificación del aceite amarillo mediante cromatografía flash (gel de sílice, hexano / EtOAc from 9:1 to 4:1) proporcionó 0,366 g (99 %) de éster metílico del ácido [rac]-3-(4-benciloxi-benzo[b]tiofen-7-il)-2-etoxi-propiónico como un aceite amarillento.

MS: 370,1 $(M)^+$, 311,2, 253,1.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,13 (t, J=8, 3H), 3,23 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,24 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 6,78 (d, J=9, 1H), 7,13 (d, J=9, 1H), 7,38-7,48 (m, 6H), 7,59 (d, J=6, 1H).

c] Éster metílico del ácido [rac]-2-Etoxi-3-(4-hidroxi-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico

4,68 g (12,6 mmol) de éster metílico del ácido [rac]-3-(4-benciloxi-benzo[b]tiofen-7-il)-2-etoxi-propiónico se disolvieron bajo una atmósfera de argón en 150 ml CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. Se añadieron 23,9 ml de dimetil sulfuro y 16,03 ml de eterato de dietilo de trifluoruro de boro gota a gota. Tras 5 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió vertiéndola sobre hielo troceado, luego se extrajo tres veces con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 4,92 g de un aceite amarillo. La purificación mediante cromatografía flash (gel de sílice, hexano, CH_2Cl_2 y MeOH)

flash (gel de sílice, hexano, CH_2Cl_2 y MeOH) proporcionó 3,51 g (99 %) de éster metílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico como un sólido amarillo.

MS: 279,1 $(M-H)^-$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,13 (t, J=7, 3H), 3,22 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,24 (m, 1H), 5,32 (s, 1H), 6,66 (d, J=8, 1H), 7,07 (d, J=8, 1H), 7,35 (d, J=5, 1H), 7,48 (d, J=5, 1H).

d] Ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-etoxi-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 17 a], éster metílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico reaccionó con 2-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol (preparado por conversión de 4-cloro-benzaldehído en 2-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol en analogía a la secuencia descrita en los ejemplos 21 a] a 21 e]) en presencia de trifenilfosfina y DEAD (dietil azodicarboxilato) para proporcionar éster metílico del ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-etoxi-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 91 e] para proporcionar ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-etoxi-propiónico como un sólido amarillo claro.

MS: 484,3 $(M-H)^-$, 438,3.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,09 (t, J=7, 3H), 2,39

(s, 3H), 3,06 (t, J=6, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,28-3,43 (m, 2H), 3,50-3,63 (m, 1H), 4,20-4,29 (q, J=5, 1H), 4,35 (t, J=6, 2H), 6,74 (d, J=8, 1H), 7,11-7,24 (m, 3H), 7,32 (d, J=6, 1H), 7,47 (d, J=6, 1H), 7,88 (d, J=9, 2H), COOH muy br.

Ejemplo 94

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-(4-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 17 a], éster metílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico reaccionó con 2-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol [J. Med. Chem. (1998), 41(25), 5037-5054] en presencia de trifenilfosfina y DEAD (dietil azodicarboxilato) para proporcionar éster metílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 91 e] para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico como un sólido amarillo claro.

MS: 468,2 $(M-H)^-$, 422,2.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,10 (t, J=7, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,05 (t, J=6, 2H), 3,16-3,24 (m, 1H), 3,31-3,43 (m, 2H), 3,51-3,63 (m, 1H), 4,23-4,29 (m, 1H), 4,35 (t, J=6, 2H), 6,72 (d, J=8, 1H), 7,05-7,16 (m, 3H), 7,32 (d, J=5, 1H), 7,48 (d, J=5, 1H), 7,93-7,99 (m, 2H), COOH muy br.

Ejemplo 95

[rac]-2-Etoxi-3-(4-{2-[2-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-ácido propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 17 a], éster metílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-benzo[b]tiofen-7-il)- propiónico reaccionó con 2-[2-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol (preparado a partir de 4-fluoro-2-hidroxi-benzaldehído [J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1994), (13), 1823-31] mediante i) tratamiento con yoduro de etilo, carbonato potásico en N,N-dimetilformamida para proporcionar 2-etoxi-4-fluoro-benzaldehído; ii) conversión de 2-etoxi-4-fluoro-benzaldehído en 2-[2-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol en analogía a la secuencia descrita en los ejemplos 21 a] a 21 e]) en presencia de trifenilfosfina y DEAD (dietil azodicarboxilato) para proporcionar éster metílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{2-[2-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 91 e] para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{2-[2-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico como un sólido amarillo claro.

MS: 512,2 $(M-H)^-$, 494,1, 466,2.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz): 1,09 (t, J=7, 3H), 1,44 (t, J=7, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,09 (t, J=6, 2H), 3,12-3,39 (m, 3H), 3,51-3,61 (m, 1H), 4,08 (q, J=6, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,36 (t, J=6, 2H), 6,64-6,75 (m, 3H), 7,11-7,24 (m,

1H), 7,29 (d, J=6Hz, 1H), 7,48 (d, J=6, 1H), 7,80 (dxd, 1H), COOH muy ancho.

Ejemplo 96

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-(4-{2-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 17 a], éster metílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico reaccionó con 2-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol [J. Med. Chem. (1998), 41(25), 5037-5054] en presencia de trifenilfosfina y DEAD (dietil azodicarboxilato) para proporcionar éster metílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{2-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 91 e] para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{2-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico como un sólido incoloro amorfo.

MS: 480,3 $(M-H)^-$, 434,3.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz): 1,09 (t, J=7, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,05 (t, J=6, 2H), 3,13-3,60 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 4,25 (m, 1H), 4,33 (t, J=6, 2H), 6,71 (d, J=8, 1H), 6,93 (d, J=9, 2H), 7,13 (d, J=8, 1H), 7,31 (d, J=5, 1H), 7,64-7,73 (m, 1H), 7,91 (d, J=9, 2H), COOH muy ancho.

Ejemplo 97

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-(4-{2-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 17 a],

éster metílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico reaccionó con 2-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol [PCT Sol. de Pat. Int. (2000), WO0008002A1] en presencia de trifenilfosfina y DEAD (dietil azodicarboxilato) para proporcionar éster metílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{2-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 91 e] para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{2-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-propiónico como un sólido amarillo claro amorfo.

MS: 508,3 $(M-H)^-$, 462,3.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,09 (t, J=6, 3H), 1,35 (d, J=6, 6H), 2,37 (s, 3H), 3,04 t, J=6, 2H), 3,12-3,40 (m, 3H), 3,52-3,61 (m, 1H), 4,22-4,29 (m, 1H), 4,35 (t, J=6, 2H), 4,55-4,67 (m, 1H), 6,72 (d, J=7, 1H), 6,89 (d, J=8, 2H), 7,15 (d, J=8, 1H), 7,31 (d, J=5, 1H), 7,63-7,73 (m, 1H), 7,88 (d, J=8, 2H), COOH muy ancho.

Ejemplo 98

a] 7-[2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b] tiofeno-4-carbaldehído

En analogía a los procedimientos descritos en los ejemplo 91 a] y b], benzo[b]tiofen-7-ol [J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1983), (12), 2973-7] reaccionó con éster etílico del ácido 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-metanosulfónico [PCT Sol. de Pat. Int. (2000) WO0008002]) para proporcionar 4-[2-(benzo[b]tiofen-7-iloxi)-etil]-5-metil-2-fenil-oxazol.

Tratamiento de 4-[2-(benzo[b]tiofen-7-iloxi)-etil]-5-metil-2-fenil-oxazol con diclorometil metil éter y tetracloruro de titanio proporcionando 7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofeno-4-carbaldehído como un sólido amarillo.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 2,45 (s, 3H), 3,12 (t, J=6, 2H), 4,55 (t, J=6, 2H), 6,92 (d, J=8, 1H), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,66 (d, J=5, 1H), 7,80 (d, J=8, 1H), 7,95-7,99 (m, 2H), 8,35 (d, J=5, 1H), 10,1 (s, 1H).

b] Ácido (S)-2-Metoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-4-il}-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 11 a] a 11 c], 7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofeno-4-carbaldehído reaccionó con (S)-4-bencil-3-metoxiacetil-oxazolidin-2-ona y nBu_2BOTf para proporcionar (S)-4-bencil-3-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-4-il}-propionil]-oxazolidin-2-ona (de acuerdo con la RMN,. uno de los cuatro isómeros es fuertemente predominante; la configuración se asignó tentativamente como 2S, 3R de acuerdo con *Tetrahedron Asymmetry* 1999, 1353). La reducción de (S)-4-bencil-3-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-4-il}-propionil]-oxazolidin-2-ona con trietilsilano en ácido trifluoroacético proporcionó (S)-4-bencil-3-(2(S)-metoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-4-il}-propionil)-oxazolidin-2-ona. La (S)-4-bencil-3-(2(S)-metoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-

benzo[b]tiofen-4-il}-propionil)-oxazolidin-2-ona se saponificó a continuación con NaOH 1N en THF para proporcionar ácido (S)-2-metoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-4-il}-propiónico como un sólido incoloro.

MS: 436,4 $(M-H)^-$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 2,44 (s, 3H), 3,06 (t, J=6, 2H), 3,21-3,31 (m, 4H), 3,40-3,46 (dxd, J_1=4, J_2=14, 1H), 4,04-4,08 (m, 1H), 4,38 (t, J=6, 2H), 6,73 (d, J=8, 1H), 7,17 (d, J=8, 1H), 7,40-7,47 (m, 5H), 7,95-7,98 (m, 2H), COOH muy ancho.

Ejemplo 99

Ácido 2Z-Etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-indan-4-il}-acrílico

Éster etílico del ácido 2Z-Etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-indan-4-il}-acrílico (ejemplo 91 c]) (150 mg, 0,325 mmol) se disolvió en 1,7 ml de dioxano, se añadieron 0,9 ml de agua y se añadieron entonces lentamente LiOH (0,812 ml de una solución 1N en agua, 0,813 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Ésta se vertió entonces sobre hielo, se neutralizó a pH 4 con HCl (1N) y se extrajo 3 veces con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó para proporcionar 140 mg (99,4%) de ácido 2Z-etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-indan-4-il}-acrílico como cristales incoloros.

MS: 432,5 $(M-H)^-$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,32 (t, J=7,1, 3H), 2,08 (quint., J=7,5, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,86 (t, J=7,5, 2H), 3,00 (m, 4H), 3,95 (q, J=7,1, 2H), 4,30 (t, J=6,5, 2H), 6,74 (d, J=8,7, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,96-7,99 (m, 2H), 8,02 (d, J=8,7, 1H), COOH muy br.

Ejemplo 100

Ácido (S)-2-Metoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-indan-4-il}-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 11 a] a 11 c], 7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-indan-4-carbaldehído (ejemplo 91 b]) reaccionó con (S)-4-bencil-3-metoxiacetil-oxazolidin-2-ona y nBu_2BOTf para proporcionar (S)-4-bencil-3-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-indan-4-il}-propionil]-oxazolidin-2-ona (de acuerdo con la RMN, uno de los cuatro isómeros es fuertemente predominante; la configuración se asignó tentativamente como 2S, 3R de acuerdo con *Tetrahedron Asymmetry* 1999, 1353). La reducción de (S)-4-bencil-3-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-indan-4-il}-propionil]-oxazolidin-2-ona con trietilsilano en ácido trifluoroacético proporcionó (S)-4-bencil-3-(2(S)-metoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-indan-4-il}-propionil)-oxazolidin-2-ona. La (S)-4-bencil-3-(2(S)-metoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-indan-4-il}-propionil)-oxazolidin-2-ona se saponificó a continuación con NaOH 1N en THF para proporcionar ácido (S)-2-metoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-indan-4-il}-

propiónico como un sólido incoloro tras la cristalización de AcOEt/hexano. El exceso enantiomérico se evaluó de acuerdo con la HPLC quiral (Chiralpak-AD) para ser 97,7%.

MS: 420,4 $(M-H)^-$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS) 2,05 (quint., J=7,5, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,84 (t, J=7,5, 2H,), 2,87-3,00 (m, 5H), 3,05 (dxd, J=14,4, 4,8, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,95 (dxd, J=7,8, 4,8, 1H), 4,21 (t, J=6,3, 2H), 6,63 (d, J=8,4, 1H), 6,98 (d, J=8,4, 1H), 7,40-7,46 (m, 3H), 7,95-7,99 (m, 2H), COOH muy br.

Ejemplo 101

a] Éster metílico del ácido [rac]-3-(4-Hidroxi-naftalen-1-il)-2-metoxi- propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 93 a], 4-benciloxi-naftaleno-1-carbaldehído (preparado a partir de 4-hidroxi-naftaleno-1-carbaldehído, bencilcloruro, carbonato potásico en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente) reaccionó con bromuro de (metoxi-metoxicarbonil-metil)-trifenil-fosfonio [Tetrahedron 53(50), 17097-17114(1997)] para proporcionar éster metílico del ácido 3-(4-benciloxi-naftalen-1-il)-2(Z,E)-metoxi-acrílico. La hidrogenación de éster metílico del ácido 3-(4-benciloxi-naftalen-1-il)-2(Z,E)-metoxi-acrílico como se describe en el ejemplo 91 d] proporcionó éster metílico del ácido [rac]-3-(4-hidroxi-naftalen-1-il)-2-metoxi-propiónico como un aceite rosa claro.

MS: 259,1 $(M-H)^-$, 229,2.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz): 3,31-3,38 (m, 4H), 3,44-3,49 (q, J=5, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,09-4,13 (dxd, J_1=5, J_2=8,

1H), 5,63 (s, 1H), 6,71 (d, J=7, 1H), 7,18 (d, J=8, 1H), 7,47-7,58 (m, 2H), 8,00-8,03 (m, 1H), 8,23-8,26 (m, 1H).

b] Ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(2-Etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-2-metoxi-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 17 a], éster metílico del ácido [rac]-3-(4-hidroxi-naftalen-1-il)-2-metoxi-propiónico reaccionó con 2-[2-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol (ejemplo 95) en presencia de trifenilfosfina y DEAD (dietil azodicarboxilato) para proporcionar éster metílico del ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-2-metoxi- propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 91 e] para proporcionar ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-2-metoxi- propiónico como un sólido incoloro.

MS: 492,2 $(M-H)^-$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz): 1,42 (t, J=7, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,12 (t, J=6, 2H), 3,23-3,31 (m, 4H), 3,52-3,58 (dxd, J_1=4, J_2=14, 1H), 4,04-4,11 (m, 3H), 4,37 (t, J=7, 2H), 6,65-6,77 (m, 3H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,44-7,56 (m, 2H), 7,79-7,84 (dxd, J_1=6, J_2=9, 1H), 8,01 (d, J=8, 1H), 8,28 (m, 1H), COOH muy ancho.

Ejemplo 102

Ácido [rac]-2-Metoxi-3-(4-{2-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 17 a], éster metílico del ácido [rac]-3-(4-hidroxi-naftalen-1-il)-

2-metoxi-propiónico reaccionó con 2-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol [J. Med. Chem. (1998), 41(25), 5037-5054] en presencia de trifenilfosfina y DEAD (dietil azodicarboxilato) para proporcionar éster metílico del ácido [rac]-2-metoxi-3-(4-{2-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 91 e] para proporcionar ácido [rac]-2-metoxi-3-(4-{2-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-naftalen-1-il)-propiónico como un sólido incoloro.

MS: 460,3 $(M-H)^-$, 428,3.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 2,40 (s, 3H), 3,10 (t, J=6, 2H), 3,26-3,32 (m, 4H), 3,55-3,61 (dxd, J_1=4, J_2= 14, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,09-4,13 (dxd, J_1=4, J_2=9, 1H), 4,36 (t, J=7, 2H), 6,75 (d, J=8, 1H), 6,92-6,95 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,44-7,57 (m, 2H), 7,88-7,92 (m, 2H), 8,02 (d, J=8, 1H), 8,28 (m, 1H), COOH muy ancho.

Ejemplo 103

Ácido 2Z-Etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-4-il}-acrílico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 91 c], se trató 7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofeno-4-carbaldehído (ejemplo 98 a]) con cloruro de (etoxi-etoxicarbonil-metil)-trifenil-fosfonio [Tetrahedron 50(25), 7543-56(1994)] en 2-propanol en presencia de carbonato potásico para proporcionar éster etílico del ácido 2Z-etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-4-il}-acrílico. El éster etílico del ácido

2Z-etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-4-il}-acrílico se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 99 para proporcionar el ácido 2Z-etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-4-il}-acrílico como un sólido incoloro.

MS: 448,2 $(M-H)^-$, 376,2.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,33 (t, J=6, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,11 (t, J=5, 2H), 3,99 (q, J=6, 2H), 4,50 (t, J=5, 2H), 6,87 (d, J=7, 1H), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,97-8,00 (m, 2H), 8,24 (d, J=7, 1H), COOH muy ancho.

Ejemplo 104

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-4-il}-propiónico

0,175 g (0,39 mmol) de ácido 2Z-Etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-4-il}-acrílico (ejemplo 103) se hidrogenó con catalizador racémico $Ru(OAc)_2$[3,5-xil-MeOBIFEP] en etanol a 60°C y una presión de 60 bar para proporcionar 0,167 g de ácido [rac]-2-etoxi-3-{7-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-4-il}-propiónico como un sólido gris claro.

MS: 450,2 $(M-H)^-$, 404,0.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,06 (t, J=6, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,07 (t, J=5, 2H), 3,22-3,31 (m, 2H), 3,40-3,55 (m, 2H), 4,10-4,14 (m, 1H), 4,38 (t, J=5, 2H), 6,72 (d, J=7, 1H), 7,16 (d, J=7, 1H), 7,40-7,47 (m, 6H), 7,95-7,98 (m, 2H).

Ejemplo 105

a] Éster etílico del ácido [rac]-2-[1-Metil-3-oxo-3-fenil-(Z)-propenilamino]-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico

0,334 g (0,75 mmol) de éster etílico del ácido [rac]-2-Amino-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico (preparado a partir de 4-[2-(7-bromometil-benzo[b]tiofen-4-iloxi)-etil]-5-metil-2-fenil-oxazol [PCT Sol. de Pat. Int. (2001) WO01/79202] y éster etílico de N-(difenilmetileno)glicina en analogía a la secuencia descrita en los ejemplos 15 a] y 15 b]) y se disolvió 0,161 g (0,97 mmol) de benzoilacetona en 25 ml de tolueno. Luego, se añadieron 0,21 ml (1,5 mmol) de trietilamina y 0,026 g (0,15 mmol)de ácido 4-tolueno sulfónico y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Tras eliminar el solvente bajo presión reducida, el residuo se diluyó en una solución de agua / hidrógeno carbonato sódico y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron. La purificación del residuo mediante cromatografía flash (gel de sílice, eluyente: gradiente de hexano y acetato de etilo) proporcionó 0,38 g (85%) de éster etílico del ácido [rac]-2-[1-metil-3-oxo-3-fenil-(Z)-propenilamino]-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico como un aceite amarillo.

MS: 595,1 $(M+H)^+$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,26 (t, J=6, 3H), 1,64

(s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,03-3,08 (t, J=6, 2H), 3,17-3,25 (dxd, J_1=8, J_2=13, 1H), 3,44-3,51 (dxd, J_1=5, J_2=12, 1H), 4,19-4,26 (q, J=6, 2H), 4,34-4,39 (t, J=5, 2H), 4,58-4,66 (m, 1H), 6,70-6,73 (d, J=7, 1H), 7,12-7,14 (d, J=7, 1H), 7,26-7,52 (m, 9H), 7,84-7,99 (m, 4H), 11,73-11,76 (d, J=8, 1H).

b] Ácido [rac]-2-[1-Metil-3-oxo-3-fenil-(Z)-propenilamino]-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b] tiofen-7-il}-propiónico

0,333 g (0,56 mmol) de éster etílico del ácido [rac]-2-[1-Metil-3-oxo-3-fenil-(Z)-propenilamino]-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico se disolvieron en THF/EtOH 1:1 (10 ml) y se trataron con 1,4 ml (1,4 mmol) de solución acuosa de hidróxido sódico (1 molar) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se acidificó entonces con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía flash (gel de sílice, eluyente: gradiente de diclorometano y metanol) proporcionó 0,218 g (69%) de ácido [rac]-2-[1-metil-3-oxo-3-fenil-(Z)-propenilamino]-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico como un sólido amarillo amorfo.

MS: 565,1 $(M-H)^-$, 521,2.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,56 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,03-3,07 (t, J=6, 2H), 3,20-3,28 (m, 1H), 3,54-3,59 (m, 1H), 4,30-4,32 (t, J=6, 2H), 4,64 (m, 1H), 5,55 (s,

1H), 6,66-6,69 (d, J=7, 1H), 7,10-7,13 (d, J=7, 1H), 7,26-7,53 (m, 9H), 7,84-7,98 (m, 4H), 11,85-11,88 (d, J=8, 1H).

Ejemplo 106

a] 1-(4-Trifluorometil-fenil)-butano-1,3-diona

A una suspensión en agitación de 1,70 g (39 mmol) de hidruro sódico en 20 ml THF mantenida bajo argón se añadió a temperatura ambiente 3,94 ml (40 mmol) de acetato de etilo, seguido por 0,1 ml de etanol. Luego, una solución de 3,76 g (20 mmol) de 4-trifluorometil-acetofenona en 20 ml de THF se añadió a 25°C, finalmente se añadió 0,12 g (0,32 mmol) de dibenzo-18-crown-6 y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 minutos. Tras enfriar a aproximadamente 0°C, la mezcla de reacción se acidificó con 20 ml de ácido sulfúrico (10% solución en agua) y el producto de reacción se aisló por extracción con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron. El residuo formado se purificó finalmente por cromatografía flash (gel de sílice, eluyente: gradiente de hexano y acetato de etilo) para proporcionar 3,54 g (77%) de 1-(4-trifluorometil-fenil)-butano-1,3-diona como cristales amarillos.

MS: 230,1 (M), 215,0, 173,0.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 2,24 (s, 3H), 6,20 (s, 1H), 7,69-7,72 (d, J=7, 2H), 7,96-7,99 (d, J=7, 2H), 15,99 (s, 1H).

b] Ácido [rac]-2-[1-Metil-3-oxo-3-(4-trifluorometil-fenil)-(Z)-propenilamino]-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 105 a],

éster etílico del ácido [rac]-2-amino-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico reaccionó con 1-(4-trifluorometil-fenil)-butano-1,3-diona en tolueno en presencia de una cantidad catalítica de ácido p-tolueno sulfónico en reflujo para proporcionar éster etílico del ácido [rac]-2-[1-metil-3-oxo-3-(4-trifluorometil-fenil)-(Z)-propenilamino]-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 105 b) para proporcionar ácido [rac]-2-[1-metil-3-oxo-3-(4-trifluorometil-fenil)-(Z)-propenilamino]-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico como un sólido amarillo claro.

MS: 635,1 $(M+H)^+$, 591,1.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,59 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,04-3,09 (t, J=6, 2H), 3,23-3,28 (m, 1H), 3,53-3,59 (m, 1H), 4,30-4,34 (t, J=6, 2H), 4,67 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 6,67-6,70 (d, J=7, 1H), 7,10-7,12 (d, J=7, 1H), 7,29-7,31 (d, J=5, 1H), 7,40-7,48 (m, 4H), 7,61-7,64 (d, J=7, 2H), 7,92-7,97 (m, 4H), 11,93-11,96 (d, J=8, 1H), COOH muy ancho.

Ejemplo 107

a] Éster etílico del ácido [rac]-3-{4-[2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-2-[3-oxo-3-fenil-1-trifluorometil-(Z)-propenilamino]-propiónico

0,41 ml (2,3 mmol) de N-Etil-diisopropilamina se añadieron a 5°C a una solución de 0,347 g (0,77 mmol) de éster etílico del ácido [rac]-2-amino-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-

4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico y 0,322 g (1,16 mmol) de (E/Z)-3-bromo-4,4,4-trifluoro-1-fenil-but-2-en-1-ona [PCT Sol. de Pat. Int. (2000), WO0008002A1] en 10 ml MeOH y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se diluyó entonces con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron. El residuo formado se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, eluyente: gradiente de hexano y acetato de etilo) para proporcionar 0,49 g (98%) de éster etílico del ácido [rac]-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-2-[3-oxo-3-fenil-1-trifluorometil-(Z)-propenilamino]-propiónico como un sólido amarillo claro.

MS: 649,2 $(M+H)^+$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,15 (t, J=6, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,03-3,07 (t, J=6, 2H), 3,27-3,34 (m, 1H), 3,40-3,47 (m, 1H), 4,10-4,17 (q, J=6, 2H), 4,37 (t, J=6, 2H), 4,70-4,73 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,71-6,74 (d, J=7, 1H), 7,11-7,14 (d, J=7, 1H), 7,30-7,32 (d, J=5, 1H), 7,40-7,49 (m, 7H), 7,87-7,99 (m, 4H), 10,96-10,99 (d, J=9, 1H).

b] <u>Ácido [rac]-3-{4-[2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-2-[3-oxo-3-fenil-1-trifluorometil-(Z)-propenilamino]-propiónico</u>

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 105 b], éster etílico del ácido [rac]-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-2-[3-oxo-3-fenil-1-trifluorometil-(Z)-propenilamino]-propiónico se saponificó para proporcionar ácido [rac]-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-

oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-2-[3-oxo-3-fenil-1-trifluorometil-(Z)-propenilamino]-propiónico como un sólido rosa.

MS: 619,0 $(M-H)^-$, 575,0.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 2,37 (s, 3H), 3,02-3,06 (t, J=6, 2H), 3,39-3,45 (m, 2H), 4,22-4,26 (t, J=6, 2H), 4,77-4,81 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,65-6,68 (d, J=7, 1H), 7,15-7,18 (d, J=7, 1H), 7,26-7,28 (d, J=5, 1H), 7,38-7,51 (m, 7H), 7,85-7,95 (m, 4H), 11,01-11,04 d, J=9, 1H), COOH muy ancho.

Ejemplo 108

a] 4-Benciloxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-1-carbaldehído

En analogía al procedimiento descrito en los ejemplos 91 b], se trató 5-benciloxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno [J. Org. Chem. (2001), 66(5), 1775-1780] con diclorometil metil éter y tetracloruro de titanio para proporcionar 4-benciloxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-1-carbaldehído como un sólido amarillo.

MS: 266,2 (M), 91,2.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,78-1,82 (m, 4H), 2,74-2,76 (m, 2H), 3,18-3,20 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,84-6,87 (d, J=7, 1H), 7,34-7,45 (m, 5H), 7,63-7,66 (d, J=7, 1H), 10,12 (s, 1H).

b] Éster etílico del ácido [rac]-2-Etoxi-3-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 93 a], 4-benciloxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-1-carbaldehído reaccionó con cloruro de (etoxi-etoxicarbonil-metil)-

trifenil-fosfonio [Tetrahedron 50(25), 7543-56(1994)] para proporcionar éster etílico del ácido 3-(4-benciloxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-2(Z,E)-etoxi-acrílico. La hidrogenación de éster etílico del ácido 3-(4-benciloxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-2(Z,E)-etoxi-acrílico como se describe en el ejemplo 91 d] proporcionó éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-propiónico como un aceite amarillo.

MS: 310,4 $(M+NH_4)^+$, 293,4 $(M+H)^+$, 247,3, 201,2.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,14-1,17 (t, J=7, 3H), 1,21-1,25 (t, J=7, 3H), 1,79-1,80 (m, 4H), 2,64-2,79 (m, 4H), 2,92-2,94 (d, J=6, 2H), 3,29-3,36 (m, 1H), 3,53-3,61 (m, 1H), 3,94-3,97 (t, J=6, 1H), 4,14-4,20 (q, J=7, 2H), 4,58 (s, 1H), 6,55-6,57 (d, J=8, 1H), 6,90-6,92 (d, J=8, 1H).

c] Éster etílico del ácido [rac]-2-Etoxi-3-{4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}- propiónico

0,037 g (1,54 mmol) de hidruro sódico se añadió en pequeñas porciones a 30°C y bajo argón a una solución de 0,30 g (1,03 mmol) de éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-propiónico en 5,0 ml de N,N-dimetilformamida. Tras 10 minutos, se añadió 0,384 g (1,54 mmol)de 4-clorometil-2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol (preparado a partir de 4-isopropil-benzaldehído y diacetil monoxima seguido por tratamiento con $POCl_3$ en analogía a los procedimientos descritos en los

ejemplos 21 a] y b]) y la mezcla de reacción se agitó entonces durante 16 horas a temperatura ambiente. Se diluyó entonces con agua y se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron. El residuo formado se purificó por cromatografía flash (gel de sílice; eluyente: gradiente de hexano y acetato de etilo) para proporcionar 0,35 g (67%) de éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-propiónico como un aceite incoloro.

MS: 506,5 $(M+H)^+$, 528,4 $(M+Na)^+$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,14-1,17 (t, J=7, 3H), 1,20-1,24 (t, J=7, 3H), 1,27-1,28 (d, J=7, 6H), 1,76 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,70-2,75 (m, 4H), 2,94-2,96 (m, 3H), 3,31-3,35 (m, 1H), 3,55-3,59 (m, 1H), 3,96-3,99 (t, J=7, 1H), 4,14-4,19 (q, J=7, 2H), 4,97 (s, 2H), 6,74-6,76 (d, J=8, 1H), 6,98-7,00 (d, J=8, 1H), 7,29-7,31 (d, J=8, 2H), 7,92-7,94 (d, J=8, 2H).

d] Ácido [rac]-2-Etoxi-3-{4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 91 e], éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-propiónico se saponificó para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il}-propiónico como un sólido incoloro.

MS: 476,2 $(M-H)^-$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,11-1,15 (t, J=9, 3H), 1,26-1,29 (d, J=8, 6H), 1,74-1,76 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,65-2,97 (m, 6H), 3,07-3,12 (dxd, J_1=4, J_2=13, 1H), 3,29-3,35 (m, 1H), 3,50-3,56 (m, 1H), 3,98-4,03 (dxd, J_1=4, J_2=8, 1H), 4,97 (s, 2H), 6,75-6,78 (d, J=7, 1H), 7,01-7,04 (d, J=7, 1H), 7,28-7,31 (d, J=7, 2H), 7,91-7,94 (d, J=7, 2H), COOH muy ancho.

Ejemplo 109

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 108 c], éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-propiónico se trató con 4-clorometil-5-metil-2-feniloxazol y de hidruro sódico en N,N-dimetilformamida para proporcionar éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 91 e] para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-propiónico como un sólido incoloro.

MS: 434,3 $(M-H)^-$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,11-1,15 (t, J=7, 3H), 1,69-1,82 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,66-2,94 (m, 5H), 3,07-3,12 (m, 1H), 3,29-3,37 (m, 1H), 3,50-3,57 (m, 1H), 4,00-4,03 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 6,76-6,78 (d, J=8, 1H), 7,02-7,04 (d, J=8, 1H), 7,43-7,47 (m, 3H), 8,00-8,02 (m, 2H),

COOH muy ancho.

Ejemplo 110

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-(4-{2-[2-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 17 a], éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-propiónico (ejemplo 108 b]) reaccionó con 2-[2-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol (ejemplo 95) en presencia de trifenilfosfina y DEAD (dietil azodicarboxilato) para proporcionar éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{2-[2-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 91 e] para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{2-[2-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-propiónico como un sólido incoloro.

MS: 510,3 $(M-H)^-$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,10-1,14 (t, J=7, 3H), 1,44-1,47 (t, J=7, 3H), 1,67-1,82 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,63-2,75 (m, 4H), 2,86-2,92 (m, 1H), 2,97-3,00 (t, J=6, 2H), 3,06-3,10 (m, 1H), 3,30-3,36 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 1H), 3,97-4,00 (m, 1H), 4,07-4,13 (q, J=7, 2H), 4,18-4,21 (t, J=7, 2H), 6,62-6,64 (d, J=8, 1H), 6,67-6,72 (m, 2H), 6,97-6,99 (d, J=8, 1H), 7,80-7,84 (m, 1H), COOH muy ancho.

Ejemplo 111

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-(4-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)- propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 17 a], éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-propiónico (ejemplo 108 b]) reaccionó con 2-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol [J. Med. Chem. (1998), 41(25), 5037-5054] en presencia de trifenilfosfina y DEAD (dietil azodicarboxilato) para proporcionar éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 91 e] para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-propiónico como un sólido incoloro.

MS: 466,2 $(M-H)^-$, 422,3.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 400 MHz) 1,12 (t, J=7,2, 3H), 1,74 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,62-2,92 (m, 5H), 2,97 (t, J=6,4, 2H), 3,09 (dxd, J_1=4, J_2=14,4, 1H), 3,31-3,35 (m, 1H), 3,49-3,53 (m, 1H), 3,98-4,01 (m, 1H), 4,18-4,23 (m, 2H), 6,63 (d, J=8, 1H), 6,98 (d, J=8, 1H), 7,09-7,13 (m, 2H), 7,94-7,98 (m, 2H), COOH muy br.

Ejemplo 112

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-(4-{3-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 17 a],

éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-propiónico (ejemplo 108 b]) reaccionó con 3-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propanol (ejemplo 42 e]) en presencia de trifenilfosfina y DEAD (dietil azodicarboxilato) para proporcionar [rac]-2-etoxi-3-(4-{3-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-éster etílico del ácido propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 91 e] para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{3-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi}-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-propiónico como un sólido incoloro.

MS: 492,2 $(M-H)^-$, 448,3.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 400 MHz) 1,11 (t, 3H), 1,74 (m, 4H), 2,13 (t, J=6,4, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,66-2,93 (m, 7H), 3,08 (d, J=12,4, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,84-3,98 (m, 6H), 6,57 (d, J=8,4, 1H), 6,93 (d, J=8,8, 2H), 6,99 (d, J=8,4, 1H), 7,90 (d, J=8,8, 2H), COOH muy ancho.

Ejemplo 113

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-(4-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 17 a], éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-propiónico (ejemplo 108 b]) reaccionó con 2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etanol (preparado por conversión del 4-trifluorometil-benzaldehído en 2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-

oxazol-4-il]-etanol en analogía a la secuencia descrita en los ejemplos 21 a] a 21 e]) en presencia de trifenilfosfina y DEAD (dietil azodicarboxilato) para proporcionar éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 91 e] para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-propiónico como un sólido incoloro.

MS: 516,2 $(M-H)^-$, 472,1.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,13 (t, J= 7,0, 3H), 1,69-1,80 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,60-2,74 (m, 4H), 2,86-3,05 (m, 4H), 3,30-3,35 (m, 1H), 3,51-3,57 (m, 1H), 3,97-4,01 (m, 1H), 4,20 (t, J=6,4, 2H), 6,63 (d, J=8,4, 1H), 6,99 (d, J=8,4, 1H), 7,66 (d, J=8,2, 2H), 8,08 (d, J=8,1, 2H), COOH muy ancho.

Ejemplo 114

a] Cloruro de (Benciloxicarbonil-metoxi-metil)-trifenil-fosfonio

Se disolvieron metil dimetoxiacetato (1,094 g, 8,15 mmol) y LiOH (420 mg, 10 mmol) en 5 ml dioxano y 5 ml de agua a 0°C y la mezcla de reacción se agitó 30 minutos a 0°C y 0,75 horas a TA. Se diluyó entonces con tBuOMe y se lavó con NaOH 1M / hielo. La fase acuosa se acidificó a pH 2 y se extrajo tres veces con AcOEt, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para proporcio-

nar el ácido dimetoxi-acético como un aceite amarillo (600 mg). El ácido dimetoxi-acético (8,86 g, 73,8 mmol), obtenido apartir de una preparación análoga, se disolvió en 100 ml de acetonitrilo a 0°C, se añadieron bencilalcohol (7,3 ml, 70 mmol), EDCI (15 g, 80 mmol) y DMAP (855 mg, 7 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a TA durante 18 horas. Se diluyó entonces con AcOEt, se lavó con agua, HCl 1M, salmuera, Na_2CO_3 (10 %) y salmuera otra vez y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para proporcionar éster bencílico del ácido dimetoxi-acético (10,4 g). Al éster bencílico del ácido dimetoxi-acético bruto (4,86 g), se añadieron acetilcloruro (2 ml) y yodo (100 mg) como catalizador y la mezcla se calentó durante 4 horas a 65°C, se evaporó tras la adición de 100 ml de éter, se diluyó con 10 ml de CH_2Cl_2 y se añadió a una solución de trifenilfosfina (25 mmol, 6,63 g) en 50 ml CH_2Cl_2 y se agitó 24 horas a TA. La cromatografía (gel de sílice; 0,6 kg; elución AcOEt y 1/1 AcOEt/etanol) proporcionó cloruro de (benciloxicarbonil-metoxi-metil)-trifenil-fosfonio como una espuma blanca (6,87 g, 62 %).

MS: $(M+H^+)^+$ 442,3.

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 3,91 (s, 3H), 4,92-5,17 (d, 2H), 6,98 (dxd, 2H), 7,19-7,31 (m, 3H), 7,55-7,90 (m, 15H), 8,64 (br.d, 1H).

b] 3-Metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído

4-Hidroxi-3-metilbenzaldehído (9 g, 66,10 mmol), éster etílico del ácido 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-

metanosulfónico [PCT Sol. de Pat. Int. (2000) WO0008002] (22,5 g, 80 mmol), KOH (80 mmol, 4,48 g) e hidrógenosulfato de tetrabutilamonio (2 g) en 400 ml tolueno / 100 ml agua se calentaron a 80°C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió entonces a 0°C, se lavó con agua/hielo y salmuera, la fase acuosa se extrajo con tBuOMe, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía (SiO_2; AcOEt/heptano) y el producto se cristalizó a partir de CH_2Cl_2/heptano para proporcionar 15 g (72 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

MS: $(M+H^+)^+$ 322,3, $(2M+H^+)^+$ 643,2.

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 2,23 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 4,35 (t, 2H), 6,94 (dxd, 1H), 7,40-7,45 (m, 3H), 7,66-7,68 (m, 2H), 7,96-7,99 (m, 2H), 9,83 (s, 1H).

c] Éster bencílico del ácido 2(Z,E)-Metoxi-3-{3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-acrílico

3-Metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído (540 mg, 1,68 mmol) se disolvió en 2 ml de CH_2Cl_2 y se enfrió a 0°C, se añadió cloruro de (benciloxi-carbonil-metoxi-metil)-trifenil-fosfonio (1,04 g, 2,18 mmol), seguido por 1,1,3,3-tetrametilguanidina y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 días con dos adiciones más de la sal de fosfonio y la base (un equivalente de cada). La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó con HCl 1M / hielo y salmuera, las fases acuosas se extrajeron con AcOEt, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto bruto se purificó por

cromatografía (SiO_2; AcOEt/heptano) para proporcionar 605 mg (74 %) del compuesto del título como un aceite amarillo.

MS: $(M+H^+)^+$ 484,4.

RMN (DMSO-d_6, 1H, δ, TMS): 2,10 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,96 (t, 2H), 3,67 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 7,00 (dxd, 1H), 7,30-7,63 (m, 10H), 7,90-7,92 (m, 2H).

d] Ácido [rac]-2-Metoxi-3-{3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}- propiónico

El éster bencílico del ácido 2(Z,E)-metoxi-3-{3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-acrílico (600 mg, 1,24 mmol) disuelto en 5 ml etanol se trató con Pd-C 10 % y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a TA bajo una atmósfera de H_2 durante 7 horas. Se filtró entonces a través de celite, se evaporó, se cromatografió (SiO_2; AcOEt) y cristalizó (AcOEt/heptano) para proporcionar 145 mg (30 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

MS: $(M-H)^-$ 394,2.

RMN (DMSO-d_6, 1H, δ, TMS): 2,05 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,71-2,76 (2xdxd, 2x1H), 2,92 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,81-3,85 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 6,84 (dxd, 1H), 6,95-6,97 (m, 2H), 7,48-7,50 (m, 3H), 7,90-7,92 (m, 2H), 12,8 (br.s, 1H).

Ejemplo 115

Ácido [rac]-2-Metoxi-3-{3-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 114 b], c] y d], la vanilina reaccionó con éster etílico del ácido 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-metanosulfónico [PCT Sol. de Pat. Int. (2000) WO0008002] para proporcionar

3-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído. El tratamiento de 3-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído con cloruro de (benciloxicarbonil-metoxi-metil)-trifenil-fosfonio proporcionó éster bencílico del ácido 2(Z,E)-metoxi-3-{3-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-acrílico, que se hidrogenó para proporcionar ácido [rac]-2-metoxi-3-{3-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico como un sólido incoloro.

MS: $(M-H)^-$ 410,4.

RMN (DMSO-d_6, 1H, δ, TMS): 2,36 (s, 3H), 2,76 (dxd, 1H), 2,86 (dxd, 1H), 2,91 (t, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,84-3,88 (m, 1H), 4,14 (t, 2H), 6,70 (dxd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,46-7,52 (m, 3H), 7,89-7,92 (m, 2H), 12,90 (br.s, 1H).

Ejemplo 116

a] Éster etílico del ácido [rac]-2-Etoxi-3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 93 a], 4-benciloxi-3-metoxi-benzaldehído reaccionó con cloruro de (etoxi-etoxicarbonil-metil)-trifenil-fosfonio [Tetrahedron 50(25), 7543-56(1994)] para proporcionar éster etílico del ácido 3-(4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-2(Z,E)-etoxi-acrílico. La hidrogenación de éster etílico del ácido 3-(4-benciloxi-3-metoxi-fenil)-2(Z,E)-etoxi-acrílico como se describe en el ejemplo 91 d] proporcionó éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-propiónico como un sólido incoloro.

MS: $(M)^+$ 268,1.

RMN (DMSO-d_6, 1H, δ, TMS): 1,03 (t, 3H), 1,12 (t, 3H), 2,80 (dxd, 2H), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,01-4,09 (m, 3H), 6,57 (dxd, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 8,74 (br.s, 1H).

b] Éster etílico del ácido [rac]-2-Etoxi-3-{3-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 17 a], éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-propiónico reaccionó con 2-(2-fenil-5-metil-oxazol-4-il)-etanol en presencia de trifenilfosfina y DBAD (di-terc-butil azodicarboxilato) para proporcionar éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-{3-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico como un aceite incoloro.

MS: $(M+H^+)^+$ 454,3, $(M+2H^+)^+$ 455,2.

c] [rac]-Litio 2-etoxi-3-{3-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propionato

Éster etílico del ácido [rac]-2-Etoxi-3-{3-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico (306 mg, 0,67 mmol) se disolvió en 3 ml de dioxano y 2 ml de agua, se añadieron 50 mg de hidróxido de litio y la mezcla se agitó a TA durante 24 horas. La mezcla de reacción se cromatografió (MCI-gel; CH_3CN/H_2O) como una sal de litio para proporcionar 125 mg (43 %) del compuesto del título como una goma blanca.

MS: $(M-H)^-$ 424,4.

RMN (DMSO-d_6, 1H, δ, TMS): 0,98 (t, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,55

(dxd, 1H), 2,80 (dxd, 1H), 2,85 (t, 2H), 3,05-3,15 (m, 1H), 3,48 (dxd, 1H), 3,52-3,62 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,13 (t, 2H), 6,67 (dxd, 1H), 6,80-6,83 (m, 2H), 7,47-7,51 (m, 3H), 7,92 (dxd, 2H).

Ejemplo 117

Ácido [rac]-3-{3,5-Dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metoxi-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 114 b], c] y d], 3,5-dimetil-4-hidroxi-benzaldehído reaccionó con éster etílico ácido 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-metanosulfónico [PCT Sol. de Pat. Int. (2000) WO0008002] para proporcionar 3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído. El tratamiento de 3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído con cloruro de (benciloxicarbonil-metoxi-metil)-trifenil-fosfonio proporcionó éster bencílico del ácido 3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2(Z,E)-metoxi-acrílico, que se hidrogenó para proporcionar ácido [rac]-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metoxi-propiónico como un aceite amarillo.

MS: $(M-H)^-$ 408,2.

RMN (DMSO-d_6, 1H, δ, TMS): 2,09 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,67-2,80 (2 x dxd, 2 x 1H), 2,91 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,84-3,90 (m, 1H), 3,95 (t, 2H), 6,82 (s, 2H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,92 (dxd, 2H), 12,8 (br.s, 1H).

Ejemplo 118

a] 2-Hidroxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído

Una solución de 2,4-dihidroxi-benzaldehído (2 g, 14,5 mmol) en 20 ml THF se enfrió a 0 °C. A esta solución se añadió trifenilfosfina (9,7 g, 37 mmol), 2-(2-fenil-5-metil-oxazol-4-il)-etanol (2,84 g, 14 mmol) y finalmente durante 0,75 horas una solución de di-terc-butil azodicarboxilato (8,52 g, 37 mmol) en 20 ml THF. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente, se evaporó hasta secarlo, se purificó por cromatografía (SiO_2; AcOEt/heptano) y el producto se cristalizó a partir de AcOEt/eter/heptano para proporcionar 2,2 g (46 %) como un sólido incoloro.

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 2,37 (s, 3H), 2,97 (t, 2H), 4,31 (t, 2H), 6,44 (d, 1H), 6,53 (dxd, 1H), 7,39-7,43 (m, 4H), 7,95-7,99 (m, 2H), 9,70 (s, 1H), 11,42 (s, 1H).

b] 2-(4-Metoxi-benciloxi)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído

Una mezcla de 2-hidroxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído (54 mg, 0,167 mmol), 4-metoxi-bencilcloruro (58 mg, 0,368 mmol), KOH (56 mg, 1 mmol) y tetrabutilamonio-hidrógenosulfato (50 mg) en 6 ml de tolueno y 5 ml de agua se calentó a 80°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió entonces a 0°C, se lavó con agua/hielo y salmuera, la fase acuosa se extrajo con AcOEt, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía (SiO_2; AcOEt/heptano) y el producto se cristalizó a partir

RMN ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS): 2,37 (s, 3H), 2,99 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,31 (t, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,52 (d, 1H), 6,55 (dxd, 1H), 6,91 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,40-7,43 (m, 3H), 7,80 (d, 1H), 7,98 (dxd, 2H), 10,32 (s, 1H).

c] Éster bencílico del ácido 2(Z,E)-Metoxi-3-{2-(4-metoxi-benciloxi)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-acrílico

2-(4-Metoxi-benciloxi)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído (400 mg, 0,90 mmol) se disolvió en 2 ml de CH_2Cl_2 y se enfrió a 0°C, se añadió cloruro de (benciloxicarbonil-metoxi-metil)-trifenil-fosfonio (ejemplo 114 a]) (1,04 g, 2,18 mmol), seguido por 1,1,3,3-tetrametilguanidina (1 ml, 8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 días. Se diluyó entonces con AcOEt, se lavó con HCl (1M) / hielo y salmuera y las fases acuosas se extrajeron con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía (SiO_2; AcOEt/heptano) para proporcionar 424 mg (pureza del 50 %) como un aceite.

MS: $(M+H^+)^+$ 606,0, $(M+Na^+)^+$ 628,1.

d] Ácido [rac]-3-{2-Hidroxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metoxi-propiónico

Éster bencílico del ácido 2(Z,E)-Metoxi-3-{2-(4-metoxi-benciloxi)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-acrílico (360 mg, 0,6 mmol) se disolvió en 5 ml de

AcOEt y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente en presencia de Pd-C 10 % a TA bajo una atmósfera de H_2 durante 18 horas. Se filtró entonces a través de celite, se evaporó, se cromatografió (MCI-gel, CH_3CN, H_2O) y se cristalizó (AcOEt/heptano) para proporcionar 30 mg (13 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

MS: $(M+H^+)^+$ 398,3.

RMN (DMSO-d_6, 1H, δ, TMS): 2,36 (s, 3H), 2,55 (dxd, 1H), 2,87-2,92 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 6,24-6,26 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,48-7,50 (m, 3H), 7,90-7,92 (m, 2H), 12,8 (br.s, 2H).

Ejemplo 119

a] Éster metílico del ácido 2(Z,E)-Benciloxicarbonilamino-3-{3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-acrílico

A una solución de 3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído (500 mg, 1,56 mmol) (ejemplo 114 b]) en 2 ml de CH_2Cl_2 y 1 ml de THF se enfrió a 0°C, se añadió éster mtrietílico de N-(benciloxicarbonil)-alfa-fosfonoglicina (773 mg, 2,33 mmol), seguido por una base de Hunig (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 horas. Se diluyó entonces con AcOEt, se lavó con HCl 1M / hielo y salmuera, las fases acuosas se extrajeron con AcOEt, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía (SiO_2; AcOEt/heptano) y se cristalizó (AcOEt/heptano) para proporcionar 548 mg (67 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

MS: $(M+H^+)^+$ 527,2.

RMN (DMSO-d_6, 1H, δ, TMS): 2,06 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,96 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,26 (t, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,23-7,40 (m, 6H), 7,45-7,55 (m, 5H), 7,90-7,92 (m, 2H), 9,01 (br.s, 1H).

b] Éster metílico del ácido [rac]-2-Amino-3-{3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico, hidrocloruro

Éster metílico del ácido 2(Z,E)-Benciloxicarbonilamino-3-{3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-acrílico (552 mg, 1,05 mmol) disuelto en 20 ml AcOEt se agitó vigorosamente en presencia de Pd-C 10 % a TA bajo una atmósfera de H_2 durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de celite, se evaporó, se cromatografió (SiO_2; AcOEt) y el producto cristalizó (HCl en éter) para proporcionar 174 mg (40 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

MS: $(M+H^+)^+$ 395,4.

RMN (DMSO-d_6, 1H, δ, TMS): 2,07 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,93 (t, 2H), 2,95-3,06 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 4,18 (t, 2H), 6,89-6,99 (m, 3H), 7,47-7,52 (m, 3H), 7,90-7,92 (m, 2H), 8,45 (br.s, 3H).

c] Éster metílico del ácido [rac]-3-{3-Metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(1-metil-3-oxo-3-fenil-(Z)-propenilamino)-propiónico

Una mezcla de éster metílico del ácido [rac]-2-amino-3-{3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico [1,83 g, 4,64 mmol, obtenido a través de extrac-

ción de la sal de HCl (diclorometano, carbonato sódico acuoso)] y benzoilacetona (7,52 g, 46 mmol) en anisol (20 ml) se sometieron a reflujo a 190°C durante 3 días, se evaporaron, se cromatografiaron (SiO_2; AcOEt/heptano) y cristalizaron para proporcionar 840 mg (33 %) de un polvo blanco.

MS: $(M+H^+)^+$ 539,3.

RMN (DMSO-d_6, 1H, δ, TMS): 1,88 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,93 (t, 2H), 2,95 (dxd, 1H), 3,02 (dxd, 1H), 3,67 (s, 3H), 4,17 (t, 2H), 4,63-4,69 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,97-6,99 (m, 2H), 7,40-7,49 (m, 6H), 7,82 (dxd, 2H), 7,91 (dxd, 2H), 11,4 (s, 1H).

d] Ácido [rac]-3-{3-Metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(1-metil-3-oxo-3-fenil-(Z)-propenilamino)-propiónico, sal de calcio (1 : 0,5)

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 105 b], éster metílico del ácido [rac]-3-{3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(1-metil-3-oxo-3-fenil-(Z)-propenilamino)-propiónico se saponificó para proporcionar ácido [rac]-3-{3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(1-metil-3-oxo-3-fenil-(Z)-propenilamino)-propiónico bruto (0,798 g, 1,52 mmol), que se disolvió en 10 ml de etanol en presencia de trietilamina (2,28 mmol). Esta mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 70 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió durante 15 minutos a una solución de $Ca(CH_3COO)_2$ (132 mg, 0,84 mmol) en 5 ml de agua. La suspensión se diluyó con 50 ml de agua, se enfrió y se agitó durante una hora. La sal de calcio se aisló por filtración, se lavó con 50 ml de

agua y se secó para obtener un sólido blanco apagado (620 mg, 75 %).

MS: $(M-H)^-$ 523,1.

RMN (DMSO-d_6, 1H, δ, TMS): 1,65 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,68 (dxd, 1H), 2,89 (t, 2H), 3,12 (dxd, 1H), 3,95-4,02 (m, 1H), 4,14 (t, 2H), 5,15 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,97-6,99 (m, 2H), 7,37-7,49 (2m, 2x3H), 7,76 (dxd, 2H), 7,90 (dxd, 2H), 11,4 (d, 1H).

Ejemplo 120

a] 4-Benciloxi-benzofurano

A una suspensión de carbonato potásico (2,68 g, 19,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se añadió una solución de 4-hidroxi-benzofurano (2,6 g, 19,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) a 2 °C bajo una atmósfera de argón (para la preparación de 4-hidroxi-benzofurano ver: G. Kneen, P. J. Maddocks, *Syn. Commun.* **1986**, *16*, 1635-1640.). Tras agitar durante 50 min a 2 °C, bromuro de bencilo (3,3 ml, 19,4 mmol) se añadió durante un periodo de 15 min a 2 °C. La suspensión se agitó durante 30 min adicionales a 2 °C y durante 1,5 h a temperatura ambiente. Tras añadir agua helada (20 ml), LA solución se extrajo dos veces con dietil éter. Los extractos combinados se lavaron tres veces con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La evaporación del solvente proporcionó un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano) para proporcionar 4,3 g (19,2 mmol, 99 %) del compuesto del título como un aceite incoloro.

MS: 224,1 $(M)^+$, 91,2.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 5,21 (s, 2H), 6,72 (d, J=8, 1H), 6,91 (d, J=2, 1H), 7,14-7,26 (m, 2H), 7,31-7,42 (m, 3H), 7,48 (d, J=8, 2H), 7,54 (d, J=2, 1H).

b] 4-Benciloxi-benzofuran-7-carbaldehído

N,N-dimetilformamida seca(12,1 g, 166 mmol) se añadió por goteo en agitación y enfriada bajo una atmósfera de argón a oxicloruro de fósforo (11,4 g, 75 mmol) a una temperatura tal que no excediera de 10 °C. Tras 30 min a 10 °C, una solución de 4-benciloxi-benzofurano (9,3 g, 41 mmol) en N,N-dimetilformamida (9 ml) se añadió gota a gota en 30 min. La mezcla de reacción se agitó 30 min a temperatura ambiente y se calentó de forma continua a 100 °C. Tras 10 min a 100 °C la mezcla se calentó a 85 °C durante 3 h, se enfrió a 10 °C, se neurtralizó con acetato sódico acuoso al 25 %, con enfriamiento, y se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y agua y se secó sobre sulfato sódico. La eliminación del solvente bajo presión reducida proporcionó un aceite marrón que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/AcOEt=19/1) para proporcionar 1,8 g (7 mmol, 17 %) del compuesto del título como un aceite amarillo.

MS: 252,1 $(M)^+$, 91,1.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 5,30 (s, 2H), 6,85 (d, J=8, 1H), 6,97 (d, J=2, 1H), 7,36-7,48 (m, 5H), 7,69 (d, J=2, 1H), 7,75 (d, J=8, 1H), 10,24 (s, 1H).

c] Éster etílico del ácido 3-(4-Benciloxi-benzofuran-7-il)-2Z-etoxi-acrílico

Una suspensión de cloruro de (etoxi-etoxicarbonil-metil)-

trifenil-fosfonio (2,04 g, 4,8 mmol) y DBU (0,8 g, 5,2 mmol) en THF (40 ml) se agitó durante 10 min a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón [para la preparación de cloruro de (etoxi-etoxicarbonil-metil)-trifenil-fosfonio ver: K. K. Bach, H. R. El-Seedi, H. M. Jensen, H. B. Nielsen, I. Thomson, K. B. G. Torssell, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7543-7556]. Se añadió 4-Benciloxi-benzofuran-7-carbaldehído (0,8 g, 3,2 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. El solvente se concentró a presión reducida, el residuo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y dos veces con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, el solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/AcOEt=9/1) para proporcionar 0,8 g (2,2 mmol, 69 %) del compuesto del título como un aceite incoloro.

MS: 366,1 $(M)^+$, 275,1, 173,0, 91,1.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 1,37-1,45 (m, 6H), 4,04 (q, J=8, 2H), 4,32 (q, J=8, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,77 (d, J=9, 1H), 6,92 (d, J=2, 1H), 7,33-7,49 (m, 5H), 7,53 (s, 1H), 7,58 (d, J=2, 1H), 8,15 (d, J=8, 1H).

d] Éster metílico del ácido [rac]-3-(4-Benciloxi-benzofuran-7-il)-2-etoxi- propiónico

Se añadieron virutas de magnesio (0,5 g, 20,6 mmol) a una solución agitada de éster etílico del ácido 3-(4-benciloxi-benzofuran-7-il)-2Z-etoxi-acrílico (0,8 g, 2,18 mmol) en metanol (26 ml) y THF (13 ml) a temperatura ambiente. La suspensión se calentó a 40 °C hasta que empezó la evolución

de hidrógeno. Luego, el baño caliente se reemplazó por un baño de agua, se añadieron virutas de magnesio adicionales (1 g, 41,2 mmol) y la agitación de la mezcla de reacción fue continua durante 12 h. La suspensión se enfrió a 0 °C, luego se añadió ácido clorhídrico acuoso al 25 % hasta que todo los sólidos se han disuelto. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo y las soluciones combinadas de acetato de etilo se lavaron tres veces con agua y se secaron sobre sulfato sódico. El solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,77 g, 2,16 mmol, 99 %) que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

MS: 354,2 $(M)^+$, 237,2, 91,2.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 1,12 (t, J=7,2, 3H), 3,19-3,38 (m, 3H), 3,55-3,61 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 4,23 (dxd, J=8,8, J=6,4, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,65 (d, J=8,8, 1H), 6,90 (d, J=2,4, 1H), 7,05 (d, J=8,8, 1H), 7,34-7,42 (m, 3H), 7,47 (d, J=8, 2H), 7,55 (d, J=2,4, 1H).

e] Éster metílico del ácido [rac]-2-Etoxi-3-(4-hidroxi-benzofuran-7-il)-propiónico

Sulfuro de dimetilo (4,4 ml, 60 mmol) y eterato de dietilo de trifluoruro de boro (46 % de pureza, 3,3 ml, 12 mmol) se añadió a una solución de hielo fría de éster metílico del ácido [rac]-3-(4-benciloxi-benzofuran-7-il)-2-etoxi-propiónico (0,85 g, 2,4 mmol) en diclorometano (25 ml) bajo una atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 6 h a temperatura ambiente, se vertió sobre agua helada y se extrajo tres veces con diclorometano. El extracto combinado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La

eliminación del solvente bajo presión reducida proporcionó un aceite marrón que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/AcOEt=4/1) para proporcionar 0,45 g (1,7 mmol, 71 %) del compuesto del título como un aceite amarillo.

MS: 263,0 $(M-H)^-$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 1,13 (t, J=7,2, 3H), 3,19-3,41 (m, 3H), 3,56-3,65 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 4,22 (dxd, J=8, J=7,2, 1H), 5,04 (s, 1H), 6,54 (d, J=8,8, 1H), 6,83 (d, J=2,4, 1H), 6,99 (d, J=8,8, 1H), 7,56 (d, J=2,4, 1H).

f] Ácido [rac]-2-Etoxi-3-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-benzofuran-7-il]-propiónico

Carbonato potásico (37 mg, 300 µmol, 1,4 eq.) y yoduro potásico (4 mg, 30 µmol, 0,1 eq.) se añadió a una solución de éster metílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-benzofuran-7-il)-propiónico (50 mg, 189 µmol) y 4-clorometil-5-metil-2-fenil-oxazol (39 mg, 189 µmol, 1 eq.) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h, se filtraron y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar éster metílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-benzofuran-7-il]-propiónico. Éster metílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-benzofuran-7-il]-propiónico bruto se disolvió en una mezcla 2:1:1 de THF/etanol/agua. Se añadió hidróxido de litio (40 mg, 945 µmol, 5 eq.) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La acidificación con ácido clorhídrico acuoso al 25 % y la evaporación del solvente al vacío fue seguido

por purificación a través de una columna de HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 66 µmol, 35 %) como un sólido blanco.

MS: 420,2 $(M-H)^-$, 374,2, 249,1.

RMN: (DMSO-d_6, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 1,00 (t, J=7,2, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,09 (dxd, J=15,2, J=8, 1H), 3,19 (dxd, J=15,2, J=6,4, 1H), 3,28-3,30 (m, 1H), 3,47-3,53 (m, 1H), 4,13 (dxd, J=8,8, J=5,6, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,90 (d, J=8,0, 1H), 6,91 (d, J=2,4, 1H), 7,12 (d, J=8,0, 1H), 7,52-7,54 (m, 3H), 7,90 (d, J=2,4, 1H), 7,94-7,97 (m, 2H), 12,69 (s, 1H).

Ejemplo 121

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-[4-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-ilmetoxi)-benzofuran-7-il]-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f], éster metílico del ácido 2-etoxi-3-(4-hidroxi-benzofuran-7-il)-propiónico (ejemplo 120 e]) reaccionó con 4-clorometil-5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol (preparado a partir de tiofen-2-carbaldehído y diacetil monoxima seguido por tratamiento con $POCl_3$ en analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 21 a] y b]) en presencia de carbonato potásico y yoduro potásico para proporcionar éster metílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-[4-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-ilmetoxi)-benzofuran-7-il]-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f] para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-[4-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-ilmetoxi)-benzofuran-7-il]-propiónico como un sólido blanco.

MS: 426,2 $(M-H)^-$, 380,2, 249,0.

RMN: (DMSO-d_6, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 1,00 (t, J=7,2, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,07 (dxd, J=15,2, J=8, 1H), 3,19 (dxd, J=15,2, J=6,4, 1H), 3,28-3,32 (m, 1H), 3,49-3,53 (m, 1H), 4,12 (dxd, J=8, J=6,4, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,87 (d, J=8, 1H), 6,90 (d, J=2,4, 1H), 7,12 (d, J=8, 1H), 7,21 (t, J=4, 1H), 7,66 (d, J=4, 1H), 7,76 (d, J=4, 1H), 7,90 (d, J=2,4, 1H), 12,70 (br. s, 1H).

Ejemplo 122

a] 4-Clorometil-2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 21 a], 4-etil-benzaldehído reaccionó con diacetil monoxima en presencia de ácido acético glacial y una corriente de cloruro de hidrógeno seco para proporcionar 3-óxido de 2-(4-etil-fenil)-4,5-dimetil-oxazol, que se trató además con oxicloruro fosfórico en diclorometano en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 21 b] para proporcionar 4-clorometil-2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol como cristales incoloros.

MS: 236,2 $(M+H)^+$, 200,3, 129,0.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 1,26 (t, J=7,2, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,69 (q, J=7,2, 2H), 4,55 (s, 2H), 7,27 (d, J=8, 2H), 7,91 (d, J=8, 2H).

b] Ácido [rac]-2-Etoxi-3-{4-[2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-benzofuran-7-il}-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f], éster metílico del ácido 2-etoxi-3-(4-hidroxi-benzofuran-7-il)-propiónico (ejemplo 120 e]) reaccionó con 4-clorometil-

2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol en presencia de carbonato potásico y yoduro potásico para proporcionar éster metílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-benzofuran-7-il}-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f] para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-benzofuran-7-il}-propiónico como un sólido blanco.

MS: 448,2 $(M-H)^-$, 375,1, 281,2.

RMN: (DMSO-d_6, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 1,00 (t, J=7,2, 3H), 1,21 (t, J=8, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,67 (q, J=8, 2H), 3,06 (dxd, J=15,2, J=8, 1H), 3,19 (dxd, J=15,2, J=6,4, 1H), 3,28-3,32 (m, 1H), 3,49-3,53 (m, 1H), 4,12 (dxd, J=8, J=6,4, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,90 (d, J=8, 1H), 6,91 (d, J=2,4, 1H), 7,12 (d, J=8, 1H), 7,36 (d, J=8, 2H), 7,86 (d, J=8, 2H), 7,90 (d, J=2,4, 1H), 12,70 (br. s, 1H).

Ejemplo 123

a] 2-(4-terc-Butil-fenil)-4-clorometil-5-metil-oxazol

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 21 a], 4-terc-butil-benzaldehído reaccionó con diacetil monoxima en presencia de ácido acético glacial y una corriente de cloruro de hidrógeno seco para proporcionar 3-óxido de 2-(4-terc-butil-fenil)-4,5-dimetil-oxazol, que se trató además con oxicloruro fosfórico en diclorometano en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 21 b] para proporcionar 2-(4-terc-butil-fenil)-4-clorometil-5-metil-oxazol como un sólido incoloro.

MS: 264,3 $(M+H)^+$, 228,3, 187,2.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 1,34 (s, 9H), 2,42 (s, 3H), 4,56 (s, 2H), 7,45 (d, J=8,8, 2H), 7,92 (d, J=8,8, 2H).

b] Ácido [rac]-3-{4-[2-(4-terc-Butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-benzofuran-7-il}-2-etoxi-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f], éster metílico del ácido 2-etoxi-3-(4-hidroxi-benzofuran-7-il)-propiónico (ejemplo 120 e]) reaccionó con 2-(4-terc-butil-fenil)-4-clorometil-5-metil-oxazol en presencia de carbonato potásico y yoduro potásico para proporcionar éster metílico del ácido [rac]-3-{4-[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-benzofuran-7-il}-2-etoxi-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f] para proporcionar ácido [rac]-3-{4-[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-benzofuran-7-il}-2-etoxi-propiónico como un sólido blanco.

MS: 476,2 $(M-H)^-$, 430,3, 381,1, 281,2.

RMN: ($DMSO-d_6$, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 1,00 (t, J=7,2, 3H), 1,31 (s, 9H), 2,45 (s, 3H), 3,07 (dxd, J=15,2, J=8, 1H), 3,19 (dxd, J=15,2, J=6,4, 1H), 3,26-3,32 (m, 1H), 3,48-3,55 (m, 1H), 4,12 (dxd, J=8, J=6,4, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,89 (d, J=8, 1H), 6,90 (d, J=2,4, 1H), 7,11 (d, J=8, 1H), 7,54 (d, J=8, 2H), 7,88 (d, J=8, 2H), 7,90 (d, J=2,4, 1H), 12,70 (br. s, 1H).

Ejemplo 124

a] 4-Clorometil-2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 21 a],

4-isopropoxi-benzaldehído reaccionó con diacetil monoxima en presencia de ácido acético glacial y una corriente de cloruro de hidrógeno seco para proporcionar 2-(4-isopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-oxazol 3-óxido, que se trató además con oxicloruro fosfórico en diclorometano en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 21 b] para proporcionar 4-clorometil-2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol como un líquido incoloro.

MS: 266,3 $(M+H)^+$, 224,2, 188,3.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 1,36 (d, J=7,2, 6H), 2,40 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 4,61 (sept., J=7,2, 1H), 6,92 (d, J=8, 2H), 7,91 (d, J=8, 2H).

b] Ácido [rac]-2-Etoxi-3-{4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-benzofuran-7-il}-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f], éster metílico del ácido 2-etoxi-3-(4-hidroxi-benzofuran-7-il)-propiónico (ejemplo 120 e]) reaccionó con 4-clorometil-2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol en presencia de carbonato potásico y yoduro potásico para proporcionar éster metílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-benzofuran-7-il}-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f] para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-benzofuran-7-il}-propiónico como un sólido blanco.

MS: 478,2 $(M-H)^-$, 432,6, 375,2, 281,2.

RMN: (DMSO-d_6, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 1,00 (t, J=7,2, 3H),

1,29 (d, J=6,4, 6H), 2,43 (s, 3H), 3,07 (dxd, J=15,2, J=8, 1H), 3,19 (dxd, J=15,2, J=6,4, 1H), 3,27-3,33 (m, 1H), 3,48-3,55 (m, 1H), 4,13 (dxd, J=8, J=6,4, 1H), 4,70 (sept., J=6,4, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,89 (d, J=8, 1H), 6,91 (d, J=2,4, 1H), 7,03 (d, J=8,8, 2H), 7,11 (d, J=8, 1H), 7,85 (d, J=8,8, 2H), 7,90 (d, J=2,4, 1H), 12,70 (br. s, 1H).

Ejemplo 125

a] Ácido [rac]-2-Etoxi-3-(4-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-éster etílico del propiónico

Una solución de éster etílico del ácido 3-(4-benciloxi-benzofuran-7-il)-2Z-etoxi-acrílico (420 mg, 1,15 mmol) (ejemplo 120 c]) en metanol (17 ml) se hidrógeno en paladio sobre carbono al 10 % (100 mg) a temperatura ambiente durante 20 h. El catalizador se filtró, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se cromatografió (gel de sílice, hexano/AcOEt=4/1) para proporcionar 240 mg (0,86 mmol, 75 %) del compuesto del título como un líquido incoloro.

MS: 279,1 $(M-H)^-$, 265,2, 217,1, 141,0.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 1,16 (t, J=7,2, 3H), 1,22 (t, J=7,2, 3H), 2,87-2,97 (m, 2H), 3,15 (t, J=7,2, 2H), 3,36-3,44 (m, 1H), 3,55-3,62 (m, 1H), 4,08 (t, J=7,2, 1H), 4,15 (q, J=7,2, 2H), 4,59 (t, J=8, 2H), 4,64 (br. s, 1H), 6,22 (d, J=8, 1H), 6,84 (d, J=8, 1H).

b] Ácido [rac]-2-Etoxi-3-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-2,3-dihidro-benzofuran-7-il]-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f], éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2,3-

dihidro-benzofuran-7-il)-propiónico reaccionó con 4-clorometil-5-metil-2-fenil-oxazol en presencia de carbonato potásico y yoduro potásico para proporcionar éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-2,3-dihidro-benzofuran-7-il]-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f] para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-2,3-dihidro-benzofuran-7-il]-propiónico como un sólido blanco.

MS: 422,2 $(M-H)^-$, 378,3, 251,1.

RMN: (DMSO-d_6, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 1,03 (t, J=7,2, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,71 (dxd, J=15,2, J=8, 1H), 2,83 (dxd, J=15,2, J=6,4, 1H), 3,06 (t, J=8, 2H), 3,25-3,32 (m, 1H), 3,45-3,52 (m, 1H), 3,96 (dxd, J=8, J=6,4, 1H), 4,52 (t, J=8, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,58 (d, J=8, 1H), 6,93 (d, J=8, 1H), 7,48-7,55 (m, 3H), 7,93-7,96 (m, 2H), 12,55 (br. s, 1H).

Ejemplo 126

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-{4-[2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-benzofuran-7-il}-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f], éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-propiónico (ejemplo 125 a]) reaccionó con 4-clorometil-2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol (ejemplo 122 a]) en presencia de carbonato potásico y yoduro potásico para proporcionar éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-benzofuran-7-il}-propiónico, que se

saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f] para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-benzofuran-7-il}-propiónico como un sólido blanco.

MS: 450,3 $(M-H)^-$, 406,2, 251,1.

RMN: (DMSO-d_6, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 1,03 (t, J=7,2, 3H), 1,21 (t, J=8, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,64-2,74 (m, 3H), 2,83 (dxd, J=15,2, J=6,4, 1H), 3,06 (t, J=8, 2H), 3,25-3,32 (m, 1H), 3,45-3,52 (m, 1H), 3,96 (dxd, J=8, J=6,4, 1H), 4,51 (t, J=8, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,58 (d, J=8, 1H), 6,92 (d, J=8, 1H), 7,36 (d, J=8, 2H), 7,85 (d, J=8, 2H), 12,60 (br. s, 1H).

Ejemplo 127

Ácido [rac]-3-{4-[2-(4-terc-Butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-benzofuran-7-il}-2-etoxi-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f], éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-propiónico (ejemplo 125 a]) reaccionó con 2-(4-terc-butil-fenil)-4-clorometil-5-metil-oxazol (ejemplo 123 a]) en presencia de carbonato potásico y yoduro potásico para proporcionar éster etílico del ácido [rac]-3-{4-[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-benzofuran-7-il}-2-etoxi-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f] para proporcionar ácido [rac]-3-{4-[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-benzofuran-7-il}-2-etoxi-propiónico como un sólido blanco.

MS: 478,2 $(M-H)^-$, 434,4, 375,1, 299,1, 281,2, 251,1.

RMN: (DMSO-d_6, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 1,03 (t, J=7,2, 3H), 1,31 (s, 9H), 2,43 (s, 3H), 2,71 (dxd, J=15,2, J=8, 1H), 2,83 (dxd, J=15,2, J=6,4, 1H), 3,06 (t, J=8, 2H), 3,25-3,32 (m, 1H), 3,45-3,52 (m, 1H), 3,95 (dxd, J=8, J=6,4, 1H), 4,51 (t, J=8, 2H), 4,99 (s, 2H), 6,58 (d, J=8, 1H), 6,92 (d, J=8, 1H), 7,54 (d, J=8, 2H), 7,87 (d, J=8, 2H), 12,60 (br. s, 1H).

Ejemplo 128

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-{4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-benzofuran-7-il}-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f], éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-propiónico (ejemplo 125 a]) reaccionó con 4-clorometil-2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol (ejemplo 124 a]) en presencia de carbonato potásico y yoduro potásico para proporcionar éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-benzofuran-7-il}-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f] para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,3-dihidro-benzofuran-7-il}-propiónico como un sólido blanco.

MS: 480,3 $(M-H)^-$, 436,7, 281,2, 251,1.

RMN: (DMSO-d_6, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 1,03 (t, J=7,2, 3H), 1,29 (d, J=7,2, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,71 (dxd, J=15,2, J=8, 1H), 2,83 (dxd, J=15,2, J=6,4, 1H), 3,06 (t, J=8, 2H), 3,25-3,32 (m, 1H), 3,45-3,52 (m, 1H), 3,96 (dxd, J=8,

J=6,4, 1H), 4,51 (t, J=8, 2H), 4,70 (sept., J=7,2, 1H), 4,97 (s, 2H), 6,57 (d, J=8, 1H), 6,92 (d, J=8, 1H), 7,03 (d, J=8, 2H), 7,84 (d, J=8, 2H), 12,60 (br. s, 1H).

Ejemplo 129

a) 4-Benciloxi-2-metil-benzaldehído

N,N-dimetilformamida seca (34,2 ml, 444 mmol) se añadió gota a gota con agitación y se enfrió bajo una atmósfera de argón a oxicloruro fosfórico (18,3 ml, 200 mmol) a una tasa tal que la temperatura no exceda los 10 °C. Tras 30 min de agitación a 0 °C, una solución de 1-benciloxi-3-metil-benceno (22 g, 111 mmol) en N,N-dimetilformamida (22 ml) se añadió gota gota en 30 min (para la preparación de 1-benciloxi-3-metil-benceno ver: D. Bogdal, J. Pielichowski, A. Boron, *Syn. Commun.* **1998**, *28*, 3029-3039). La mezcla de reacción se agitó 30 min a temperatura ambiente y luego se calentó continuamente a 110 °C. Tras 10 min a 110 °C, la mezcla se mantuvo a 90 °C durante 3,5 h, se enfrió a 10 °C, se neutralizó con acetato sódico acuoso al 25 %, con enfriamiento, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La eliminación del solvente bajo presión reducida proporcionó un aceite marrón que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/AcOEt=19/1) para proporcionar 4,3 g (19 mmol, 17 %) del compuesto del título como un sólido amarillo.

MS: 226,1 $(M)^+$, 91,2.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 2,65 (s, 3H), 5,13 (s,

2H), 6,83 (d, J=1,6, 1H), 6,91 (dxd, J=8,8, J=1,6, 1H), 7,32-7,44 (m, 5H), 7,75 (d, J=8,8, 1H), 10,12 (s, 1H).

b] éster etílico del ácido 3-(4-Benciloxi-2-metil-fenil)-2Z-etoxi-acrílico

Se añadieron cloruro de (Etoxi-etoxicarbonil-metil)-trifenil-fosfonio (3,79 g, 8,8 mmol) y carbonato potásico (1,46 g, 10,6 mmol) a una solución de 4-benciloxi-2-metil-benzaldehído (0,8 g, 3,5 mmol) en isopropanol (10 ml) a 10 °C bajo una atmósfera de argón [para la preparación de cloruro de (etoxi-etoxicarbonil-metil)-trifenil-fosfonio ver: K. K. Bach, H. R. El-Seedi, H. M. Jensen, H. B. Nielsen, I. Thomson, K. B. G. Torssell, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7543-7556]. La suspensión se calentó a 60 °C. Se añadieron de nuevo tras 12 h y tras 20 h cloruro de (etoxi-etoxicarbonil-metil)-trifenil-fosfonio (each time 3,79 g, 8,8 mmol) y carbonato potásico (cada vez 1,46 g, 10,6 mmol). Tras 36 h la suspensión se filtró y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con cloruro amonio saturado acuoso y agua helada y se secó sobre sulfato sódico. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano) para proporcionar 0,7 g (2,1 mmol, 58 %) del compuesto del título como un líquido amarillo.

MS: 340,2 $(M)^+$, 249,2, 147,1, 91,1.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 1,31 (t, J=7,2, 3H), 1,37 (t, J=7,2, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,91 (q, J=7,2, 2H), 4,30 (q, J=7,2, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,82-6,85 (m, 2H), 7,18 (s, 1H),

7,33-7,44 (m, 5H), 8,08 (d, J=8,8, 1H).

c] Éster etílico del ácido [rac]-2-Etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propiónico

Una solución de éster etílico del ácido 3-(4-benciloxi-2-metil-fenil)-2Z-etoxi-acrílico (1 g, 2,9 mmol) en etanol (50 ml) se hidrogenó en paladio sobre carbono al 10 % (250 mg) a temperatura ambiente durante 2 h. El catalizador se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 600 mg (2,4 mmol, 81 %) del compuesto del título como un líquido amarillo que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

MS: 270,4 $(M+NH_4)^+$, 253 $(M)^+$, 207,2, 165,3.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 1,15 (t, J=7,2, 3H), 1,22 (t, J=7,2, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,95 (d, J=7,2, 2H), 3,28-3,36 (m, 1H), 3,54-3,62 (m, 1H), 3,95 (t, J=7,2, 1H), 4,16 (q, J=7,2, 2H), 4,54 (s, 1H), 6,59 (dxd, J=8, J=1,6, 1H), 6,63 (d, J=1,6, 1H), 7,04 (d, J=8, 1H).

d] Ácido [rac]-2-Etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f], éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propiónico reaccionó con 4-clorometil-5-metil-2-fenil-oxazol en presencia de carbonato potásico y yoduro potásico para proporcionar éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f] para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-fenil-

oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico como un sólido amarillo claro.

MS: 394,2 $(M-H)^-$, 348,5.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, 300 MHz, δ, TMS) 1,13 (t, J=7,2, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,93 (dxd, J=15,2, J=8, 1H), 3,11 (dxd, J=15,2, J=4, 1H), 3,30-3,36 (m, 1H), 3,50-3,57 (m, 1H), 4,01 (dxd, J=8, J=4, 1H), 4,97 (s, 2H), 6,79 (dxd, J=8, J=1,6, 1H), 6,83 (d, J=1,6, 1H), 7,13 (d, J=8, 1H), 7,43-7,46 (m, 3H), 8,00-8,03 (m, 2H).

Ejemplo 130

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]- propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f], éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propiónico (ejemplo 129 c]) reaccionó con 4-clorometil-5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol en presencia de carbonato potásico y yoduro potásico para proporcionar éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f] para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico como un sólido amarillo claro.

MS: 400,3 $(M-H)^-$, 354,1, 281,2.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, 300 MHz, δ, TMS) 1,13 (t, J=7,2, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,93 (dxd, J=15,2, J=8,8, 1H), 3,12 (dxd, J=15,2, J=4, 1H), 3,30-3,38 (m, 1H), 3,49-3,57 (m, 1H), 4,01 (dxd, J=8, J=4,8, 1H), 4,94 (s, 2H), 6,78 (dxd,

J=8, J=1,6, 1H), 6,82 (d, J=1,6, 1H), 7,08-7,14 (m, 2H), 7,40 (dxd, J=4,8, J=0,8, 1H), 7,64 (dxd, J=4,0, J=0,8, 1H).

Ejemplo 131

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-{4-[2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f], éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propiónico (ejemplo 129 c]) reaccionó con 4-clorometil-2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol (ejemplo 122 a]) en presencia de carbonato potásico y yoduro potásico para proporcionar éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f] para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico como un sólido amarillo claro.

MS: 422,2 $(M-H)^-$, 376,3.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, 300 MHz, δ, TMS) 1,12 (t, J=7,2, 3H), 1,26 (t, J=8, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,69 (q, J=8, 2H), 2,93 (dxd, J=15,2, J=8,8, 1H), 3,11 (dxd, J=15,2, J=4, 1H), 3,30-3,35 (m, 1H), 3,49-3,57 (m, 1H), 4,00 (dxd, J=8, J=4, 1H), 4,95 (s, 2H), 6,79 (dxd, J=8, J=1,6, 1H), 6,82 (d, J=1,6, 1H), 7,12 (d, J=8, 1H), 7,27 (d, J=8, 2H), 7,92 (d, J=8, 2H).

Ejemplo 132

Ácido [rac]-3-{4-[2-(4-terc-Butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-etoxi-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f], éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propiónico (ejemplo 129 c]) reaccionó con 2-(4-terc-butil-fenil)-4-clorometil-5-metil-oxazol (ejemplo 123 a]) en presencia de carbonato potásico y yoduro potásico para proporcionar éster etílico del ácido [rac]-3-{4-[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-etoxi-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f] para proporcionar ácido [rac]-3-{4-[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-etoxi-propiónico como un sólido amarillo claro.

MS: 450,3 $(M-H)^-$, 422,2, 404,3.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, 300 MHz, δ, TMS) 1,12 (t, J=7,2, 3H), 1,35 (s, 9H), 2,34 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,93 (dxd, J=15,2, J=8,8, 1H), 3,13 (dxd, J=15,2, J=4,8, 1H), 3,26-3,38 (m, 1H), 3,48-3,58 (m, 1H), 4,00 (dxd, J=8, J=4, 1H), 4,96 (s, 2H), 6,79 (dxd, J=8, J=1,6, 1H), 6,82 (d, J=1,6, 1H), 7,12 (d, J=8, 1H), 7,45 (d, J=8, 2H), 7,93 (d, J=8, 2H).

Ejemplo 133

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-{4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f], éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propiónico (ejemplo 129 c]) reaccionó con 4-clorometil-2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol (ejemplo 124 a]) en presencia de carbonato potásico y yoduro potásico para proporcionar éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-

3-{4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f] para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico como un sólido amarillo claro.

MS: 452,3 $(M-H)^-$, 406,3, 281,2.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, 300 MHz, δ, TMS) 1,12 (t, J=7,2, 3H), 1,36 (d, J=7,2, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,92 (dxd, J=15,2, J=8,8, 1H), 3,12 (dxd, J=15,2, J=4,8, 1H), 3,26-3,36 (m, 1H), 3,48-3,58 (m, 1H), 4,01 (dxd, J=8, J=4, 1H), 4,61 (sept., J=7,2, 1H), 4,94 (s, 2H), 6,79 (dxd, J=8, J=1,6, 1H), 6,83 (d, J=1,6, 1H), 6,92 (d, J=8, 1H), 7,12 (d, J=8, 2H), 7,93 (d, J=8, 2H).

Ejemplo 134

Ácido (S)-2-But-3-eniloxi-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en los ejemplo 11 a] a 11 c], 3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído (ejemplo 117) reaccionó con (S)-4-bencil-3-(2-but-3-eniloxi-acetil)-oxazolidin-2-ona (para la preparación de (S)-4-bencil-3-(2-but-3-eniloxi-acetil)-oxazolidin-2-ona ver: M. T. Crimmins, A. L. Choy, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5653-5660) y nBu_2BOTf para proporcionar (S)-4-bencil-3-((2S,3R)-2-but-3-eniloxi-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-3-hidroxi-propionil)-oxazolidin-2-ona (de acuerdo con RMN, uno de los cuatro isómeros es fuertemente predominante; la configura-

ción se asignó tentativamente como 2S, 3R de acuerdo con D. Haigh, H. C. Birrell, B. C. C. Cantello, D. S. Eggleston, R. C. Haltiwanger, R. M. Hindley, A. Ramaswamy, N. C. Stevens, *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 1353-1367). La reducción de (S)-4-bencil-3-((2S,3R)-2-but-3-eniloxi-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-3-hidroxi-propionil)-oxazolidin-2-ona con trietilsilano en ácido trifluoroacético proporcionó (S)-4-bencil-3-((2S)-but-3-eniloxi-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propionil)-oxazolidin-2-ona. (S)-4-Bencil-3-((2S)-but-3-eniloxi-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propionil)-oxazolidin-2-ona se saponificó a continuación con NaOH 1 M en THF para proporcionar ácido (S)-2-but-3-eniloxi-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico como un sólido incoloro.

MS: 438,3 $(M-H)^-$, 394,2, 293,2, 263,1, 219,4.

RMN: (DMSO-d_6, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 2,10 (s, 6H), 2,18 (q, J=7,2, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,67-2,77 (m, 1H), 2,81 (dxd, J=15,2, J=5,6, 1H), 2,91 (t, J=7,2, 2H), 3,23-3,32 (m, 2H), 3,51-3,57 (m, 1H), 3,90-3,98 (m, 3H), 4,94 (dxd, J=8,8, J=0,8, 1H), 5,00 (dxd, J=16,8, J=0,8, 1H), 5,63-5,74 (m, 1H), 6,85 (s, 2H), 7,45-7,52 (m, 3H), 7,92 (dxd, J=8, J=0,8, 2H), 12,65 (br. s, 1H).

Ejemplo 135

Ácido 3-{3,5-Dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2Z-etoxi-acrílico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f],

éster etílico del ácido 3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2Z-etoxi-acrílico (preparado a partir de 3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído (ejemplo 117) y cloruro de (etoxi-etoxicarbonil-metil)-trifenil-fosfonio (K. K. Bach, H. R. El-Seedi, H. M. Jensen, H. B. Nielsen, I. Thomson, K. B. G. Torssell, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7543-7556) en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 114 c]} se saponificó para proporcionar ácido 3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2Z-etoxi-acrílico como cristales incoloros.

MS: 420,3 $(M-H)^-$, 348,3, 281,2, 255,2, 235,2.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 1,38 (t, J=7,2, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 3,01 (t, J=7,2, 2H), 3,98 (q, J=7,2, 2H), 4,09 (t, J=7,2, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,41-7,46 (m, 5H), 7,99 (dxd, J=8, J=0,8, 2H).

Ejemplo 136

Ácido [rac]-3-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-benzofuran-7-il}-2-etoxi-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 21 f], éster metílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-benzofuran-7-il)-propiónico (ejemplo 120 e]) reaccionó con [2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-metanol (R. C. Self, W. E. Barber, J. P. Machin, J. M. Osbond, C. E. Smithen, B. P. Tong, J. C. Wickens, D. P. Bloxham, D. Bradshaw, C. H. Cashin, B. B. Dodge, E. J. Lewis, D. Westmacott, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 772-777) en presencia de trifenilfosfina y dietil azodicarboxilato para proporcionar éster me-

tílico del ácido [rac]-3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-benzofuran-7-il}-2-etoxi-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f] para proporcionar ácido [rac]-3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-benzofuran-7-il}-2-etoxi-propiónico como un sólido incoloro.

MS: 454,2 $(M-H)^-$, 408,1, 299,1, 249,1.

RMN: (DMSO-d_6, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 0,99 (t, J=7,2, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,06 (dxd, J=15,2, J=8, 1H), 3,19 (dxd, J=15,2, J=6,4, 1H), 3,23-3,45 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 1H), 4,10 (t, J=7,2, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,89 (d, J=8, 1H), 6,90 (d, J=1,6, 1H), 7,12 (d, J=8, 1H), 7,60 (d, J=8,8, 2H), 7,90 (d, J=1,6, 1H), 7,96 (d, J=8,8, 2H), 12,90 (br. s, 1H).

Ejemplo 137

Ácido [rac]-3-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-etoxi-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 21 f], éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propiónico (ejemplo 129 c]) reaccionó con [2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-metanol (R. C. Self, W. E. Barber, J. P. Machin, J. M. Osbond, C. E. Smithen, B. P. Tong, J. C. Wickens, D. P. Bloxham, D. Bradshaw, C. H. Cashin, B. B. Dodge, E. J. Lewis, D. Westmacott, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 772-777) en presencia de trifenilfosfina y dietil azodicarboxilato para proporcionar éster etílico del ácido [rac]-3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-etoxi-propiónico, que se saponificó además

en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f] para proporcionar ácido [rac]-3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-etoxi-propiónico como un sólido incoloro.

MS: 428,32 $(M-H)^-$, 384,1, 349,0, 255,4.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 1,06 (t, J=7,2, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,88 (dxd, J=15,2, J=8, 1H), 3,05 (dxd, J=15,2, J=4,8, 1H), 3,22-3,31 (m, 1H), 3,43-3,51 (m, 1H), 3,94 (dxd, J=8, J=4,8, 1H), 4,88 (s, 2H), 6,73 (dxd, J=8, J=1,6, 1H), 6,76 (d, J=1,6, 1H), 7,06 (d, J=8, 1H), 7,34 (d, J=8, 2H), 7,88 (d, J=8, 2H).

Ejemplo 138

Ácido [rac]-3-{4-[2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-benzofuran-7-il}-2-etoxi-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f], éster metílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-benzofuran-7-il)-propiónico (ejemplo 120 e]) reaccionó con 4-clorometil-2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol (preparado a partir de 3,5-dimetoxi-benzaldehído y diacetil monoxima seguido por tratamiento con $POCl_3$ en analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 21 a] y b]) en presencia de carbonato potásico y yoduro potásico para proporcionar éster metílico del ácido [rac]-3-{4-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-benzofuran-7-il}-2-etoxi-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f] para proporcionar ácido [rac]-3-{4-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-benzofuran-7-il}-2-etoxi-

propiónico como un sólido incoloro.

MS: 480,2 $(M-H)^-$, 434,3, 390,2, 249,1.

RMN: (DMSO-d_6, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 1,00 (t, J=7,2, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,08 (dxd, J=15,2, J=8, 1H), 3,19 (dxd, J=15,2, J=6,4, 1H), 3,26-3,32 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 1H), 3,82 (s, 6H), 4,13 (dxd, J=8, J=6,4, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,64 (t, J=0,8, 1H), 6,89 (d, J=8, 1H), 6,91 (d, J=1,6, 1H), 7,06 (d, J=0,8, 2H), 7,12 (d, J=8, 1H), 7,90 (d, J=1,6, 1H), 12,70 (br. s, 1H).

Ejemplo 139

Ácido 2Z-Etoxi-3-{4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-acrílico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f], 4-hidroxi-2-metil-benzaldehído (para la preparación de 4-hidroxi-2-metil-benzaldehído ver: H. H. Hodgson, T. A. Jenkinson, *J. Chem. Soc.* **1929**, *469*, 1639-1641) reaccionó con 4-clorometil-2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol (preparado a partir de 4-isopropil-benzaldehído y diacetil monoxima seguido por tratamiento con $POCl_3$ en analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 21 a] y b]) en presencia de carbonato potásico para proporcionar 4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-benzaldehído. 4-[2-(4-Isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-benzaldehído reaccionó con cloruro de (etoxi-etoxicarbonil-metil)-trifenil-fosfonio [para la preparación de cloruro de (etoxi-etoxicarbonil-metil)-trifenil-fosfonio ver: K. K. Bach, H. R. El-Seedi, H. M. Jensen, H. B. Nielsen, I. Thomson, K. B. G. Torssell, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7543-7556] en

presencia de DBU en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 c] para proporcionar éster etílico del ácido 2Z-etoxi-3-{4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-acrílico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f] para proporcionar ácido 2Z-etoxi-3-{4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-acrílico como un sólido verde claro.

MS: 434,3 $(M-H)^-$, 362,2, 293,2.

RMN: (DMSO-d_6, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 1,21 (t, J=8, 3H), 1,23 (d, J=7,2, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,95 (sept., J=7,2, 1H), 3,90 (q, J=7,2, 2H), 5,01 (s, 2H), 6,92 (dxd, J=8, J=0,8, 1H), 6,95 (d, J=0,8, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,40 (d, J=8, 2H), 7,87 (d, J=8, 2H), 8,00 (d, J=8, 1H), 12,80 (br. s, 1H).

Ejemplo 140

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-[3-metil-4-(2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 108 c], éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-propiónico [PCT Sol. de Pat. Int. (2001), WO01/40172A1] se trataron con 4-clorometil-2-fenil-oxazol [preparado a partir de benzamida y 1,3-dicloroacetona como se ha descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. (2000), 10(17), 2041-2044] y de hidruro sódico en N,N-dimetilformamida para proporcionar éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-[3-metil-4-(2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito

en el ejemplo 91 e] para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-[3-metil-4-(2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico como una goma incolora.

MS: 380,2 $(M-H)^-$

RMN: ($CDCl_3$, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 1,18 (t, J=7,0, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,92 (dxd, J=14,4, J=7,6, 1H), 3,06 (dxd, J=14,4, J=4, 1H), 3,48 (dxq, J=13,6, J=7,2, 1H), 3,56 (dxq, J=13,6, J=7,2, 1H), 4,05 (dxd, J=8, J=4,4, 1H), 5,07 (s, 2H), 6,86 (d, J=8,8, 1H), 7,04 (arom.H, 2H), 7,45-7,48 (arom.H, 3H), 7,71 (s, 1H), 8,05 (m, arom. H, 2H), 8-11 (muy ancho, 1H).

Ejemplo 141

Ácido (S)-3-{3,5-Dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-propoxi-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 11 a] a 11 c], 3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído (ejemplo 117) reaccionó con (S)-4-bencil-3-propoxiacetil-oxazolidin-2-ona (ejemplo 26) y nBu_2BOTf para proporcionar (S)-4-bencil-3-((2S,3R)-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-3-hidroxi-2-propoxi-propionil)-oxazolidin-2-ona (de acuerdo con RMN, uno de los cuatro isómeros es fuertemente predominante; la configuración se asignó tentativamente como 2S, 3R de acuerdo con D. Haigh, H. C. Birrell, B. C. C. Cantello, D. S. Eggleston, R. C. Haltiwanger, R. M. Hindley, A. Ramaswamy, N. C. Stevens, *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 1353-1367). La reducción de (S)-4-bencil-3-((2S,3R)-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-3-hidroxi-2-propoxi-propionil)-oxazolidin-2-ona con trietil-

silano en ácido trifluoroacético proporcionó (S)-4-bencil-3-((2S)-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-propoxi-propionil)-oxazolidin-2-ona. (S)-4-Bencil-3-((2S)-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-propoxi-propionil)-oxazolidin-2-ona se saponificó a continuación con NaOH 1 M en THF para proporcionar ácido (S)-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-propoxi-propiónico como un sólido incoloro.

MS: 436.4 $(M-H)^-$, 376,3, 251,1, 217,1.

RMN: (DMSO-d_6, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 0,87 (t, J=7,2, 3H), 1,56 (sext., J=7,2, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,86 (dxd, J=15,2, J=8, 1H), 2,98 (t, J=7,2, 2H), 3,02 (dxd, J=15,2, J=4,8, 1H), 3,31-3,37 (m, 1H), 3,44-3,50 (m, 1H), 4,01-4,04 (m, 3H), 6,85 (s, 2H), 7,40-7,45 (m, 3H), 7,98 (dxd, J=8, J=0,8, 2H).

Ejemplo 142

a] Éster etílico del ácido 2-But-3-eniloxi-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-3-hidroxi-propiónico

A una solución agitada 2 M de LDA en THF (0,38 ml, 0,76 mmol) se añadió una solución fría (-78 °C) de éster etílico del ácido but-3-eniloxi-acético (120 mg, 0,76 mmol) en THF (3 ml) a -78 °C (para la preparación de éster etílico del ácido but-3-eniloxi-acético ver: A. F. Noels, A. Demonceau, N. Petiniot, A. J. Hubert, P. Teyssié, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2733-2739). La solución se agitó durante 10 min y luego se añadió una solución de 3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-

fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído (254 mg, 0,76 mmol, ejemplo 117) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó 30 min a -78 °C y luego se enfrió por la adición de NH_4Cl sat. a -78 °C. La solución se diluyó con agua y acetato de etilo, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La evaporación del solvente proporcionó un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/AcOEt=9/1) para proporcionar 160 mg (0,32 mmol, 43 %) del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros como un aceite incoloro.

MS: 494,2 $(M+H)^+$, 476,3, 446,3, 402,4, 186,4.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, 300 MHz, δ, TMS) 1,16 (t, J=7,2, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,25-2,35 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,87 (d, J=4,8, 0,7H), 2,98 (t, J=7,2, 2H), 3,30-3,44 (m, 1H), 3,63-3,75 (m, 1H), 3,88 (d, J=7,2, 0,3H), 3,98-4,03 (m, 2H), 4,16 (q, J=7,2, 2H), 4,76 (t, J=6,4, 0,3H), 4,84 (t, J=6,4, 0,7H), 4,99-5,13 (m, 2H), 5,63-5,82 (m, 1H), 6,98 (s, 2H), 7,40-7,45 (m, 3H), 7,97-8,00 (m, 2H).

b] Éster etílico del ácido 2Z-But-3-eniloxi-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-acrílico

A una solución de éster etílico del ácido 2-but-3-eniloxi-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-3-hidroxi-propiónico (150 mg, 0,3 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C se añadió sucesivamente trietilamina (55 µl, 0,4 mmol) y cloruro de ácido metanosulfónico (42 µl, 0,36 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura

ambiente toda la noche y luego se enfrió por la adición de $NaHCO_3$ sat. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar éster etílico del ácido 2-but-3-eniloxi-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-3-metanosulfoniloxi-propiónico bruto, que se disolvió en THF (2 ml). Se añadió DBU (139 µl, 0,9 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 8 h a 50 °C. La reacción se enfrió por la adición de agua, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, y el solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar un aceite marrón que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/AcOEt=9/1) para proporcionar 79 mg (0,166 mmol, 55 %) del compuesto del título como un aceite amarillo brillante y 29 mg (61 µmol, 20 %) de éster etílico del ácido 2E-but-3-eniloxi-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-acrílico como un aceite amarillo brillante.

Datos del isómero Z:

MS: 476,3 $(M+H)^+$, 328,4, 293,4, 186,3.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 1,35 (t, J=8, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,51 (q, J=7,2, 2H), 2,99 (t, J=7,2, 2H), 3,94 (t, J=7,2, 2H), 4,08 (t, J=7,2, 2H), 4,28 (q, J=8, 2H), 5,09 (dxd, J=8,8, J=0,8, 1H), 5,16 (dxd, J=16,8, J=0,8, 1H), 5,84-5,94 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,39-7,46 (m,

5H), 7,99 (dxd, J=8, J=1,6, 2H).

c] Ácido 2Z-But-3-eniloxi-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-acrílico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f], éster etílico del ácido 2Z-but-3-eniloxi-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-acrílico se saponificó para proporcionar ácido 2Z-but-3-eniloxi-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-acrílico como un sólido incoloro.

MS: 446,0 $(M-H)^-$, 391,7, 327,1, 256,9, 212,9, 185,6.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 2,23 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,51 (q, J=7,2, 2H), 3,01 (t, J=7,2, 2H), 3,96 (t, J=7,2, 2H), 4,09 (t, J=7,2, 2H), 5,12 (dxd, J=8,8, J=0,8, 1H), 5,18 (dxd, J=16,8, J=0,8, 1H), 5,84-5,94 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,41-7,46 (m, 5H), 7,99 (dxd, J=8, J=1,6, 2H).

Ejemplo 143

Ácido 2E-But-3-eniloxi-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-acrílico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f], éster etílico del ácido 2E-but-3-eniloxi-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-acrílico (ejemplo 142 b]) se saponificó para proporcionar ácido 2Z-but-3-eniloxi-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-acrílico como un aceite incoloro.

MS: 446,1 $(M-H)^-$, 392,0, 384,4, 253,2, 216,6, 161,5.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 2,17 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,55 (q, J=7,2, 2H), 2,98 (t, J=7,2, 2H), 3,93 (t, J=7,2, 2H), 4,03 (t, J=7,2, 2H), 5,15 (dxd, J=8,8, J=0,8,

1H), 5,19 (dxd, J=16,8, J=0,8, 1H), 5,83-5,91 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 7,42-7,51 (m, 3H), 7,98 (dxd, J=8, J=1,6, 2H).

Ejemplo 144

a] Éster etílico del ácido [rac]-3-{4-[2-(2-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-etoxi-propiónico

Se añadió carbonato de cesio (97 mg, 300 µmol, 1,5 eq.) y una traza de yoduro potásico a una solución de éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propiónico (50 mg, 200 µmol, 1 eq., ejemplo 129 c]) y 4-clorometil-2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol (72 mg, 300 µmol, 1,5 eq., preparado a partir de 2-cloro-benzaldehído y diacetil monoxima seguido por tratamiento con $POCl_3$ en analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 21 a] y b]) en acetona (4 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h, se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se extrrajo en acetato de etilo y ácido clorhídrico 1M enfriado. La fase orgánica se lavó dos veces con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La eliminación del solvente bajo presión reducida proporcionó un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/AcOEt=9/1) para proporcionar 72 mg (160 µmol, 79 %) del compuesto del título como un aceite incoloro.

MS: 458,3 $(M+H)^+$, 414,1, 384,1, 247,1, 206,1, 179,1.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, 300 MHz, δ, TMS) 1,15 (t, J=7,2, 3H), 1,22 (t, J=8, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,97 (d, J=7,2, 2H), 3,25-3,37 (m, 1H), 3,52-3,62 (m, 1H), 3,96 (t, J=7,2,

1H), 4,16 (q, J=8, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,79 (dxd, J=8, J=1,6, 1H), 6,83 (d, J=1,6, 1H), 7,10 (d, J=8, 1H), 7,33-7,37 (m, 2H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,95-7,98 (m, 1H).

b] Ácido [rac]-3-{4-[2-(2-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-etoxi-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f], éster etílico del ácido [rac]-3-{4-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-etoxi-propiónico se saponificó para proporcionar ácido [rac]-3-{4-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-etoxi- propiónico como un aceite incoloro.

MS: 428,2 $(M-H)^-$, 382,0, 222,7, 176,8.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, 300 MHz, δ, TMS) 1,13 (t, J=7,2, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,93 (dxd, J=15,2, J=8,8, 1H), 3,13 (dxd, J=15,2, J=4, 1H), 3,31-3,37 (m, 1H), 3,48-3,56 (m, 1H), 4,01 (dxd, J=8,8, J=4,8, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,81 (dxd, J=8, J=1,6, 1H), 6,85 (d, J=1,6, 1H), 7,13 (d, J=8, 1H), 7,33-7,37 (m, 2H), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,95-7,98 (m, 1H).

Ejemplo 145

Ácido [rac]-3-{4-[2-(3-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-etoxi-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 144 a], éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propiónico (ejemplo 129 c]) reaccionó con 4-clorometil-2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol (preparado a partir de 3-cloro-benzaldehído y diacetil monoxima seguido por tratamiento con $POCl_3$ en analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 21 a] y b]) en presencia de car-

bonato de cesio y yoduro potásico para proporcionar éster etílico del ácido [rac]-3-{4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-etoxi-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f] para proporcionar ácido [rac]-3-{4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-etoxi-propiónico como un sólido blanco.

MS: 428,2 $(M-H)^-$, 382,1, 337,7, 223,0, 176,2.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, 300 MHz, δ, TMS) 1,13 (t, J=8, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,93 (dxd, J=15,2, J=8,8, 1H), 3,14 (dxd, J=15,2, J=4, 1H), 3,31-3,39 (m, 1H), 3,49-3,57 (m, 1H), 4,02 (dxd, J=8,8, J=4, 1H), 4,96 (s, 2H), 6,80 (dxd, J=8, J=0,8, 1H), 6,83 (d, J=0,8, 1H), 7,13 (d, J=8, 1H), 7,34-7,42 (m, 2H), 7,90 (dxt, J=7,2, J=0,8, 1H), 8,01-8,02 (m, 1H).

Ejemplo 146

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-{2-metil-4-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propoxi]-fenil}-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 21 f], éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propiónico (ejemplo 129 c]) reaccionó con 3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propan-1-ol (J. L. Collins, M. Dezube, J. A. Oplinger, A. Jeffrey, T. M. Willson, *Solicitud de Patente Internacional, Publicación No.* WO0008002(A1), **2000**) en presencia de trifenilfosfina y dietil azodicarboxilato para proporcionar éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-{2-metil-4-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propoxi]-fenil}-propiónico, que se saponificó

además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f] para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-{2-metil-4-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propoxi]-fenil}-propiónico como un aceite incoloro.

MS: 422,2 $(M-H)^-$, 375,9, 308,7, 222,8, 179,4.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, 300 MHz, δ, TMS) 1,13 (t, J=7,2, 3H), 2,14 (quint., J=7,2, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,69 (t, J=7,2, 2H), 2,92 (dxd, J=15,2, J=8,8, 1H), 3,13 (dxd, J=15,2, J=4, 1H), 3,29-3,40 (m, 1H), 3,47-3,58 (m, 1H), 3,95 (t, J=7,2, 2H), 4,03 (dxd, J=8,8, J=4, 1H), 6,68 (dxd, J=8, J=1,6, 1H), 6,71 (d, J=1,6, 1H), 7,10 (d, J=8, 1H), 7,40-7,46 (m, 3H), 7,98 (dxd, J=8, J=0,8, 2H).

Ejemplo 147

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-{4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 144 a], éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propiónico (ejemplo 129 c]) reaccionó con 4-clorometil-2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol (preparado a partir de 4-fluoro-3-metil-benzaldehído y diacetil monoxima seguido por tratamiento con $POCl_3$ en analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 21 a] y b]) en presencia de carbonato de cesio y yoduro potásico para proporcionar éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f] para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-

metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico como un sólido incoloro.

MS: 426,2 $(M-H)^-$, 380,1, 336,5, 283,3, 255,4.

RMN: (DMSO-d_6, 1H, 300 MHz, δ, TMS) 1,02 (t, J=7,2, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,79 (dxd, J=15,2, J=8, 1H), 2,89 (dxd, J=15,2, J=6,4, 1H), 3,20-3,32 (m, 1H), 3,45-3,52 (m, 1H), 3,91 (dxd, J=8, J=6,4, 1H), 4,94 (s, 2H), 6,78 (dxd, J=8, J=0,8, 1H), 6,83 (d, J=0,8, 1H), 7,07 (d, J=8, 1H), 7,29 (t, J=8, 1H), 7,77-7,82 (m, 1H), 7,89 (dxd, J=8, J=0,8, 1H), 12,65 (br. s, 1H).

Ejemplo 148

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-{4-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 144 a], éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propiónico (ejemplo 129 c]) reaccionó con 4-clorometil-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol (preparado a partir de 2-metoxi-benzaldehído y diacetil monoxima seguido por tratamiento con $POCl_3$ en analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 21 a] y b]) en presencia de carbonato de cesio y yoduro potásico para proporcionar éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 120 f] para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico como un sólido blanco.

MS: 424,3 $(M-H)^-$, 380,3, 334,8, 299,3, 255,3.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, 400 MHz, δ, TMS) 1,12 (t, J=7,2, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,91 (dxd, J=15,2, J=8, 1H), 3,10 (dxd, J=15,2, J=4, 1H), 3,29-3,36 (m, 1H), 3,49-3,57 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,99 (dxd, J=8, J=4, 1H), 4,99 (s, 2H), 6,79 (dxd, J=8, J=1,6, 1H), 6,83 (d, J=1,6, 1H), 7,01-7,05 (m, 2H), 7,12 (d, J=8, 1H), 7,41 (dxt, J=8, J=0,8, 1H), 7,90 (dxd, J=8, J=0,8, 1H).

Ejemplo 149

Ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-2-etoxi-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 17 a], éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-propiónico (ejemplo 108 b]) reaccionó con 2-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol (preparado por conversión de 4-cloro-benzaldehído en 2-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol en analogía a la secuencia descrita en los ejemplos 21 a] a 21 e]) en presencia de trifenilfosfina y DEAD (dietil azodicarboxilato) para proporcionar éster etílico del ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-2-etoxi-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 91 e] para proporcionar ácido [rac]-3-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-2-etoxi-propiónico como un aceite incoloro.

MS: 484,3 $(M+H)^+$, 506,2 $(M+Na)^+$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,12 (t, J=7,2, 3H), 1,73-1,79 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,60-2,74 (m, 4H), 2,91-3,05 (m, 4H), 3,32-3,35 (m, 1H), 3,50-3,56 (m, 1H), 3,96-4,01 (m, 1H), 4,19 (t, J=6,3, 2H), 6,61 (d, J=8,4, 1H), 6,98 (d, J=8,4, 1H), 7,39 (d, J=6,9, 2H), 7,90 (d, 8,7, 2H), COOH muy ancho.

Ejemplo 150

a] Éster etílico del ácido [rac]-2-Etoxi-3-(4-hidroxi-naftalen-1-il)-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 93 a], 4-benciloxi-naftaleno-1-carbaldehído (preparado a partir de 4-hidroxi-naftaleno-1-carbaldehído, bencilcloruro, carbonato potásico en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente) reaccionó con cloruro de (etoxi-etoxicarbonil-metil)-trifenil-fosfonio [Tetrahedron 50(25), 7543-56(1994)] para proporcionar éster etílico del ácido 3-(4-benciloxi-naftalen-1-il)-2-etoxi-(Z,E)-acrílico. La hidrogenación del éster etílico del ácido 3-(4-benciloxi-naftalen-1-il)-2-etoxi-(Z,E)-acrílico como se describe en el ejemplo 91 d] proporcionó éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-naftalen-1-il)-propiónico como un aceite marrón.

MS: 288,3 (M), 242,2, 215,3, 157,2.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,11 (t, J=7,0, 3H), 1,17 (t, J=7,1, 3H), 3,26-3,60 (m, 4H), 4,10-4,19 (m, 3H), 5,67 (s, 1H), 6,82 (d, J=7,6, 1H), 7,20 (d, J=7,6, 1H), 7,46-7,58 (m, 2H), 8,03 (d, J=7,8, 1H), 8,24 (d, J=7,9, 1H).

b] Ácido [rac]-2-Etoxi-3-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-naftalen-1-il]-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 108 c], éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-naftalen-1-il)-propiónico se trató con 4-clorometil-5-metil-2-feniloxazol e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida para proporcionar éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-naftalen-1-il]-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 91 e] para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-naftalen-1-il]-propiónico como un sólido incoloro.

MS: 430,3 $(M-H)^-$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,01 (t, J=7,0, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,15-3,25 (m, 2H), 3,41-3,63 (m, 2H), 4,16 (dxd, J_1=3,9, J_2=6,9, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,90 (d, J=7,9, 1H), 7,30 (d, J=7,9, 1H), 7,44-7,57 (m, 5H), 8,02-8,05 (m, 3H), 8,34 (d, J=8,2, 1H), COOH muy ancho.

Ejemplo 151

a] Éster metílico del ácido [rac]-2-Etoxi-3-(7-hidroxi-benzo[b]tiofen-4-il)-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 91 b], 7-benciloxi-benzo[b]tiofeno (preparado a partir de benzo[b]tiofen-7-ol [J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1983), (12), 2973-7], bencilcloruro, carbonato potásico en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente) reaccionó con diclorometil metil éter en diclorometano a 0°C para proporcionar 7-benciloxi-benzo[b]tiofeno-4-carbaldehído. El tratamiento de 7-benciloxi-benzo[b]tiofeno-4-carbaldehído con

cloruro de (etoxi-etoxicarbonil-metil)-trifenil-fosfonio y carbonato potásico en 2-propanol en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 93 a] proporcionó éster etílico del ácido 3-(7-benciloxi-benzo[b]tiofen-4-il)-2(Z,E)-etoxi-acrílico. La reducción de éster etílico del ácido 3-(7-benciloxi-benzo[b]tiofen-4-il)-2(Z,E)-etoxi-acrílico con magnesio en THF / MeOH (1:1) a 50°C en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 93 b] proporcionó éster metílico del ácido [rac]-3-(7-benciloxi-benzo[b]tiofen-4-il)-2-etoxi-propiónico, la eliminación subsiguiente de la función bencil protectora con dimetil sulfuro y eterato de dietilo-de trifluoruro de boro en diclorometano a temperatura ambiente en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 93 c] proporcionó éster metílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(7-hidroxi-benzo[b]tiofen-4-il)-propiónico como un aceite amarillo.

MS: 279,0 $(M-H)^-$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,12 (t, J=7,0, 3H), 3,23-3,36 (m, 3H), 3,56-3,61 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 4,11-4,15 (dxd, J_1=5,5, J_2=7,7, 1H), 5,83 (s, 1H), 6,63 (d, J=7,8, 1H), 7,08 (d, J=7,8, 1H), 7,45 (s, 2H).

b] Ácido [rac]-2-Etoxi-3-[7-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-benzo[b]tiofen-4-il]-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 108 c], éster metílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(7-hidroxi-benzo[b]tiofen-4-il)-propiónico se trató con 4-clorometil-5-metil-2-feniloxazol e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida para proporcionar éster metílico del ácido

[rac]-2-etoxi-3-[7-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-benzo[b]tiofen-4-il]-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 91 e] para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-[7-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-benzo[b]tiofen-4-il]-propiónico como un sólido incoloro.

MS: 436,2 $(M-H)^-$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,07 (t, J=7,0, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,19-3,33 (m, 2H), 3,40-3,55 (m, 2H), 4,10-4,15 (dxd, J_1=4,1, J_2=8,3, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,87 (d, J=8,0, 1H), 7,19 (d, J=8,0, 1H), 7,43-7,48 (m, 5H), 8,00-8,03 (m, 2H), COOH muy ancho.

Ejemplo 152

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-{7-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-benzo[b]tiofen-4-il}-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 108 c], éster metílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(7-hidroxi-benzo[b]tiofen-4-il)-propiónico (ejemplo 151 a]) se trató con 4-clorometil-2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol (preparado a partir de 4-isopropoxi-benzaldehído y diacetil monoxima seguido por tratamiento con $POCl_3$ en analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 21 a] y b]) e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida para proporcionar éster metílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-{7-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-benzo[b]tiofen-4-il}-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 91 e] para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-{7-[2-(4-

isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-benzo[b] tiofen-4-il}-propiónico como un sólido incoloro.

MS: 494,1 $(M-H)^-$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,07 (t, J=6,9, 3H), 1,36 (d, J=6,3, 6H), 2,44 (s, 3H), 3,18-3,30 (m, 2H), 3,38-3,44 (dxd, J_1= 4,2, J_2=14,1, 1H), 3,49-3,55 (m, 1H), 4,09-4,13 (dxd, J_1=3,9, J_2=8,1, 1H), 4,58-4,66 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,86 (d, J=7,8, 1H), 6,93 (d, J=8,7, 2H), 7,18 (d, J=7,8, 1H), 7,42-7,47 (dxd, J_1=5,4, J_2=9,9, 2H), 7,91-7,94 (dxd, J_1=1,8, J_2=6,9, 2H), COOH muy ancho.

Ejemplo 153

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-(7-{2-[2-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-4-il)-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 17 a], éster metílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(7-hidroxi-benzo[b]tiofen-4-il)-propiónico (ejemplo 151 a]) reaccionó con 2-[2-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol (ejemplo 95) en presencia de trifenilfosfina y DEAD (dietil azodicarboxilato) para proporcionar éster metílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(7-{2-[2-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-4-il)-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 91 e] para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-(7-{2-[2-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-4-il)-propiónico como un sólido incoloro.

MS: 512,2 $(M-H)^-$.

RMN: ($DMSO-d_6$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 0,99 (t, J=6,9, 3H),

1,33 (t, J=6,9, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,98 (t, J=6,3, 2H), 3,17-3,33 (m, 3H), 3,46-3,57 (m, 1H), 3,99-4,04 (dxd, J_1=5,4, J_2=7,5, 1H), 4,09-4,16 (q, J=6,9, 2H), 4,37 (t, J=6,3, 2H), 6,83-6,91 (m, 2H), 7,04-7,08 (dxd, J_1=2,1, J_2=11,4, 1H), 7,15 (d, J=8,1, 1H), 7,49 (d, J=5,4, 1H), 7,71 (d, J=5,4, 1H), 7,76-7,81 (dxd, J_1=6,9, J_2=12, 1H), 12,67 (s, 1H).

Ejemplo 154

Ácido [rac]-3-(7-{2-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-4-il)-2-etoxi-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 17 a], éster metílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(7-hidroxi-benzo[b]tiofen-4-il)- propiónico (ejemplo 151 a]) reaccionó con 2-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol (preparado por conversion de 4-cloro-benzaldehído en 2-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol en analogía a la secuencia descrita en los ejemplos 21 a] a 21 e]) en presencia de trifenilfosfina y DEAD (dietil azodicarboxilato) para proporcionar éster metílico del ácido [rac]-3-(7-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b] tiofen-4-il)-2-etoxi-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 91 e] para proporcionar ácido [rac]-3-(7-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-4-il)-2-etoxi-propiónico como un aceite incoloro.

MS: 484,2 $(M-H)^-$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,07 (t, J=7,0, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,05 (t, J=6,2, 2H), 3,22-3,31 (m, 2H), 3,39-3,45

(dxd, J_1=4,4, J_2=14,2, 1H), 3,51-3,57 (m, 1H), 4,09-4,13 (dxd, J_1=4,4, J_2=8,1, 1H), 4,37 (t, J=6,2, 2H), 6,71 (d, J=8,0, 1H), 7,16 (d, J=8,0, 1H), 7,37-7,49 (m, 4H), 7,87-7,91 (m, 2H), COOH muy ancho.

Ejemplo 155

Ácido [rac]-3-{7-[2-(4-terc-Butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-benzo[b]tiofen-4-il}-2-etoxi-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 108 c], éster metílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(7-hidroxi-benzo[b]tiofen-4-il)-propiónico (ejemplo 151 a]) se trató con 4-clorometil-2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol (preparado a partir de 4-terc-butil-benzaldehído y diacetil monoxima seguido por tratamiento con $POCl_3$ en analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 21 a] y b]) e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida para proporcionar éster metílico del ácido [rac]-3-{7-[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-benzo[b]tiofen-4-il}-2-etoxi-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 91 e] para proporcionar ácido [rac]-3-{7-[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-benzo[b]tiofen-4-il}-2-etoxi-propiónico como un sólido amorfo incoloro.

MS: 492,2 $(M-H)^-$, 448,2.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS, 300 MHz) 1,07 (t, J=7,2, 3H), 1,35 (s, 9H), 2,46 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,87 (d, J=8,1, 1H), 7,19 (d, J=8,1, 1H), 7,45-7,48 (m, 4H), 7,94 (d, J=8,7, 2H), COOH muy ancho.

Ejemplo 156

Ácido (S)-2-Etoxi-3-{3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 11 a] a 11 c], 3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído (ejemplo 114 b]) reaccionó con (S)-4-bencil-3-etoxiacetil-oxazolidin-2-ona y nBu_2BOTf para proporcionar (S)-4-bencil-3-((2S,3R)-2-etoxi-3-hidroxi-3-{3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propionil)-oxazolidin-2-ona (de acuerdo con RMN, uno de los cuatro isómeros es fuertemente predominante; la configuración se asignó tentativamente como 2S, 3R de acuerdo con *Tetrahedron Asymmetry* 1999, 1353). La reducción de (S)-4-bencil-3-((2S,3R)-2-etoxi-3-hidroxi-3-{3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propionil)-oxazolidin-2-ona con trietilsilano en ácido trifluoroacético proporcionó (S)-4-bencil-3-((2S)-2-etoxi-3-{3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propionil)-oxazolidin-2-ona. La (S)-4-bencil-3-((2S)-2-etoxi-3-{3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propionil)-oxazolidin-2-ona se saponificó a continuación con NaOH 1N en THF para proporcionar ácido (S)-2-etoxi-3-{3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico como un sólido incoloro. El exceso enantiomérico se evaluó de acuerdo con la HPLC quiral (Chiralpak-AD) para ser 99,3%.

MS: $(M+H^+)^{+-}$ 410,5.

RMN (DMSO-d_6, 1H, δ, TMS): 1,03 (t, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,35

(s, 3H), 2,75 (dxd, 1H), 2,82 (dxd, 1H), 2,91 (t, 2H), 3,23-3,32 (m, 1H), 3,45 -3,52 (m, 1H), 3,90 (dxd, 1H), 4,18 (t, 2H), 6,69 (dxd, 1H), 6,95-6,99 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 3H), 7,92 (dxd, 2H), 12,6 (s, 1H).

Ejemplo 157

Ácido (2S)-3-{3,5-Dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 11 a] a 11 c], 3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído (ejemplo 117) reaccionó con (S)-4-bencil-3-etoxiacetil-oxazolidin-2-ona y nBu_2BOTf para proporcionar (S)-4-bencil-3-((2S,3R)-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-etoxi-3-hidroxi-propionil)-oxazolidin-2-ona (de acuerdo con RMN, uno de los cuatro isómeros es fuertemente predominante; la configuración se asignó tentativamente como 2S, 3R de acuerdo con *Tetrahedron Asymmetry* 1999, 1353). La reducción de (S)-4-bencil-3-((2S,3R)-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-etoxi-3-hidroxi-propionil)-oxazolidin-2-ona con trietilsilano en ácido trifluoroacético proporcionó (S)-4-bencil-3-((2S)-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-etoxi-propionil)-oxazolidin-2-ona. La (S)-4-bencil-3-((2S)-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-etoxi-propionil)-oxazolidin-2-ona se saponificó a continuación con NaOH 1N en THF para proporcionar ácido (2S)-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico como un sólido incoloro.

El exceso enantiomérico se evaluó de acuerdo con la HPLC quiral (Chiralpak-AD) para ser 98,8 %.

MS: $(M-H)^-$ 422,2.

RMN (DMSO-d_6, 1H, δ, TMS): 1,03 (t, 3H), 2,09 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,72 (dxd, 1H), 2,80 (dxd, 1H), 2,91 (t, 2H), 3,23-3,32 (m, 1H), 3,45 -3,52 (m, 1H), 3,90 -4,02 (m, 3H), 6,84 (s, 2H), 7,47-7,52 (m, 3H), 7,92 (dxd, 2H), 12,8 (s, 1H).

Ejemplo 158

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-{3-fluoro-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 114 b], c] y d], 3-fluoro-4-hidroxi-benzaldehído reaccionó con éster etílico del ácido 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-metanosulfónico [PCT Sol. de Pat. Int. (2000) WO0008002] para proporcionar 3-fluoro-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído. El tratamiento de 3-fluoro-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído con cloruro de (benciloxicarbonil-etoxi-metil)-trifenil-fosfonio (preparado en analogía al procedimiento descrito para la síntesis de cloruro de (benciloxi-carbonil-metoxi-metil)-trifenil-fosfonio en ejemplo 114 a]) proporcionó éster bencílico del ácido 2(Z,E)-etoxi-3-{3-fluoro-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-acrílico, que se hidrogenó para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-{3-fluoro-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico como un sólido incoloro.

MS: $(M-H)^-$ 412,2.

RMN (DMSO-d_6, 1H, δ, TMS): 1,03 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,78 (dxd, 1H), 2,88 (dxd, 1H), 2,95 (t, 2H), 3,23-3,32 (m, 1H), 3,45-3,52 (m, 1H), 3,95-4,00 (m, 1H), 4,26 (t, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,04-7,10 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 3H), 7,92 (dxd, 2H), 12,7 (s, 1H).

Ejemplo 159

Ácido [rac]-2-Etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-3-propil-fenil}-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 114 b), c) y d), 3-alil-4-hidroxi-benzaldehído reaccionó con éster etílico del ácido 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-metanosulfónico [PCT Sol. de Pat. Int. (2000) WO0008002] para proporcionar 3-alil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído. El tratamiento de 3-alil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído con cloruro de (benciloxicarbonil-etoxi-metil)-trifenil-fosfonio (preparado en analogía al procedimiento descrito para la síntesis de cloruro de (benciloxicarbonil-metoxi-metil)-trifenil-fosfonio en el ejemplo 114 a]) proporcionó éster bencílico del ácido 3-{3-alil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2(Z,E)-etoxi-acrílico, que se hidrogenó para proporcionar ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-3-propil-fenil}-propiónico como un sólido incoloro.

MS: $(M-H)^-$ 436,3.

RMN (DMSO-d_6, 1H, δ, TMS): 0,77 (t, 3H), 1,03 (t, 3H), 1,32-1,42 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,35-2,45 (m, 2H), 2,76 (dxd, 1H), 2,85 (dxd, 1H), 2,92 (t, 2H), 3,23-3,32 (m, 1H), 3,45-

3,52 (m, 1H), 3,90 (dxd, 1H), 4,19 (t, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,97 (dxd, 1H), 7,47-7,52 (m, 3H), 7,92 (dxd, 2H), 12,7 (s, 1H).

Ejemplo 160

Ácido (2S)-2-Etoxi-3-{3-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 11 a] a 11 c], 3-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído (preparado a partir de 4-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído y éster etílico del ácido 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-metanosulfónico en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 114 b]) reaccionó con (S)-4-bencil-3-etoxiacetil-oxazolidin-2-ona y nBu_2BOTf para proporcionar (S)-4-bencil-3-((2S,3R)-2-etoxi-3-hidroxi-3-{3-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propionil)-oxazolidin-2-ona (de acuerdo con RMN, uno de los cuatro isómeros es fuertemente predominante; la configuración se asignó tentativamente como 2S, 3R de acuerdo con *Tetrahedron Asymmetry* 1999, 1353). La reducción de (S)-4-bencil-3-((2S,3R)-2-etoxi-3-hidroxi-3-{3-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propionil)-oxazolidin-2-ona con trietilsilano en ácido trifluoroacético proporcionó (S)-4-bencil-3-((2S)-2-etoxi-3-{3-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propionil)-oxazolidin-2-ona. La (S)-4-bencil-3-((2S)-2-etoxi-3-{3-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propionil)-oxazolidin-2-ona se saponificó a continuación con NaOH 1N en THF para proporcionar ácido (2S)-2-etoxi-3-

{3-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico como un sólido incoloro. El exceso enantiomérico se evaluó de acuerdo con la HPLC quiral (Chiralcel-OJ) para ser 98,7 %.

MS: ($M-H^-$) 424,3.

RMN (DMSO-d_6, 1H, δ, TMS): 1,04 (t, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,75-2,87 (2xdxd, 2x1H), 2,91 (t, 2H), 3,27-3,32 (m, 1H), 3,49-3,52 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,94-3,96 (m, 1H), 4,14 (t, 2H), 6,71 (dxd, 1H), 6,84-6,87 (m 2H), 7,48-7,50 (m, 3H), 7,90-7,92 (m, 2H), 12,7 (s, 1H).

Ejemplo 161

Ácido (2S)-2-Etoxi-3-{2-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 11 a] a 11 c], 2-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído (preparado a partir de 4-hidroxi-2-metoxi-benzaldehído *y* éster etílico del ácido 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-metanosulfónico en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 114 b]) reaccionó con (S)-4-bencil-3-etoxiacetil-oxazolidin-2-ona y nBu_2BOTf para proporcionar (S)-4-bencil-3-((2S,3R)-2-etoxi-3-hidroxi-3-{2-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propionil)-oxazolidin-2-ona (de acuerdo con RMN, uno de los cuatro isómeros es fuertemente predominante; la configuración se asignó tentativamente como 2S, 3R de acuerdo con *Tetrahedron Asymmetry* 1999, 1353). La reducción de (S)-4-bencil-3-((2S,3R)-2-etoxi-3-hidroxi-3-{2-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propionil)-

oxazolidin-2-ona con trietilsilano en ácido trifluoroacético proporcionó (S)-4-bencil-3-((2S)-2-etoxi-3-{2-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propionil)-oxazolidin-2-ona. La (S)-4-bencil-3-((2S)-2-etoxi-3-{2-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propionil)-oxazolidin-2-ona se saponificó a continuación con NaOH 1N en THF para proporcionar ácido (2S)-2-etoxi-3-{2-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico como un sólido incoloro.

MS: $(M-H^-)$ 424,5.

RMN (DMSO-d_6, 1H, δ, TMS): 1,01 (t, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,72 (dxd, 1H), 2,84 (dxd, 1H), 2,92 (t, 2H), 3,22-3,29 (m, 1H), 3,41-3,49 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,89-3,92 (m, 1H), 4,19 (t, 2H), 6,44 (dxd, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,48-7,50 (m, 3H), 7,90-7,92 (m, 2H), 12,6 (s, 1H).

Ejemplo 162

Ácido [rac]-2-Isopropoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 68, pero usando en el paso aldol como pareja de acoplamiento electrofílico el 4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofeno-7-carbaldehído no sustituido [preparado a partir de 4-hidroxi-benzo[b]tiofeno-7-carbaldehído [Ger. Offen. (1998) DE 19711617 A1] y 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etanol en tetrahidrofurano en presencia de trifenilfosfina y DEAD (dietil azodicarboxilato)], como un sólido blanco apagado de pf. 146-147°.

ISN-MS: 464,1 $(M-H)^+$.

Ejemplo 163

Ácido (S)-2-Isopropoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico

se preparó de forma análoga al ejemplo 11, pero usando en el paso a] (S)-4-bencil-3-isopropoxiacetil-oxazolidin-2-ona en lugar de (S)-4-bencil-3-metoxiacetil-oxazolidin-2-ona como pareja de acoplamiento, como cristales de color blanco apagado de pf. 167-168°. El último reactivo se preparó en analogía al método descrito anteriormente en el ejemplo 65 a partir de ácido isopropoxi-acético y (S)-4-bencil-2-oxazolidinona.

ISN-MS: 464,2 $(M-H)^+$.

Ejemplo 164

a] Éster etílico del ácido [rac]-3-(3-Alil-4-hidroxi-naftalen-1-il)-2-etoxi-propiónico

0,87 g (2,65 mmol) de éster etílico del ácido [rac]-3-(4-aliloxi-naftalen-1-il)-2-etoxi-propiónico [preparado a partir de éster etílico del ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-naftalen-1-il)-propiónico (ejemplo 150 a] y alilbromuro, carbonato potásico en acetona a 60°C] se agitó durante 2 horas a 160°C sin ningún solvente. El residuo oscuro se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, hexano/AcOEt=4:1) para proporcionar 0,82 g (94 %) de éster etílico del ácido [rac]-3-(3-alil-4-hidroxi-naftalen-1-il)-2-etoxi-propiónico como un aceite amarillo.

MS: 327,2 $(M-H)^-$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS) 1,10 (t, J=7, 3H), 1,18 (t, J=7, 3H), 3,23-3,35 (m, 3H), 3,42-3,44 (d, J=5, 1H), 3,53-3,57

(m, 2H), 4,10-4,18 (m, 3H), 5,20-5,27 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 6,02-6,11 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,47-7,54 (m, 2H), 8,00-8,03 (m, 1H), 8,20-8,23 (m, 1H).

b] Ácido [rac]-3-{3-Alil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-2-etoxi-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 17 a], éster etílico del ácido [rac]-3-(3-alil-4-hidroxi-naftalen-1-il)-2-etoxi-propiónico reaccionó con 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4il)-etanol en tetrahidrofurano en presencia de trifenilfosfina y DBAD (di-terc-butil azodicarboxilato) para proporcionar éster etílico del ácido [rac]-3-{3-alil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-2-etoxi-propiónico, que se saponificó además en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 91 e] para proporcionar ácido [rac]-3-{3-alil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-naftalen-1-il}-2-etoxi-propiónico como un sólido incoloro.

MS: 484,3 $(M-H)^-$.

RMN: ($CDCl_3$, 1H, δ, TMS) 0,97-1,02 (t, J=7, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,08-3,22 (m, 4H), 3,43-3,59 (m, 4H), 4,12-4,16 (dxd, J_1= 3,5, J_2=9, 1H), 4,23-4,27 (t, J=6,5, 2H), 5,00-5,06 (m, 2H), 5,92-6,01 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,40-7,50 (m, 5H), 8,00-8,10 (m, 4H), COOH muy br.

Ejemplo A

Los comprimidos que contienen los siguientes ingredientes pueden elaborarse de forma convencional:

Ingredientes	Por comprimido
Compuesto de fórmula I	10,0 - 100,0 mg

Lactosa	125,0 mg
Almidón de maíz	75,0 mg
Talco	4,0 mg
Estearato Magnésico	1,0 mg

Ejemplo B

Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes pueden elaborarse de forma convencional:

Ingredientes	Por cápsula
Compuesto de fórmula I	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

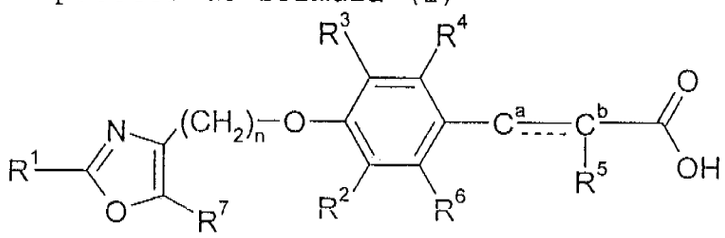
Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la siguiente composición:

Compuesto de fórmula I	3,0 mg
Gelatina	150,0 mg
Fenol	4,7 mg
Agua para soluciones inyectables	cs 1,0 ml

Reivindicaciones

1. Compuestos de fórmula (I)



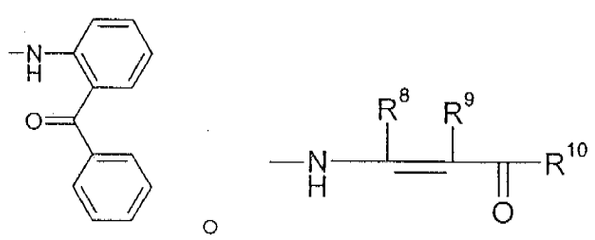
(I)

en donde

R^1 es arilo o heteroarilo;

R^2, R^3, R^4 y R^6 independientemente el uno del otro son hidrógeno, hidroxilo, alquenilo inferior, halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior, en donde al menos uno de R^2, R^3, R^4 y R^6 no es hidrógeno, o R^3 y R^4 están unidos el uno al otro para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos, y R^3 y R^4 juntos son -CH=CH-S-, -S-CH=CH-, -CH=CH-O-, -O-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, $-(CH_2)_{3-5}-$, $-O-(CH_2)_{2-3}-$ o $-(CH_2)_{2-3}-O-$ y, en donde R^2 y R^6 son como se ha definido antes;

R^5 es alcoxilo inferior, alqueniloxilo inferior,



;

R^7 es hidrógeno o alquilo inferior;

R^8 es hidrógeno o alquilo inferior;

R^9 es hidrógeno o alquilo inferior;

R^{10} es arilo;

n es 1, 2 o 3;

en donde el enlace entre el átomo de carbono C^a y el átomo de carbono C^b es un enlace de átomos de carbono doble o sencillo.;

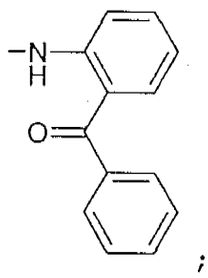
y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^2, R^3 y R^4 independientemente el uno del otro son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior, en donde al menos uno de R^2, R^3 y R^4 no es hidrógeno, o

R^3 y R^4 están unidos el uno al otro para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos, y R^3 y R^4 juntos son -CH=CH-S-, -S-CH=CH-, -CH=CH-O-, -O-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, -$(CH_2)_{3-5}$- y, en donde R^2 es como se ha definido antes;

R^5 es alcoxilo inferior o



;

R^6 es hidrógeno;

R^7 es metilo;

n es 2;

en donde el enlace entre el átomo de carbono C^a y el átomo de carbono C^b es un enlace simple carbono-carbono;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

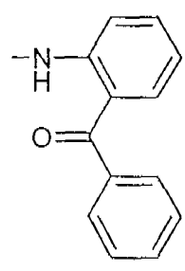
3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R^1 es fenilo o fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alcoxilo y trifluorometilo.

4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^2, R^3, R^4 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior o alcoxilo inferior, en donde al menos uno de R^2, R^3, R^4 y R^6 no es hidrógeno,

o R^3 y R^4 están unidos el uno al otro para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos, y R^3 y R^4 juntos son -CH=CH-S-, -S-CH=CH-, -CH=CH-O-, -O-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, y, en donde R^2 y R^6 son como se ha definido antes.

5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^2 y R^6 son hidrógeno y R^3 y R^4 están unidos el uno al otro para formar un anillo junto con los átomos de carbono a los que están unidos, y R^3 y R^4 juntos son -CH=CH-S- o -S-CH=CH-.

6. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^5 es alcoxilo inferior o



7. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivin-

dicaciones 1 a 6, en donde R^5 es metoxilo, etoxi o propoxi.

8. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^7 es metilo.

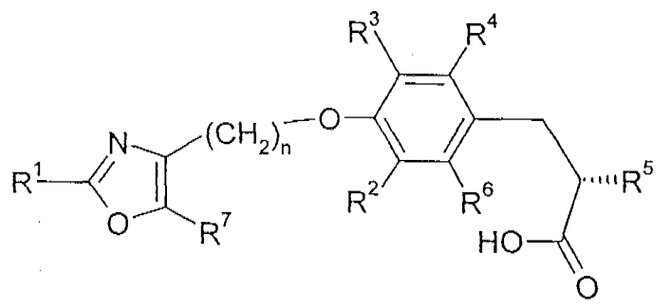
9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R^8 es metilo.

10. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^9 es hidrógeno.

11. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R^{10} es fenilo.

12. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde n es 2.

13. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizados por la fórmula (Ia)



(Ia)

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y n están definidos como en las reivindicaciones 1 a 12.

14. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 seleccionados de

ácido 2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico;

ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-2-propoxi-propiónico;

ácido (S)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-

il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}- propiónico;

ácido (S)-3-(4-{2-[2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-benzo[b]tiofen-7-il)-2-metoxi-propiónico;

ácido (S)-2-metoxi-3-(4-{3-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-propiónico;

ácido 2Z-etoxi-3-{2-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-acrílico;

ácido 2(S)-etoxi-3-{2-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico;

ácido 2Z-etoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzofuran-7-il}-acrílico;

ácido [rac]-2-[1-metil-3-oxo-3-fenil-(Z)-propenilamino]-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico;

ácido [rac]-3-{2-hidroxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-metoxi-propiónico;

ácido [rac]-3-{3-metil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-(1-metil-3-oxo-3-fenil-(Z)-propenilamino)-propiónico;

ácido [rac]-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico;

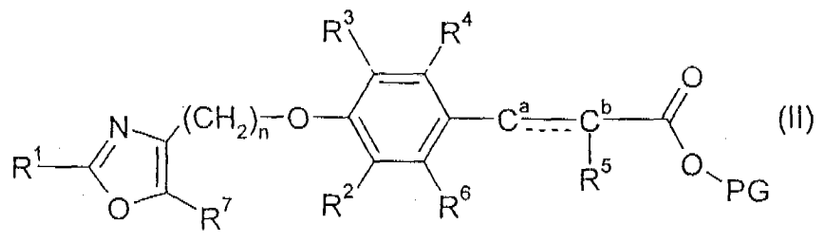
ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico;

ácido (2S)-3-{3,5-dimetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico; y

ácido (2S)-2-etoxi-3-{3-metoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el compuesto es ácido (S)-2-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico.

16. Un proceso para la elaboración de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 que comprende la desprotección de un compuesto de acuerdo con la fórmula II



(II)

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y n son como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y PG es un grupo protector.

17. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 cuando se elabora mediante un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16.

18. Composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o adyuvante.

19. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para el uso de sustancias terapéuticamente activas.

20. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para el uso de sustancias terapéutica-

mente activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas por agonistas de PPARα y/o PPARγ.

21. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 útiles para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas por agonistas de PPARα y/o PPARγ.

22. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21 en donde la enfermedad es diabetes, diabetes mellitus no-insulino dependiente, hipertensión, niveles altos de colesterol y lípidos, enfermedades arterioscleróticas o síndromes metabólicos.

291

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-11-06-627

DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

Colombia Caso 20903

Declaración

Yo, el suscrito Notario Público de Basilea/Suiza, por el presente declaro que la copia anexa llamada 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea/Suiza.

Basilea/Suiza, este día 09-04-2002 (día noveno de abril de dos mil dos)

(firma: ilegible)

Notario

Leg. Prot. 2002 No. 128

Hay un sello.

TRASPASO **Caso 20903**

Yo/Nosotros, el suscrito(s)

Alfred **Binggeli**, asistente de laboratorio, ciudadano suizo

50 Im Kugelfang, CH-4102 Binningen, Suiza

Markus **Boehringer**, químico, ciudadano suizo

4 Dachsweg, CH-4313 Moehlin, Suiza

Uwe **Grether,** químico, ciudadano alemán

10b Hugenmattweg, 79541 Loerrach, Alemania

Hans **Hilpert**, químico, ciudadano suizo

12 Fasanenstrasse, CH-4153 Reinach, Suiza

Hans-Peter **Maerki**, químico, ciudadano suizo

75 Seltisbergerstrasse, CH-4059 Basilea, Suiza

Markus **Meyer,** biólogo, ciudadano alemán

6 Maurenweg, 79395 Neuenburg, Alemania

Peter **Mohr**, químico, ciudadano suizo

26 Bekenstrasse, CH-4054 Basilea, Suiza

Fabienne **Ricklin**, químico, ciudadano francés

6 Impasse des cerisiers, F-68490 Hombourg, Francia

CEDENTE(S), por el presente declaro/amos que soy/somos el inventor único/conjunto de la invención llamada

DERIVADOS DE ÁCIDO CARBOXÍLICO OXAZOL SUSTITUIDOS PARA USO COMO ACTIVADORES DE PPAR-ALFA Y –GAMA EN EL TRATAMIENTO DE DIABETES

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así:

País/países	:	Europa
Fecha(s) de registro	:	15 de mayo de 2001
Número de registro	:	01111745.4

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de la cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos

los derechos y títulos a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG

124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (Switzerland)

La presente cesión es para, pero no se limita a los siguientes países: Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno derecho para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y provecho PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente mencionados, y por lo tanto para reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud registrada en el país (países) anteriormente mencionado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Firmado en Basilea, Suiza, este día 7 de marzo de 2002

Por

(firma: ilegible)
Alfred Binggeli

(firma: ilegible)
Markus Boehringer

(firma: ilegible)
Uwe Grether

(firma: ilegible)
Hans Hilpert

(firma: ilegible)
Hans-Peter Maerki

(firma: ilegible)
Markus Meyer

(firma: ilegible)
Peter Mohr

(firma: ilegible)
Fabienne Ricklin

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de quienes han sido nombrados anteriormente

Markus **Boehringer**, Uwe **Grether**, Hans **Hilpert**,

Hans-Peter **Maerki**, Peter **Mohr** y Fabienne **Ricklin**

todos químicos

Alfred **Binggeli**, asistente de laboratorio

Markus **Meyer**, biólogo

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quienes conozco personalmente, es genuina.

Basilea, Suiza 21 de marzo de 2002

No. 4.233 Cancillería de Estado de la ciudad de Basilea.

(firma: ilegible) Hay un sello.

Heidi Fischer

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 7 de noviembre de 2003, en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Martha Lucía Arciniegas M., Traductora Oficial, Res. 1523 de 1988, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

Bogotá, D.C., 28 de octubre de 2003

TRADUCCIÓN OFICIAL NÚMERO 071/03 AL ESPAÑOL DEL SELLO Y APOSTILLA EN ALEMÁN, QUE ACOMPAÑAN UNA CERTIFICACIÓN NOTARIAL. LA PRESENTE TRADUCCIÓN FUE ELABORADA POR HERNANDO TORRES BARRERA, TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN NÚMERO 01305, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO EL 11 DE DICIEMBRE DE 1998.

Hilo y oblea notarial: PETER KUSTER NOTARIO EN BASILEA

Sello en tinta negra: Dr. Peter Kuster, Abogado y Notario, Peterskirchplatz 12

Apdo. Postal CH-4001 - Basilea

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

   Este documento público

2. Ha sido firmado por Dr. iur. Peter Kuster
3. Actuando en calidad de Notario Público
4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basilea 6. El 10 de abril de 2002
7. por la Cancillería Estatal del Cantón Ciudad de Basilea
8. bajo el No. 3235/5097
9. Sello:

   CANCILLERÍA ESTATAL DEL CANTÓN CIUDAD DE BASILEA

10. Firma:

(Firma ilegible)

Hanna Lauener

Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo del traductor para su confrontación, a la cual me remito.

Bogotá, D.C., 28 de octubre de 2003

HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

298 ~~301~~

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: 2003 / 11 / 11 / (AAAA MM DD) 16 29 24	Recorrido:

Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador: | Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	03099665	~~301~~	6
2		~~302~~	6
3		298	
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	**Otro**
Item	***Soporte Documental***
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	**Otro**

Observaciones:

Hojas con Sello

299 302305

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03099665 00000000
Fecha (AMD): 2003-11-11 16:29:24 Folios: 302
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- Descripción de la invención [X] 53
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

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

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

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

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ANDREA POSSE

Firma Responsable

Fecha_____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

303
300

Folio 304

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)
F.HOFFMANN-LA ROCHE AG

REFERENCIA:		
	Radicación No.	03-99665
	Solicitud Internacional	PCT/EP2002/04962
	Fecha inicio fase nacional	15/12/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1552
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 08 ENE 2004

DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe (E) de la División de Nuevas Creaciones.

202056