OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.
Servicios Legales y Profesionales

World Trade Center - Torre A
Calle 100 No. 8A-37, Piso 10
Bogotá D.C., Colombia
Tel +57 1 601-7700
Fax +57 1 601-7799
office@olarteraisbeck.com
www.olarteraisbeck.com

1075

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03107405 00000002 Folios: 542
Fecha (AMD): 2004-09-08 10:51:18
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: Expediente No. 03.107.405
Solicitud de patente titulada: "MODULADORES DE RECEPTORES ACTIVADOS POR EL PROLIFERADOR DE PEROXISOMAS".
Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY

MODIFICACIONES A LA SOLICITUD SEGÚN EL ARTICULO 34 DE LA DECISIÓN 486

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente:

1. a- Me permito **MODIFICAR** el Capítulo Descriptivo de la solicitud en trámite, de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486, de la siguiente manera:

> En la página 116 –línea 1, añado el Procedimiento Convencional (A), el cual fue omitido accidentalmente. El soporte para dicho procedimiento se encuentra en el Ejemplo 1, Etapa A, página 176. Los previos procedimientos A, B, C y D se han re-enumerado y ahora leen: B, C, D y E.

b- Me permito adjuntar un Capítulo Descriptivo Modificado.

2. a- Me permito **MODIFICAR** el Capítulo Reivindicatorio de la solicitud en trámite, de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486, de la siguiente manera:

i) Modifico las dependencias de las Reivindicaciones 4 y 14 que ahora dependen de la Reivindicación 3.

ii) Añado las Reivindicaciones 35 y 36. El soporte para dichas reivindicaciones se encuentra en las páginas 227 (Ejemplo 240) y 463 (Ejemplo 742).

3. Me permito adjuntar un Capítulo Reivindicatorio Modificado. Aclaro al Despacho que las modificaciones están enteramente soportadas por lo inicialmente divulgado y, por lo tanto, no constituyen una ampliación del concepto inventivo.

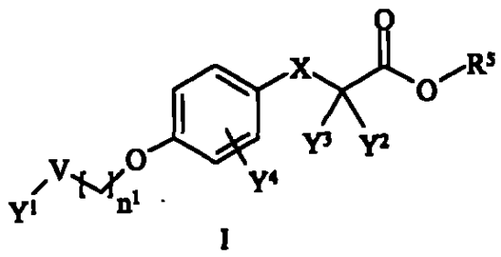
4. En consecuencia, me permito adjuntar un recibo de pago para cubrir la tasa de modificación de la solicitud en trámite.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
cc. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295
Anexo: Capítulo Descriptivo Modificado
Capítulo Reivindicatorio Modificado.
Recibo de Pago.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Un compuesto de fórmula I,



I

y sales, solvatos, hidratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

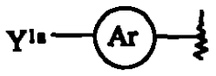
n^1 es 2, 3, 4 ó 5;

V es un enlace o O;

X es CH_2 o O;

p es 0 ó 1;

m es 1-4;

Y^1 es:  donde,



es: arilo o heteroarilo,

donde arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por:
hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halo, haloalquilo y haloalquiloxi;

Y^{1a} es: hidrógeno,

alquilo (C_0-C_3)-arilo,

C(O)-arilo,

heteroarilo,

cicloalquilo,

heterocicloalquilo,

ariloxi,

$NR^5(CH_2)_mOR^5$,

aril-Z-arilo,

aril-Z-heteroarilo,

aril-Z-cicloalquilo,

aril-Z-heterocicloalquilo,

heteroaril-Z-arilo,

heteroaril-Z-heterocicloalquilo o

heterocicloalquil-Z-arilo,

donde arilo, cicloalquilo, ariloxi, heteroarilo, y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por:

halo,

hidroxilo,

nitro,

ciano,

alquilo C_1-C_8,

alcoxi C_1-C_8 opcionalmente sustituido con $N(R^5)_2$,

haloalquilo,

$N(R^5)_2$,

$N[C(O)R^5]_2$,

$N[S(O)_2R^5]_2$,

$NR^5S(O)_2R^5$,

$NR^5C(O)R^5$,

$NR^5C(O)OR^5$,

$C(O)N(R^5)_2$,

$C(O)OR^5$ y

$C(O)R^5$;

Z es: un enlace,

-oxígeno-

$-C(O)NR^5-$

$-NR^5C(O)-$,

$-NR^5C(O)O-$,

-C(O)-,

$-NR^5-$,

$-[O]_p(CH_2)_m-$,

$-(CH_2)_m[O]_p-$,

$-NR^5(CH_2)_m-$ o

$-(CH_2)_m NR^5-$;

cada uno de Y^2 e Y^3 es independientemente:

hidrógeno,

alquilo C_1-C_6 o

alcoxi C_1-C_6;

Y^4 es: alquil (C_1-C_3)-$NR^5C(O)$-alquil (C_0-C_{10})-Y^7,

alquil (C_1-C_3)-$NR^5C(O)$-alquenil (C_2-C_{10})-Y^7,

alquil (C_1-C_3)-$NR^5C(O)$-alquinil (C_2-C_{10})-Y^7;

alquil (C_1-C_3)-$NR^5C(O)O$-alquil (C_0-C_{10})-Y^7,

alquil (C_1-C_3)-$NR^5C(O)NR^5$-alquil (C_0-C_{10})-Y^7,

alquil (C_1-C_3)-$NR^5C(S)NR^5$-alquil (C_0-C_{10})-Y^7,

alquil (C_0-C_3)-$C(O)NR^5$-alquil (C_0-C_{10})-Y^7,

alquil (C_1-C_3)-$OC(O)NY^{10}Y^{11}$,

alquil (C_1-C_3)-$NY^{10}Y^{11}$,

alquil (C_1-C_3)-O-alquil (C_0-C_{10})-Y^7,

alquil (C_1-C_3)-S-alquil (C_0-C_{10})-Y^7 o

CN;

Y^7 es: hidrógeno,

arilo,

heteroarilo,

alquilo C_1-C_{12},

alcoxi C_1-C_6,

cicloalquilo,

heterocicloalquilo,

ariloxi,

C(O)-heteroarilo o

SR^6,

donde alquilo, arilo, ariloxi, alcoxi, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7:

cada uno de Y^{10} e Y^{11} es independientemente:

hidrógeno,

arilo,

heteroarilo,

alquilo C_1-C_{10},

cicloalquilo,

$SO_2(R^6)$; o

Y^{10} e Y^{11} conjuntamente son un anillo heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros o un anillo heterocicloalquilo condensado con arilo, y el anillo heterocicloalquilo contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S; y donde,

arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7;

R^5 es: hidrógeno o alquilo C_1-C_6;

R^6 es: hidrógeno,

alquilo C_1-C_{10},

cicloalquilo,

arilo, o

heteroarilo,

donde alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7;

R^7 es: halo,

nitro,

oxo,

ciano,

hidroxilo,

bencilo,

fenilo,

fenoxi,

heteroarilo,

$C(O)R^6$,

alquilo C_1-C_{10},

alcoxi C_1-C_6,

haloalquilo C_1-C_6,

haloalquiloxi C_1-C_6,

$O(CH_2)_m$-fenilo,

$(CH_2)_mOC(O)$-arilo,

$C(O)OR^5$,

$S(O)_2R^5$,

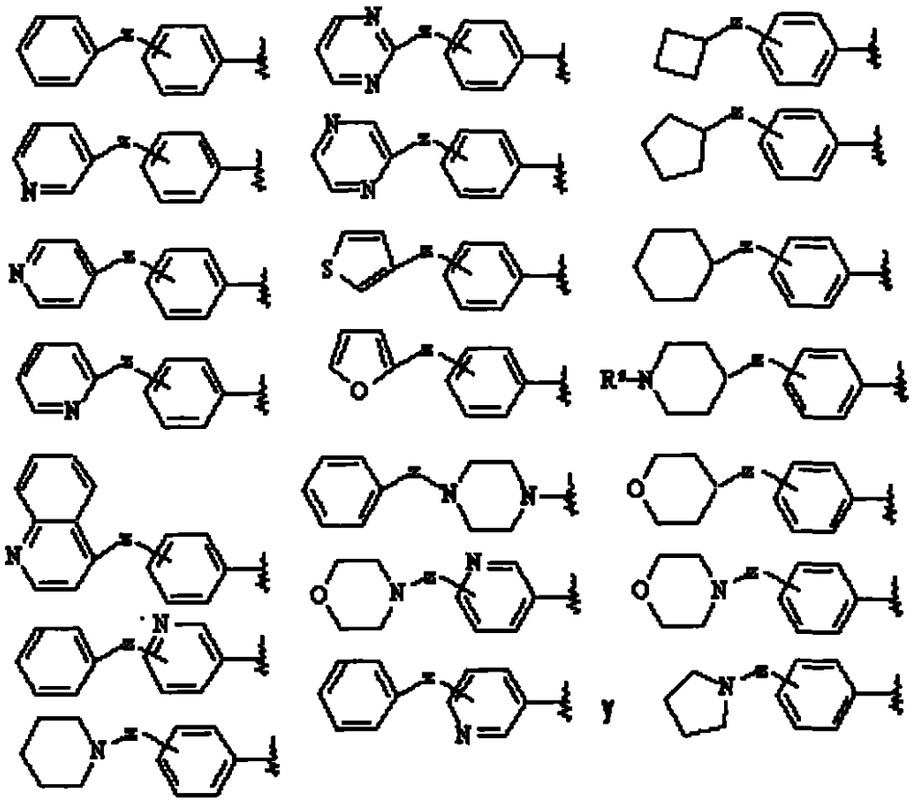
$S(O)_2N(R^5)_2$,

SR^5 o

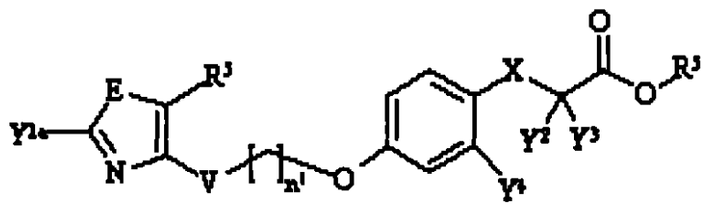
$N(R^5)_2$,

donde fenilo y fenoxi están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo o trifluorometilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y^{1a} se selecciona entre el grupo compuesto por: arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariloxi,

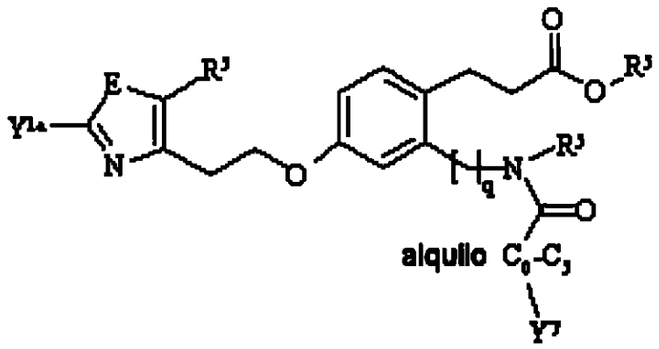


3. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural,



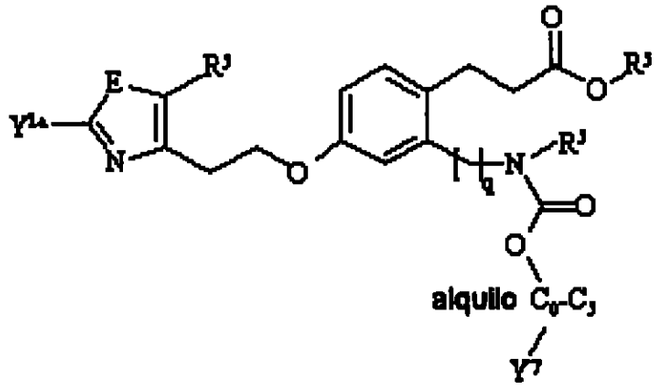
donde E es O o S.

4. El compuesto de la reivindicación 3, donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural,



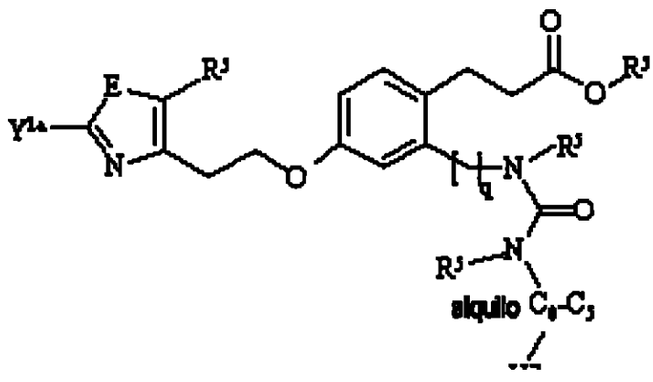
donde q es 0 ó 1; y cada R^5 es independientemente hidrógeno o metilo.

5. El compuesto de la reivindicación 3, donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural,



donde q es 0 ó 1; y cada R^5 es independientemente hidrógeno o metilo.

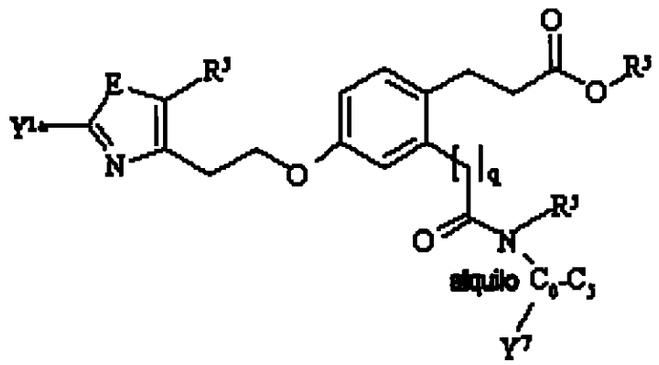
6. El compuesto de la reivindicación 3, donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural,



1085

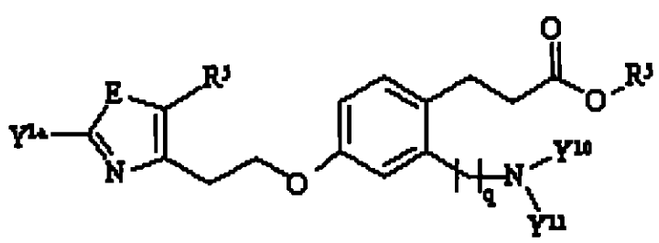
donde q es 0 ó 1; y cada R^5 es independientemente hidrógeno o metilo.

7. El compuesto de la reivindicación 3, donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural,



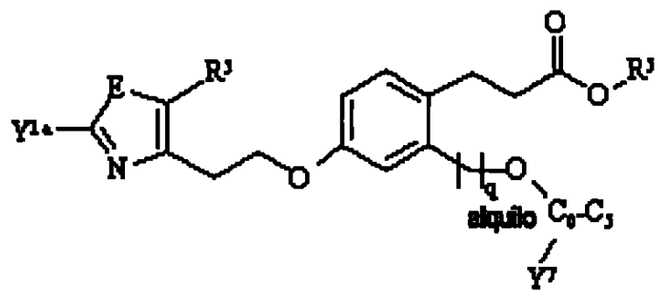
donde q es 0 ó 1; y cada R^5 es independientemente hidrógeno o metilo.

8. El compuesto de la reivindicación 3, donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural,



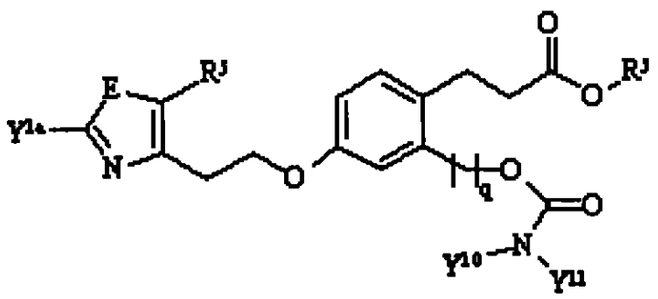
donde q es 0 ó 1; y cada R^5 es independientemente hidrógeno o metilo.

9. El compuesto de la reivindicación 3, donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural,



donde q es 0 ó 1; y cada R^5 es independientemente hidrógeno o metilo.

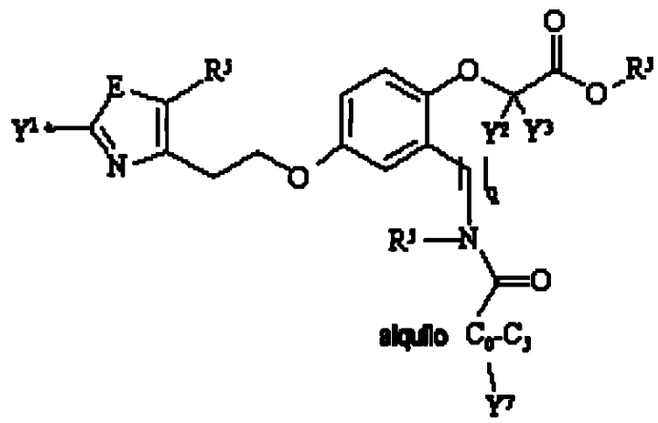
10. El compuesto de la reivindicación 3, donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural,



donde q es 1 ó 2; y cada R^5 es independientemente hidrógeno o metilo.

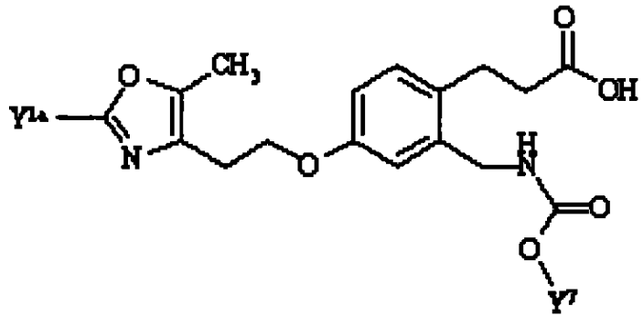
1087 A3

11. El compuesto de la reivindicación 3, donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural,



donde q es 1 ó 2; y cada R^5, Y^2 y Y^3 are independientemente hidrógeno o metilo.

12. El compuesto de la reivindicación 3 representado por la siguiente fórmula,

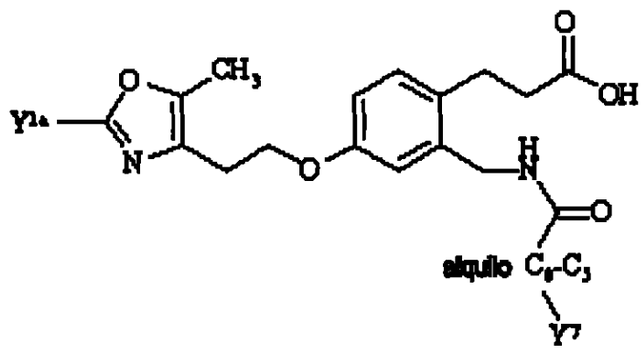


donde Y^{1a} es fenilo opcionalmente sustituido, naftilo,



y Z es un enlace, oxígeno, -NH-, -N(CH_3)-, -NHC(O)- o -C(O)NH-.

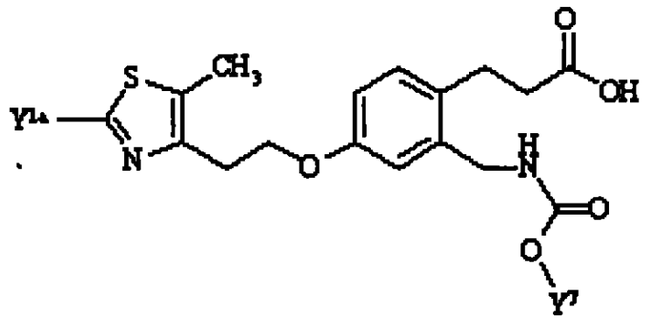
13. El compuesto de la reivindicación 3 representado por la siguiente fórmula,



donde Y^{1a} es fenilo opcionalmente sustituido, naftilo o  y

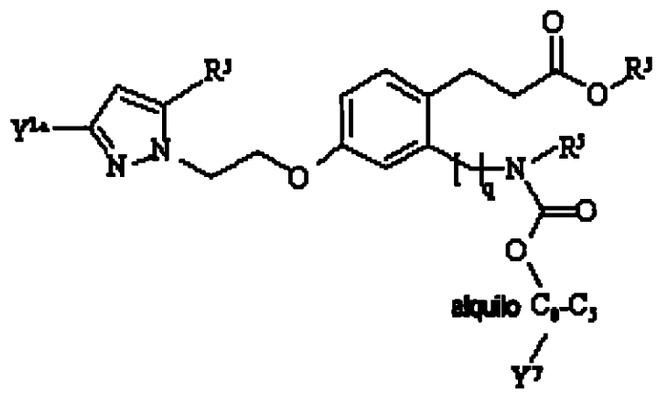
Z es un enlace, oxígeno, -NH-, -N(CH_3)-, -NHC(O)- o -C(O)NH-.

14. El compuesto de la reivindicación 3 representado por la siguiente fórmula,



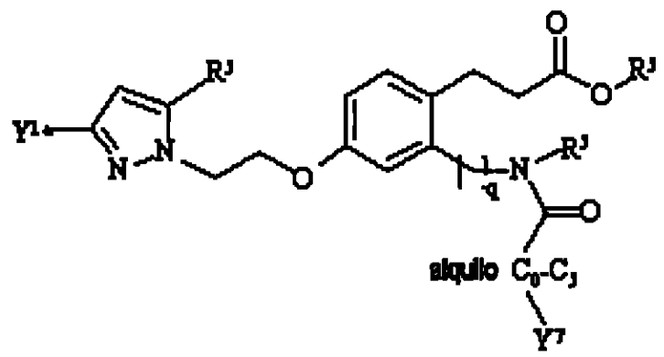
donde Y^{1a} es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, heterocicloalquilo, heteroaril-Z-heterocicloalquilo o heteroaril-Z-arilo.

15. El compuesto de la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula,



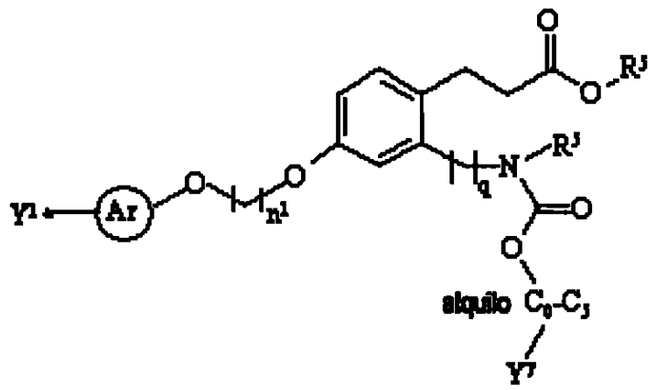
donde q es 1 ó 2; y cada R^5 es independientemente hidrógeno o metilo.

16. El compuesto de la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula,



donde q es 1 ó 2; y cada R^5 es independientemente hidrógeno o metilo.

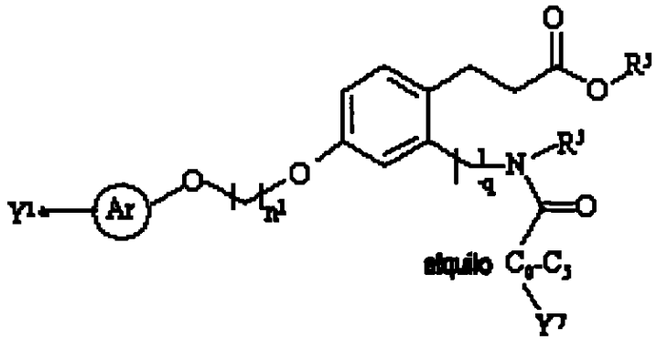
17. El compuesto de la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula,



donde,

Y^{1a} es hidrógeno, arilo, heteroarilo, o ariloxi; q es 1 ó 2; y n^1 es 2, 3, ó 4.

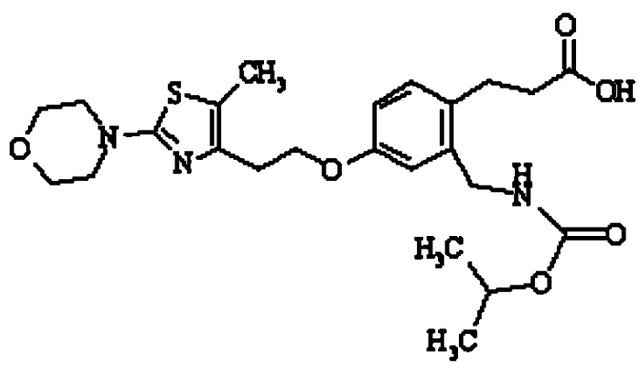
18. El compuesto de la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula,



donde,

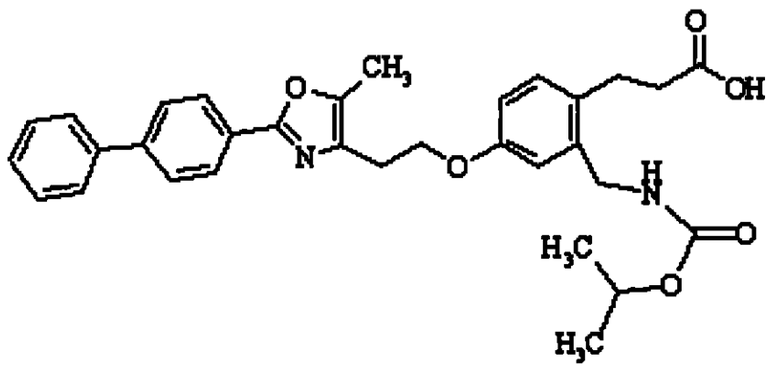
Y^{1a} es hidrógeno, arilo, heteroarilo o ariloxi; q es 1 ó 2; y n^1 es 2, 3, ó 4.

19. El compuesto de la reivindicación 1, representado por la siguiente fórmula estructural,

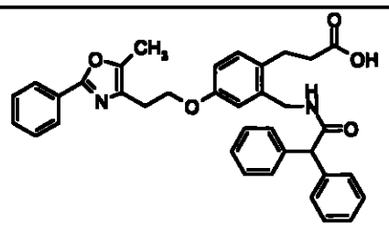
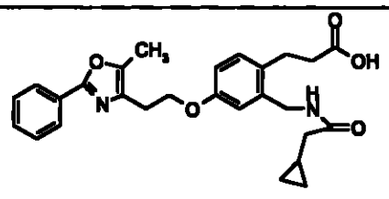


1091

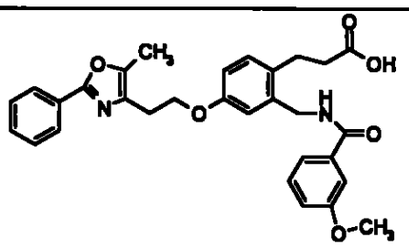
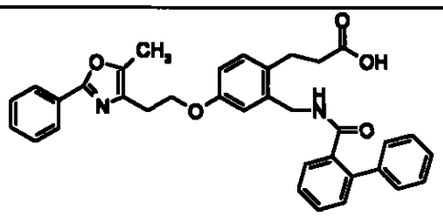
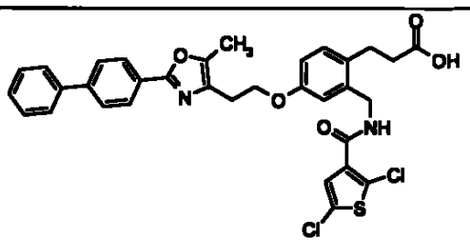
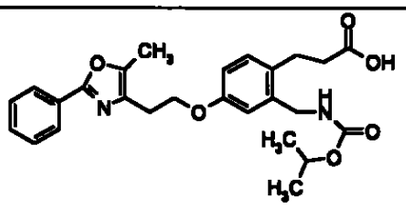
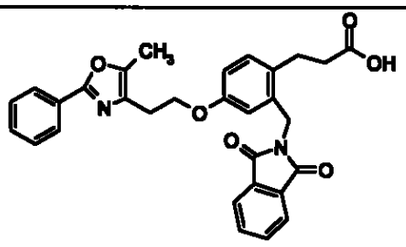
20. El compuesto de la reivindicación 1, representado por la siguiente fórmula estructural,

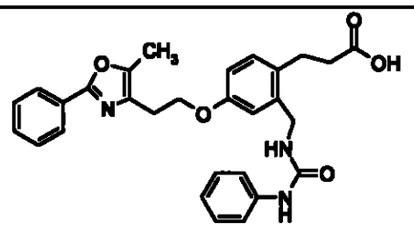
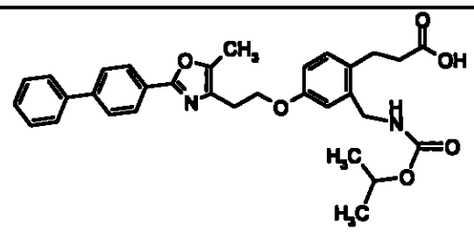
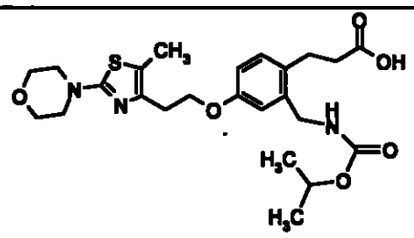
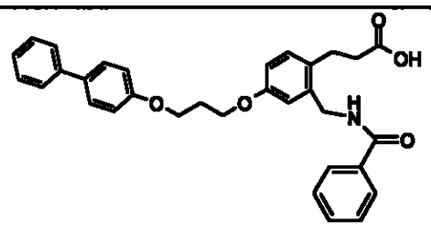
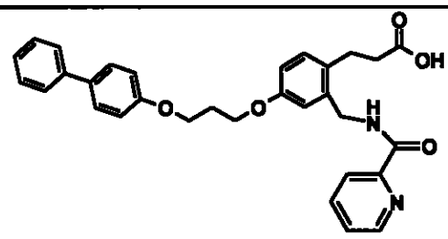


21. Un compuesto seleccionado entre el grupo compuesto por:

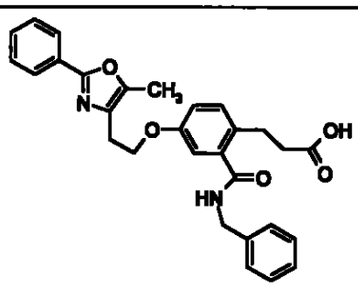
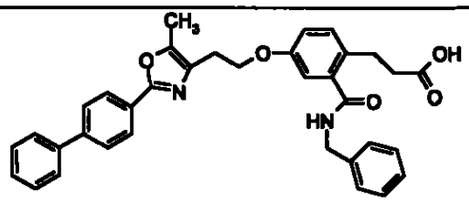
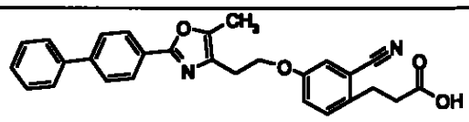
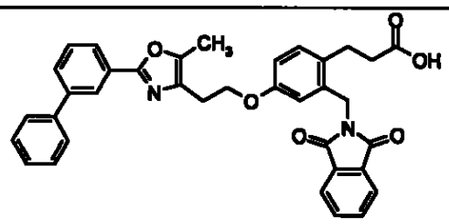
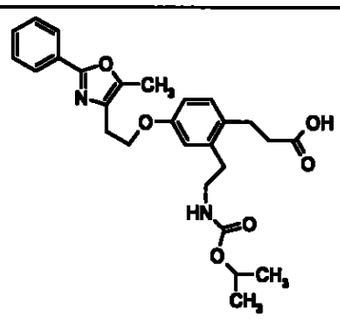
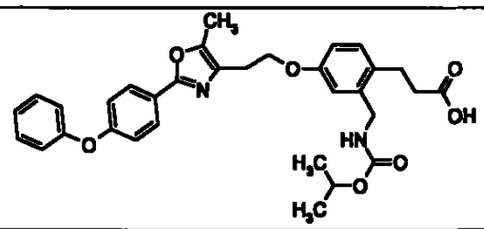
No.	Compuesto	nombre
1		ácido 3-{2-(difenilacetil-aminometil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico
2		Ácido 3-{2-[(2-ciclopropilacetilamino) metil]-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico

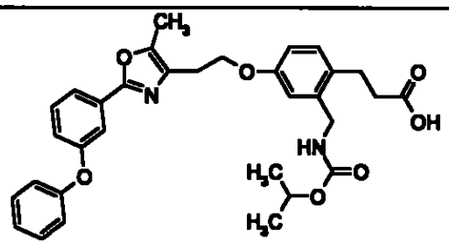
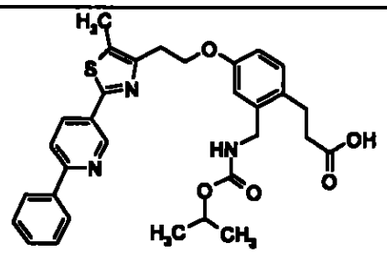
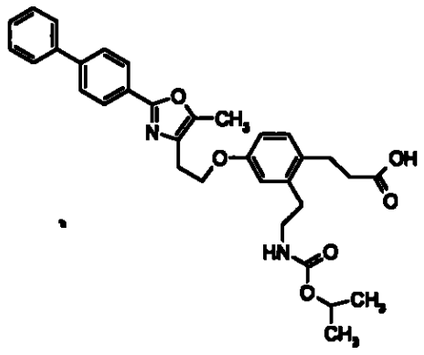
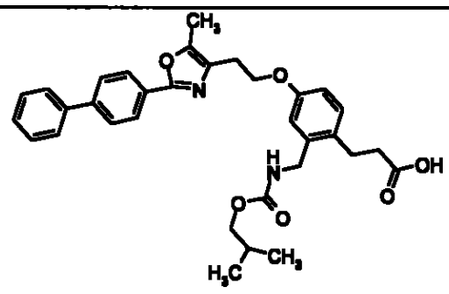
1092

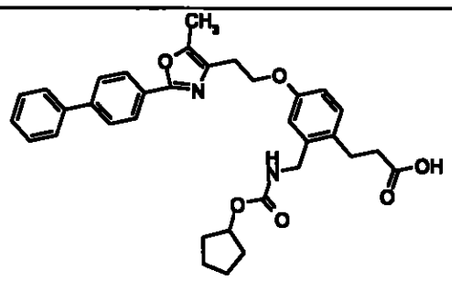
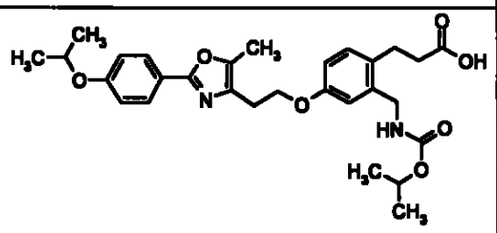
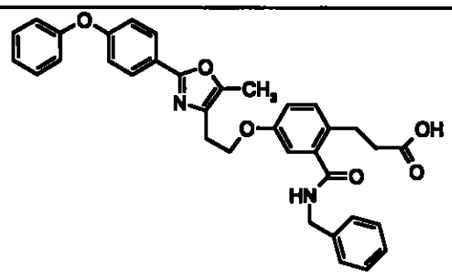
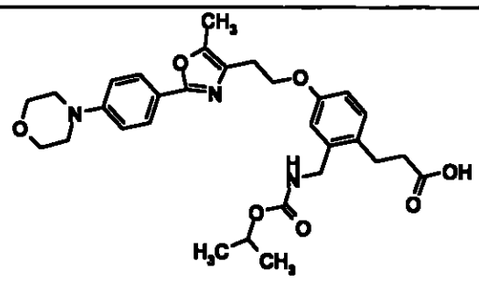
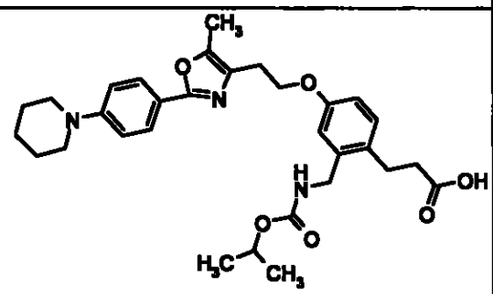
No.	Compuesto	nombre
3		Ácido 3-{2-[(3-metoxibenzoilamino) metil]-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi] fenil} propiónico
4		Ácido 3-{2-[[(bifenil-2-carbonil) amino]metil}-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico
5		Ácido 3-(4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-[[(2,5-diclorotiofeno-3-carbonil)amino]metil}fenil) propiónico
6		Ácido 3-{2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il) etoxi] fenil} propiónico
7		Ácido 3-{2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilmetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico

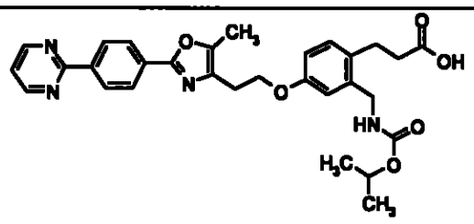
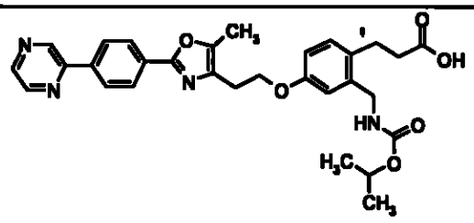
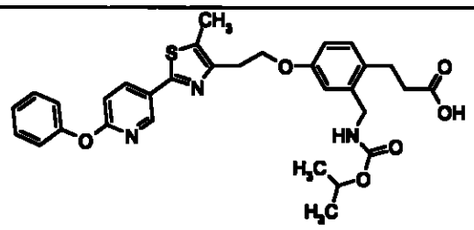
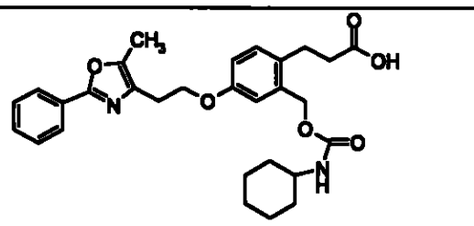
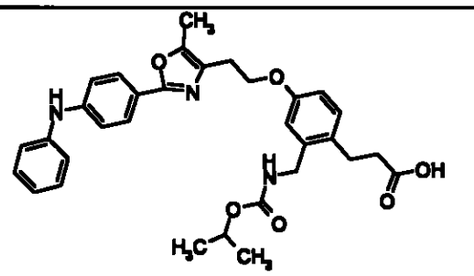
No.	Compuesto	nombre
8		Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-[(3-fenilureido)metil] fenil} propiónico
9		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil] propiónico
10		Ácido 3-{2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il) etoxi]fenil} propiónico
11		Ácido 3-{2-(benzoilaminometil)-4-[3-(bifenil-4-iloxi)propoxi] fenil} propiónico
12		Ácido 3-(4-[3-(bifenil-4-iloxi) propoxi]-2-{[(piridina-2-carbonil)amino]metil}fenil) propiónico

1094

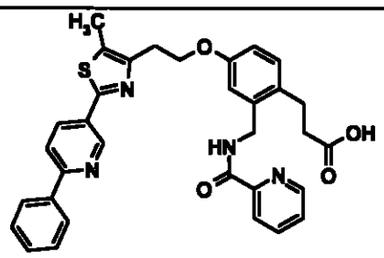
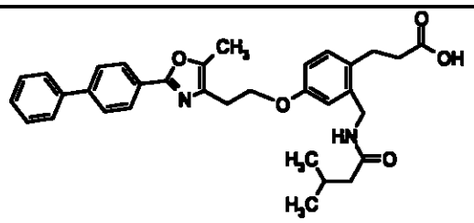
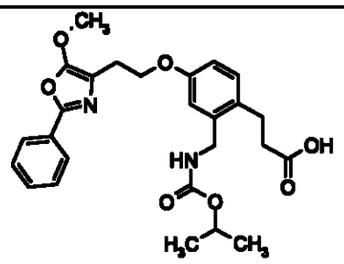
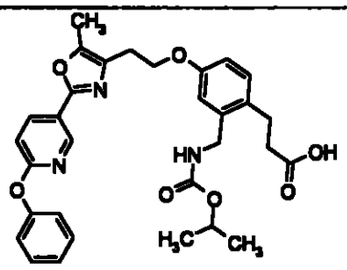
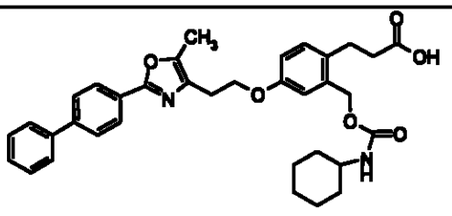
No.	Compuesto	nombre
13		Ácido 3-{2-bencilcarbamoil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il) etoxi]fenil} propiónico
14		Ácido 3-{2-bencilcarbamoil-4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico
15		Ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-cianofenil} propiónico
16		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilmetil)fenil] propiónico
17		Ácido 3-{2-(2-isopropoxicarbonil-aminoetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico
18		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(4-fenoxifenil)oxazol-4-

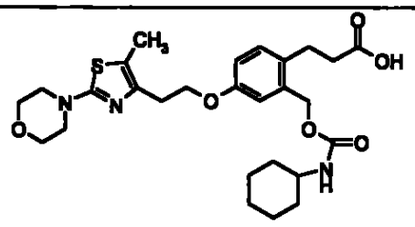
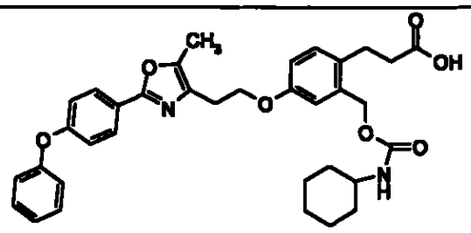
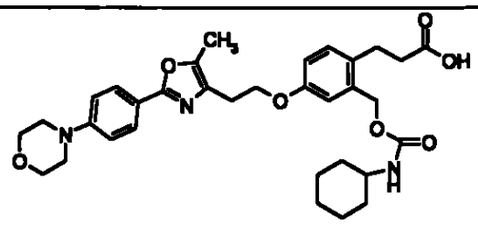
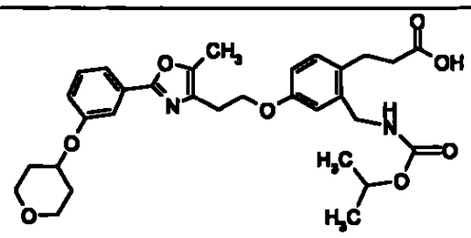
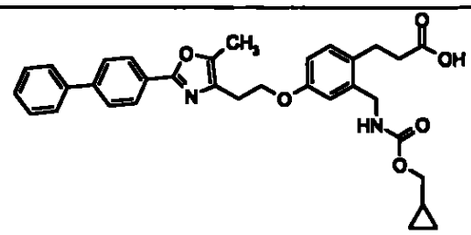
No.	Compuesto	nombre
		il]etoxi}fenil) propiónico
19		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(3-fenoxifenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
20		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(6-fenilpiridin-3-il)tiazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
21		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2-isopropoxicarbonilaminoetil) fenil] propiónico
22		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(isobutoxicarbonilaminometil) fenil] propiónico

No.	Compuesto	nombre
23		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(ciclopentiloxicarbonil-aminometil)fenil] propiónico
24		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[2-(4-isopropoxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi} fenil) propiónico
25		Ácido 3-(2-bencilcarbamoil-4-{2-[5-metil-2-(4-fenoxifenil) oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
26		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(4-morfolin-4-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
27		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(4-piperidin-1-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico

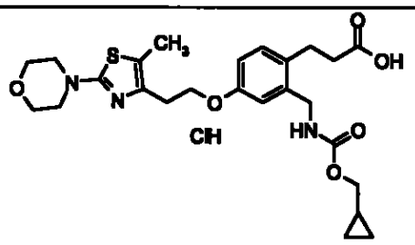
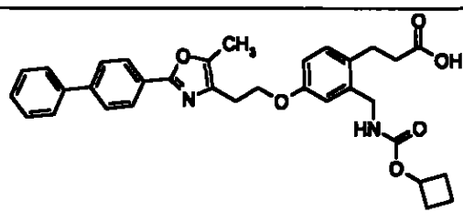
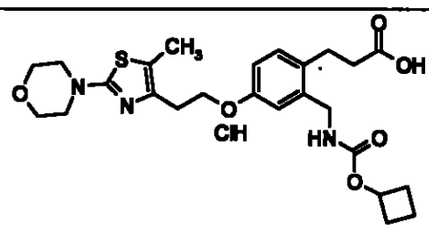
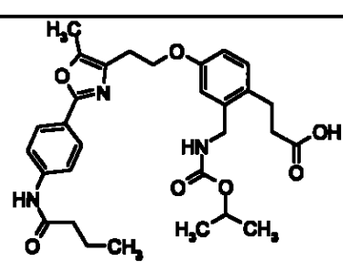
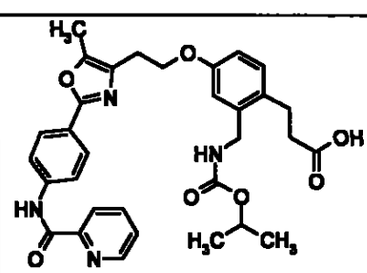
No.	Compuesto	nombre
28		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(4-pirimidin-2-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
29		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(4-pirazin-2-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
30		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(6-fenoxipiridin-3-il)tiazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
31		Ácido 3-{2-ciclohexilcarbamoil-oximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico
32		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(4-fenilaminofenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico

1098 94

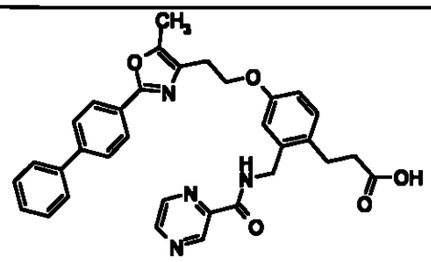
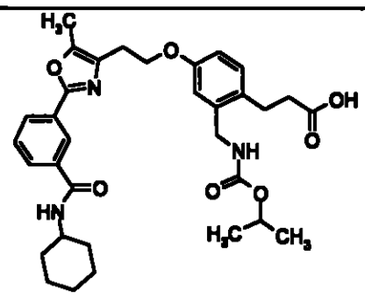
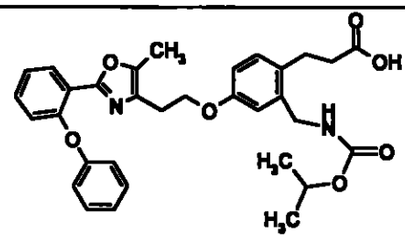
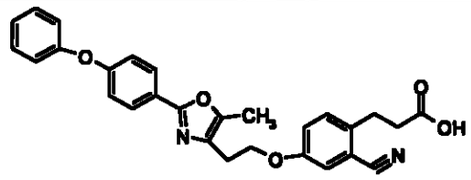
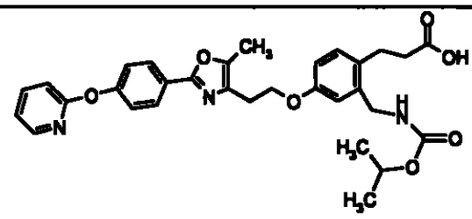
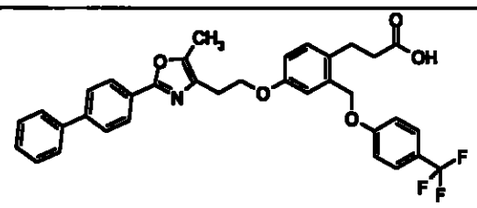
No.	Compuesto	nombre
33	 CIH	Sal HCl del ácido 3-(4-{2-[5-metil-2-(6-fenilpiridin-3-il)tiazol-4-il]etoxi}-2-{[(piridina-2-carbonil)amino]metil}fenil) propiónico
34		Ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-[(3-metilbutirilamino) metil]fenil} propiónico
35		Ácido 3-{2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-[2-(5-metoxi-2-feniloxazol-4-il)etoxi] fenil} propiónico
36		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(6-fenoxipiridin-3-il)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
37		Ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-ciclohexilcarbamoiloxi-metilfenil} propiónico

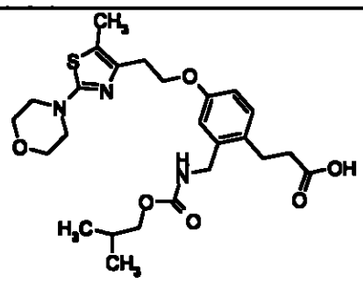
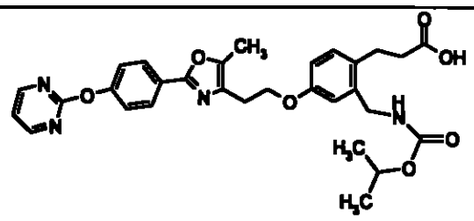
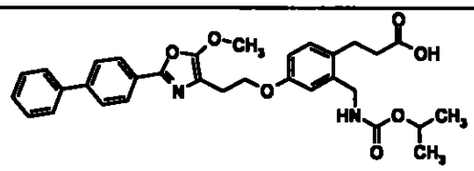
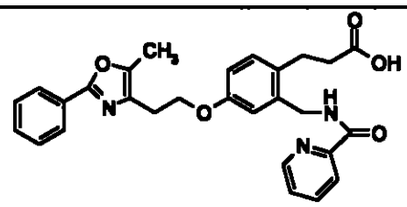
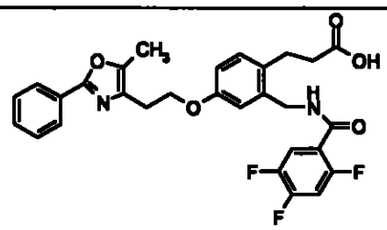
No.	Compuesto	nombre
38		Ácido 3-{2-ciclohexilcarbamoil-oximetil-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico
39		Ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoil-oximetil-4-{2-[5-metil-2-(4-fenoxifenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
40		Ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoil-oximetil-4-{2-[5-metil-2-(4-morfolin-4-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
41		Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-(2-{5-metil-2-[3-(tetrahidropiran-4-iloxi)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenil] propiónico
42		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(ciclopropilmetoxicarbonilamino metil)fenil] propiónico

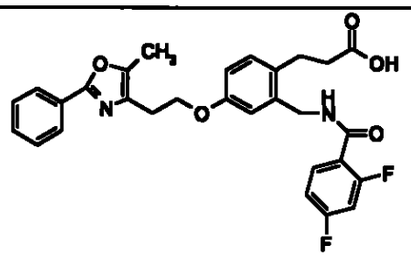
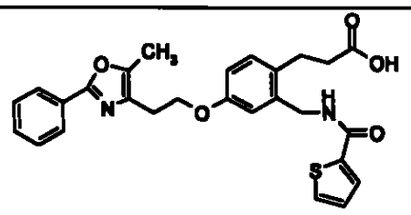
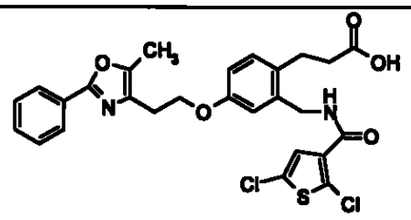
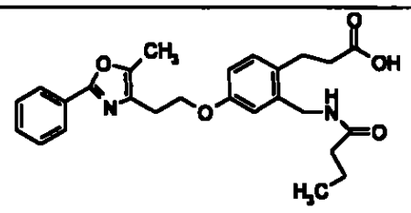
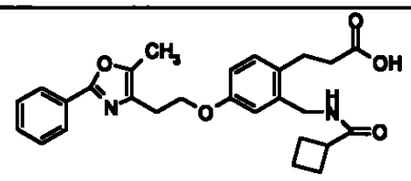
1100 76

No.	Compuesto	nombre
43		Sal HCl del ácido 3-[2-(ciclopropilmetoxi-carbonilaminometil)-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico
44		Sal HCl del ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(ciclobutoxicarbonil-aminometil)fenil]propiónico
45		Sal HCl del ácido 3-[2-(ciclobutoxicarbonil-aminometil)-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il) etoxi]fenil} propiónico
46		Ácido 3-[4-{2-[2-(4-butirilaminofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)-fenil] propiónico
47		Ácido 3-[2-(Isopropoxicarbonil-amino-metil)-4-[2-(5-metil-2-{4-[(piridina-2-carbonil)-amino]-fenil}-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

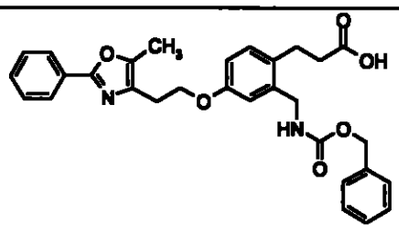
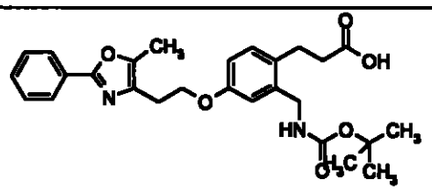
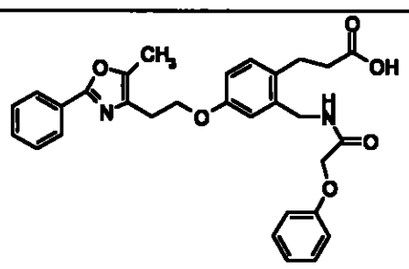
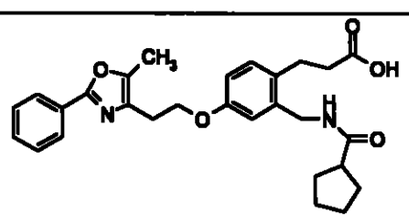
1101 27

No.	Compuesto	nombre
48		Ácido 3-(4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-{[(pirazina-2-carbonil) amino]metil}fenil) propiónico
49		Ácido 3-[4-{2-[2-(3-ciclohexilcarbamoilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)-fenil] propiónico
50		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(2-fenoxifenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
51		Ácido 3-(2-ciano-4-{2-[5-metil-2-(4-fenoxi-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil) propiónico
52		Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(piridin-2-iloxi)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenil] propiónico
53		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(4-trifluorometilfenoximetil)

No.	Compuesto	nombre
		fenil] propiónico
54		Ácido 3-{2-(isobutoxicarbonil-aminometil)-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico
55		Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(pirimidin-2-iloxi) fenil] oxazol-4-il}etoxi)fenil] propiónico
56		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metoxioxazol-4-il)etoxi]-2-(isopropoxicarbonilaminometil)-fenil] propiónico
57		Ácido 3-(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-{[(piridina-2-carbonil)-amino]-metil}-fenil)-propiónico
58		Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[(2,4,5-trifluoro-benzoilamino)-metil]-fenil}-propiónico

No.	Compuesto	nombre
59		Ácido 3-{2-[(2,4-difluoro-benzoilamino)-metil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico
60		ácido 3-(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-{[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil}-fenil)-propiónico
61		Ácido 3-(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-{[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil}-fenil)-propriónico
62		Ácido 3-{2-(butirilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico
63		Ácido 3-{2-[(ciclobutanocarbonil-amino)-metil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

1104

No.	Compuesto	nombre
64		Ácido 3-{2-(benciloxicarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico
65		Ácido 3-{2-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-4-{2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico
66		Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[(2-fenoxi-acetilamino)-metil]-fenil}-propiónico
67		Ácido 3-{2-[(ciclopentanocarbonil-amino)-metil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

22. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto de las reivindicaciones 1-21 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Una composición farmacéutica que comprende (1) un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero

farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un segundo agente terapéutico seleccionado entre el grupo compuesto por sensibilizadores de insulina, sulfonilureas, biguanidas, tiazolidinodionas, inhibidores de la α-glucosidasa, secretagogos de insulina, insulina, agentes antihiperlipidémicos, agentes que elevan las HDL en plasma, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, estatinas, inhibidores de la acril CoA:colesterol aciltransferasa, compuestos antiobesidad, agentes antihipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas y aspirina; y (3) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

24. Un procedimiento para modular un receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR), que comprende la etapa de poner en contacto el receptor con al menos un compuesto de las reivindicaciones 1-21, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. El procedimiento de la reivindicación 24, en el que el receptor activado por el proliferador de peroxisomas es un receptor alfa.

26. El procedimiento de la reivindicación 24, en el que el receptor activado por el proliferador de peroxisomas es un receptor gamma.

27. Un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad o afección mediada por el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas, que comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la reivindicación 1-21.

28. Un procedimiento para reducir la glucosa en sangre, que comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de las reivindicaciones 1-21.

29. Un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección seleccionada entre el grupo compuesto por hiperglucemia, dislipidemia, diabetes de tipo II, diabetes de tipo I, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, insuficiencia cardíaca, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensión, obesidad, bulimia, anorexia nerviosa, enfermedad cardiovascular y otras enfermedades donde la resistencia a la insulina es un componente, que comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de las reivindicaciones 1-21.

30. Un procedimiento para tratar o prevenir la diabetes mellitus en un mamífero, que comprende la etapa de administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de las reivindicaciones 1-21.

31. Un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad cardiovascular en un mamífero, que comprende la etapa de administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de las reivindicaciones 1-21, o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

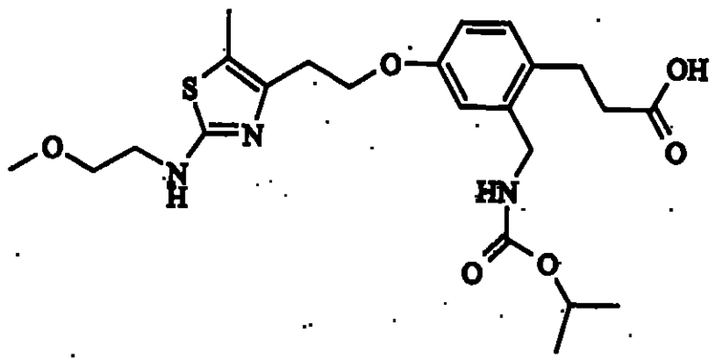
32. Un procedimiento para tratar o prevenir el síndrome X en un mamífero, que comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de las reivindicaciones 1-21, o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

33. Un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad o afección seleccionada entre el grupo compuesto por hiperglucemia, dislipidemia, diabetes de tipo II, diabetes de tipo I, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a insulina, insuficiencia cardíaca, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensión, obesidad, bulimia, anorexia nerviosa, enfermedad cardiovascular y otras enfermedades donde la resistencia a la insulina es un componente, que comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de las reivindicaciones 1-21 y una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico seleccionado entre el grupo compuesto por: sensibilizadores de insulina, sulfonilureas, biguanidas, tiazolidinodionas, inhibidores de α-glucosidasa, secretagogos de insulina, insulina, agentes antihiperlipidémicos, agentes que aumentan el HDL en plasma, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, estatinas, inhibidores de acril CoA:colesterol aciltransferasa, compuestos antiobesidad, agentes antihipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas y aspirina.

34. Uso de un compuesto de un compuesto de las reivindicaciones 1-21 y una sal, solvato, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del

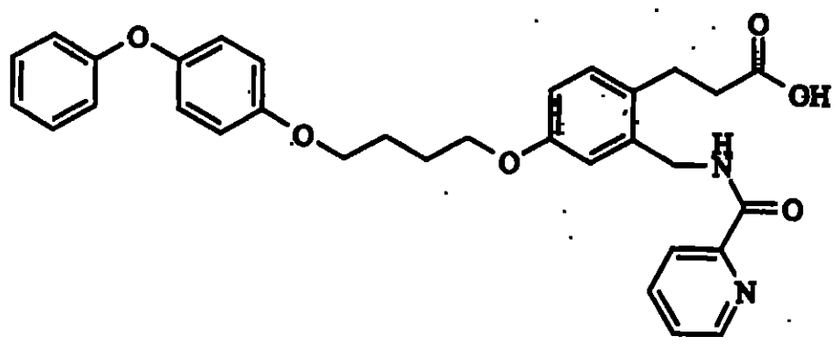
mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección modulada por un PPAR.

35. El compuesto de la reivindicación 5, representado por la siguiente fórmula estructural



o sales, solvatos, hidratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

36. El compuesto de la reivindicación 18, representado por la siguiente fórmula estructural



o sales, solvatos, hidratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

MODULADORES DE RECEPTORES ACTIVADOS POR EL PROLIFERADOR DE PEROXISOMAS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos agonistas del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR), que son útiles para el tratamiento y/o la prevención de trastornos modulados por un PPAR.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR) son miembros de la familia génica de receptores nucleares que se activan por ácidos grasos y metabolitos de ácidos grasos. Los PPAR pertenecen a una subserie de receptores nucleares que funcionan como heterodímeros con el receptor del ácido 9-*cis* retinoico (RXR). En especies que varían de *Xenopus* a seres humanos se han encontrado tres subtipos, designados PPARα, PPARγ y PPARδ.

PPARα es el principal subtipo en el hígado y ha facilitado el análisis del mecanismo mediante el cual los proliferadores de peroxisomas ejercen sus efectos pleiotrópicos. PPARα se activa por varios ácidos grasos de cadena media y larga, y está implicado en la estimulación de la oxidación β de ácidos grasos. PPARα también está implicado en la actividad de fibratos y ácidos grasos en roedores y seres humanos. Los derivados del ácido fíbrico tales como clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, beclofibrato y etofibrato, así como gemfibrozil, producen una reducción sustancial de los triglicéridos en plasma junto con una reducción moderada del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), y se usan particularmente para el tratamiento de la

hipertrigliceridemia.

PPARγ es el subtipo principal en tejido adiposo y está implicado en la activación del programa de diferenciación de adipocitos. PPARγ no está implicado en la estimulación de la proliferación de peroxisomas en el hígado. Existen dos isómeros de PPARγ: PPARγ1 y PPARγ2, que difieren únicamente en que PPARγ2 contiene 28 aminoácidos adicionales presentes en el extremo amino terminal. Las secuencias de ADN para los receptores de PPARγ se describen en Elbrecht, y col, BBRC 224;431-437 (1996). Aunque los proliferadores de peroxisomas, incluyendo los fibratos y ácidos grasos, activan la actividad transcripcional de PPAR, sólo se han identificado derivados de prostaglandina J_2 como ligandos naturales para PPARγ, que también unen los agentes antidiabéticos diazolidinodionas con alta afinidad. Las funciones fisiológicas de PPARα y PPARγ en lípidos y en el metabolismo de carbohidratos quedaron sin cubrir una vez que se reconoció que eran los receptores para los fármacos de fibrato y glitazona, respectivamente.

Los receptores PPARα y PPARγ se han implicado en la diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, obesidad y enfermedad gastrointestinal, tal como enfermedad inflamatoria del intestino y otras enfermedades relacionadas con la inflamación. Tales enfermedades relacionadas con la inflamación incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, psoriasis y lesión por isquemia-reperfusión.

En contraste, no se ha indicado que PPARδ (también denominado PPARβ y NUC1) sea el receptor para ninguna clase conocida de moléculas farmacológicas, y su papel en la fisiología de mamíferos sigue sin definirse. El

gen del receptor nuclear humano PPARδ (hPPARδ) se ha clonado a partir de una biblioteca de ADNc de células de osteosarcoma humano y se describe con detalle en A. Schmidt y col, *Molecular Endocrinology*, 6:1634-1641 (1991).

La diabetes es una enfermedad en la que está alterada la capacidad de un mamífero para regular los niveles de glucosa en sangre porque el mamífero tiene una capacidad reducida para convertir la glucosa en glucógeno para almacenarlo en células musculares y hepáticas. En la diabetes de tipo I, esta capacidad reducida para almacenar la glucosa se produce por una reducción de la producción de insulina. La "diabetes de tipo II" o "diabetes mellitus no dependiente de insulina" (NIDDM) es la forma de diabetes, que se debe a una resistencia profunda al efecto estimulador o regulador de la insulina en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos en los principales tejidos sensibles a la insulina, músculo, hígado y tejido adiposo. Esta resistencia a la respuesta a la insulina ocasiona una activación de insulina insuficiente en la ingesta de glucosa, oxidación y almacenamiento en el músculo y una represión inadecuada de la lipolisis por la insulina en el tejido adiposo y de la producción y secreción de glucosa en el hígado. Cuando estas células se desensibilizan a la insulina, el cuerpo intenta compensarlo produciendo niveles de insulina anormalmente altos, produciéndose hiperinsulemia. La hiperinsulemia se asocia con hipertensión y un peso corporal elevado. Como la insulina está implicada en la promoción de la absorción celular de glucosa, aminoácidos y triglicéridos de la sangre por células sensibles a la insulina, la insensibilidad a la insulina puede dar lugar a niveles elevados de triglicéridos y LDL (conocido como colesterol "malo"), que son factores de riesgo en enfermedades cardiovasculares. La constelación de síntomas que incluyen hiperinsulemia

combinada con hipertensión, elevado peso corporal, elevados triglicéridos y elevado LDL se conoce como Síndrome X.

La hiperlipidemia es una afección que se caracteriza por un aumento anormal de los lípidos en suero, tales como colesterol, triglicéridos y fosfolípidos. Estos lípidos no circulan libremente en solución en el plasma, sino que se unen a proteínas y se transportan como complejos macromoleculares denominados lipoproteínas. Una forma de hiperlipidemia es la hipercolesterolemia, caracterizada por la existencia de niveles elevados de colesterol LDL. A menudo, el tratamiento inicial de la hipercolesterolemia es una dieta baja en grasa y colesterol junto con un ejercicio físico apropiado. La intervención del fármaco se inicia si los propósitos de disminuir el LDL no se consiguen por la dieta y el ejercicio solos. Es deseable disminuir los niveles elevados de colesterol LDL y aumentar los niveles de colesterol HDL. Generalmente, se ha descubierto que el aumento de los niveles de HDL está asociado con un menor riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (CHD). Véase Gordon, y col, *Am. J. Med.*, 62, 707-714 (1977); Stampfer, y col, *N. England J. Med.*, 325, 373-381 (1991); y Kannel, y col, *Ann. Internal Med.*, 90, 85-91 (1979). Un ejemplo de un agente que aumenta el HDL es el ácido nicotínico, pero las cantidades necesarias para conseguir este aumento de HDL están asociadas con efectos no deseados, tales como rubores.

Actualmente existen varios tratamientos disponibles para tratar la diabetes mellitus, pero estos tratamientos siguen siendo insatisfactorios y tienen limitaciones. Aunque el ejercicio físico y la reducción en la ingesta dietética de calorías mejorarán el estado diabético, la aceptación de esta estrategia puede ser escasa debido a los estilos de vida sedentarios y al

exceso de consumo de alimentos, en particular de alimentos de alto contenido de grasas. Por lo tanto, a menudo es necesario el tratamiento con hipoglucemiantes, tales como sulfonilureas (por ejemplo, clorpropamida, tolbutamida, tolazamida y acetohexamida) y biguanidas (por ejemplo, fenformin y metformin) según progresa la enfermedad. Las sulfonilureas estimulan las células β del páncreas para secretar más insulina conforme progresa la enfermedad. Sin embargo, la respuesta de las células β falla con el tiempo y es necesario el tratamiento con inyecciones de insulina. Además, tanto el tratamiento con sulfonilurea como con inyección de insulina tienen el efecto secundario amenazador para la vida del coma hipoglucémico y, de esta forma, los pacientes que usan estos tratamientos deben controlar cuidadosamente la dosificación.

Está bien establecido que la mejora del control glucémico en pacientes con diabetes (tipo I y tipo II) va acompañada por una disminución de las complicaciones microvasculares (DCCT y UKPDS). Debido a la dificultad de mantener un control glucémico adecuado a lo largo del tiempo en pacientes con diabetes de tipo II, está aumentando el uso de sensibilizadores de insulina en la terapia de la diabetes de tipo II. También existen cada vez más indicios de que el antagonista de PPARγ, un sensibilizador de insulina, puede tener efectos beneficiosos en el tratamiento de la diabetes de tipo II más allá de sus efectos en la mejora del control glucémico.

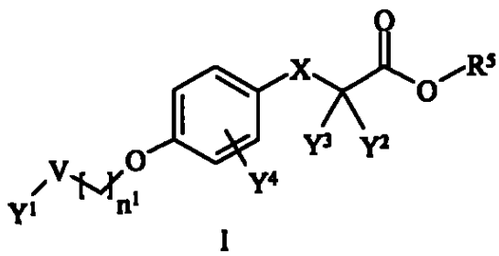
En la última década ha surgido una clase de compuestos conocidos como tiazolidinodionas (por ejemplo, Patentes de Estados Unidos N° 5.089.517; 4.342.771; 4.367.234; 4.340.605; y 5.306.726) como agentes antidiabéticos eficaces que, como se ha demostrado, aumentan la sensibilidad

de tejidos sensibles a la insulina, tales como músculo esquelético, hígado y tejido adiposo, a la insulina. Al aumentar la sensibilidad a la insulina en lugar de la cantidad de insulina en la sangre, se reduce la probabilidad de coma hipoglucémico. Aunque se ha demostrado que las diazolidinodionas aumentan la sensibilidad a la insulina uniéndose a receptores PPARγ, este tratamiento también produce efectos secundarios no deseados tales como aumento de peso y, con respecto a troglitazona, toxicidad hepática.

En vista de lo anterior, existe la necesidad de nuevos agentes farmacéuticos que modulen estos receptores para prevenir, tratar y/o aliviar estas enfermedades o afecciones y reducir al mismo tiempo los efectos secundarios de los tratamientos actuales.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un compuesto de nuevos antagonistas del receptor activado del proliferador de peroxisomas que tiene la fórmula estructural I,



I

y sales, solvatos, hidratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

n^1 es 2, 3, 4 ó 5;

V es un enlace o O;

X es CH_2 o O;

p es 0 ó 1;

m es 1-4;

Y^1 es:  donde,

 es: arilo o heteroarilo,

donde arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por:

hidrógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, halo, haloalquilo y haloalquiloxi;

Y^{1a} es: hidrógeno,

alquilo (C0-C3)-arilo,

C(O)-arilo,

heteroarilo,

cicloalquilo,

heterocicloalquilo,

ariloxi,

$NR^5(CH_2)_mOR^5$,

aril-Z-arilo,

aril-Z-heteroarilo,

aril-Z-cicloalquilo,

aril-Z-heterocicloalquilo,

heteroaril-Z-arilo,

heteroaril-Z-heterocicloalquilo o

heterocicloalquil-Z-arilo,

1116 #2

donde arilo, cicloalquilo, ariloxi, heteroarilo, y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por:

halo,

hidroxilo,

nitro,

ciano,

alquilo C1-C6,

alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con $N(R^5)_2$,

haloalquilo,

$N(R^5)_2$,

$N[C(O)R^5]_2$,

$N[S(O)_2R^5]_2$,

$NR^5S(O)_2R^5$,

$NR^5C(O)R^5$,

$NR^5C(O)OR^5$,

$C(O)N(R^5)_2$,

$C(O)OR^5$ y

$C(O)R^5$;

Z es: un enlace,

-oxígeno-

$-C(O)NR^5-$

$-NR^5C(O)-$,

$-NR^5C(O)O-$,

-C(O)-,

1117

-NR^5-,

-$[O]_p(CH_2)_m$-,

-$(CH_2)_m[O]_p$-,

-$NR^5(CH_2)_m$- o

- $(CH_2)_mNR^5$-;

cada uno de Y^2 e Y^3 es independientemente:

hidrógeno,

alquilo C1-C6 o

alcoxi C1-C6;

Y^4 es: alquil (C1-C3)-NR^5C(O)-alquil (C0-C5)-Y^7,

alquil (C1-C3)-NR^5C(O)-alquenil (C2-C5)-Y^7,

alquil (C1-C3)-NR^5C(O)-alquinil (C2-C5)-Y^7;

alquil (C1-C3)-NR^5C(O)O-alquil (C0-C5)-Y^7,

alquil (C1-C3)-NR^5C(O)NR^5-alquil (C0-C5)-Y^7,

alquil (C1-C3)-NR^5C(S)NR^5-alquil (C0-C5)-Y^7,

alquil (C0-C3)-C(O)NR^5-alquil (C0-C5)-Y^7,

alquil (C1-C3)-OC(O)$NY^{10}Y^{11}$,

alquil (C1-C3)-$NY^{10}Y^{11}$,

alquil (C1-C3)-O-alquil (C0-C5)-Y^7,

alquil (C1-C3)-S-alquil (C0-C5)-Y^7 o

CN;

Y^7 es: hidrógeno,

arilo,

heteroarilo,

alquilo C1-C12,

1118

alcoxi C1-C6,

cicloalquilo,

heterocicloalquilo,

ariloxi,

C(O)-heteroarilo o

SR^6,

donde alquilo, arilo, ariloxi, alcoxi, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más seleccionados independientemente entre R^7:

cada uno de Y^{10} e Y^{11} es independientemente entre:

hidrógeno,

arilo,

heteroarilo,

alquilo C1-C10,

cicloalquilo,

$SO_2(R^6)$; o

Y^{10} e Y^{11} conjuntamente son un anillo heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros o un anillo heterocicloalquilo condensado con arilo, y el anillo heterocicloalquilo contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S; y donde,

arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7;

R^5 es: hidrógeno o alquilo C1-C6;

R^6 es: hidrógeno,

1119 AS

alquilo C1-C10,

cicloalquilo,

arilo, o

heteroarilo,

donde alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7;

R^7 es: halo,

nitro,

oxo,

ciano,

hidroxilo,

bencilo,

fenilo,

fenoxi,

heteroarilo,

$C(O)R^6$,

alquilo C1-C10,

alcoxi C1-C6,

haloalquilo C1-C6,

haloalcoxi C1-C6,

$O(CH_2)_m$-fenilo,

$(CH_2)_mOC(O)$-arilo,

$C(O)OR^5$,

$S(O)_2R^5$,

$S(O)_2N(R^5)_2$,

SR^5 o

$N(R^5)_2$,

donde fenilo y fenoxi están opcionalmente sustituidos con uno o más seleccionados independientemente entre halo o trifluorometilo.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones relacionadas con hipertrigliceridemia, dislipidemia, diabetes de Tipo II, diabetes de Tipo I, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a insulina, fallo cardíaco, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensión, obesidad, anorexia, bulimia, anorexia nerviosa, enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades en las que la resistencia a insulina es un componente.

En una realización, la presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Dentro del alcance de la invención también se incluye una composición farmacéutica que contiene un agente terapéutico adicional así como al menos un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

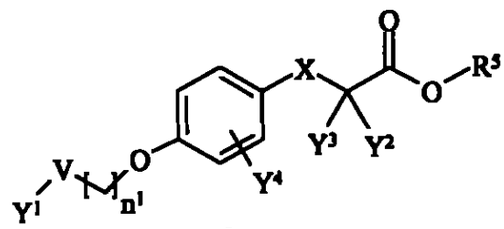
En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento de modulación del receptor activado del proliferador de peroxisomas, poniendo en contacto el receptor con al menos un compuesto de Fórmula I, y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo.

1121
A7

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los compuestos de la presente invención se refieren a agonistas del receptor activado del proliferador de peroxisomas (PPAR), que son útiles para el tratamiento y/o prevención de trastornos modulados por un PPAR.

Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula estructural I:



I

y sales, solvatos, hidratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

n^1 es 2, 3, 4 ó 5;

V es un enlace o O;

X es CH_2 o O;

p es 0 ó 1;

m es 1-4;

Y^1 es:  donde,

 es: arilo o heteroarilo,

donde arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por:

hidrógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, halo, haloalquilo y haloalquiloxi;

Y^{1a} es: hidrógeno,

alquilo (C0-C3)-arilo,

C(O)-arilo,

heteroarilo,

cicloalquilo,

heterocicloalquilo,

ariloxi,

$NR^5(CH_2)_mOR^5$,

aril-Z-arilo,

aril-Z-heteroarilo,

aril-Z-cicloalquilo,

aril-Z-heterocicloalquilo,

heteroaril-Z-arilo,

heteroaril-Z-heterocicloalquilo o

heterocicloalquil-Z-arilo,

donde arilo, cicloalquilo, ariloxi, heteroarilo, y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por:

halo,

hidroxilo,

nitro,

ciano,

alquilo C1-C6,

alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con $N(R^5)_2$,

1123

haloalquilo,

$N(R^5)_2$,

$N[C(O)R^5]_2$,

$N[S(O)_2R^5]_2$,

$NR^5S(O)_2R^5$,

$NR^5C(O)R^5$,

$NR^5C(O)OR^5$,

$C(O)N(R^5)_2$,

$C(O)OR^5$ y

$C(O)R^5$;

Z es: un enlace,

-oxígeno-

$-C(O)NR^5-$

$-NR^5C(O)-$,

$-NR^5C(O)O-$,

-C(O)-,

$-NR^5-$,

$-[O]_p(CH_2)_m-$,

$-(CH_2)_m[O]_p-$,

$-NR^5(CH_2)_m-$ o

$-(CH_2)_mNR^5-$;

cada uno de Y^2 e Y^3 es independientemente:

hidrógeno,

alquilo C1-C6 o

alcoxi C1-C6;

1124

Y^4 es: alquil (C1-C3)-NR^5C(O)-alquil (C0-C5)-Y^7,
alquil (C1-C3)-NR^5C(O)-alquenil (C2-C5)-Y^7,
alquil (C1-C3)-NR^5C(O)-alquinil (C2-C5)-Y^7;
alquil (C1-C3)-NR^5C(O)O-alquil (C0-C5)-Y^7,
alquil (C1-C3)-NR^5C(O)NR^5-alquil (C0-C5)-Y^7,
alquil (C1-C3)-NR^5C(S)NR^5-alquil (C0-C5)-Y^7,
alquil (C0-C3)-C(O)NR^5-alquil (C0-C5)-Y^7,
alquil (C1-C3)-OC(O)$NY^{10}Y^{11}$,
alquil (C1-C3)-$NY^{10}Y^{11}$,
alquil (C1-C3)-O-alquil (C0-C5)-Y^7,
alquil (C1-C3)-S-alquil (C0-C5)-Y^7 o
CN;

Y^7 es: hidrógeno,
arilo,
heteroarilo,
alquilo C1-C12,
alcoxi C1-C6,
cicloalquilo,
heterocicloalquilo,
ariloxi,
C(O)-heteroarilo o
SR^6,
donde alquilo, arilo, ariloxi, alcoxi, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más seleccionados independientemente entre R^7:

cada uno de Y^{10} e Y^{11} es independientemente:

hidrógeno,

arilo,

heteroarilo,

alquilo C1-C10,

cicloalquilo,

$SO_2(R^6)$; o

Y^{10} e Y^{11} conjuntamente son un anillo heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros o un anillo heterocicloalquilo condensado con arilo, y el anillo heterocicloalquilo contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S; y donde,

arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7;

R^5 es: hidrógeno o alquilo C1-C6;

R^6 es: hidrógeno,

alquilo C1-C10,

cicloalquilo,

arilo, o

heteroarilo,

donde alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7;

R^7 es: halo,

nitro,

oxo,

ciano,

hidroxilo,

bencilo,

fenilo,

fenoxi,

heteroarilo,

$C(O)R^6$,

alquilo C1-C10,

alcoxi C1-C6,

haloalquilo C1-C6,

haloalcoxi C1-C6,

$O(CH_2)_m$-fenilo,

$(CH_2)_mOC(O)$-arilo,

$C(O)OR^5$,

$S(O)_2R^5$,

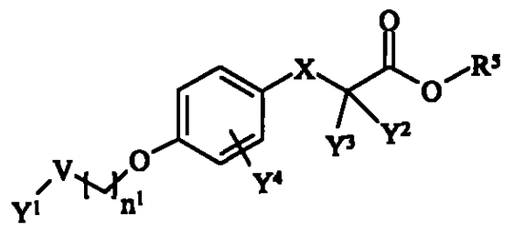
$S(O)_2N(R^5)_2$,

SR^5 o

$N(R^5)_2$,

donde fenilo y fenoxi están opcionalmente sustituidos con uno o más seleccionados independientemente entre halo o trifluorometilo.

Una realización de la presente invención también incluye un compuesto representado por la Fórmula estructural Ia:



Ia

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

Y^1 es un grupo sin sustituir o sustituido seleccionado entre el grupo compuesto por:

arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aril-alquilo C1-C4, heteroaril-alquilo C1-C4, cicloalquil-alquilo C1-C4, y t-butilo;

Y^2 se selecciona entre el grupo compuesto por:

H, alquilo C1-C10, cicloalquilo, (alquilo C1-C10)-Y^5 , O-Y^6;

Y^5 se selecciona entre el grupo compuesto por:

un grupo arilo, arilo sustituido, -COR^4, -$COOR^4$, -$CONR^6R^7$,-CSR^4 , y -$C(S)NR^6R^7$;

Y^6 se selecciona entre el grupo compuesto por:

un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo arilo, arilo sustituido, -COR^4, -$COOR^4$, -$CONR^6R^7$, -CSR^4, y -$C(S)NR^6R^7$;

cada uno de R^4, R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por:

H, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo arilo y un grupo arilo sustituido;

Y^3 se selecciona entre el grupo compuesto por:

H, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, y (alquilo C1-C10)-R^8; R^8 se selecciona entre

el grupo compuesto por arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido; y

R^5 se selecciona entre el grupo compuesto por:

H, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, un arilo, un arilo sustituido, y (alquilo C1-C10)-R^9;

R^9 se selecciona entre el grupo compuesto por:

arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido, aminoalquilo, y cicloalquilo;

V es un enlace o O;

X es CH_2 o O;

Y^4 se selecciona entre el grupo compuesto por:

-alquil (C1-C3)-O-W-Y^7, -C(O)NY^8Y^9, -alquil (C1-C3)-$NY^{10}Y^{11}$, y

-alquil (C1-C3)-N(Y^{13})W-alquil (C0-C5)-Y^{14} ;

W se selecciona entre el grupo compuesto por:

un enlace, -$CONY^{12}$, -C(O)-, -OCH_2-, alquilo C1-C6, -CO_2-, -$CHOY^{15}$-, -$CSNY^{16}$ y

-SO_2-;

Y^7 se selecciona entre el grupo compuesto por:

arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, un grupo alifático, un grupo alifático ramificado y alquilo (C1-C10) sustituido;

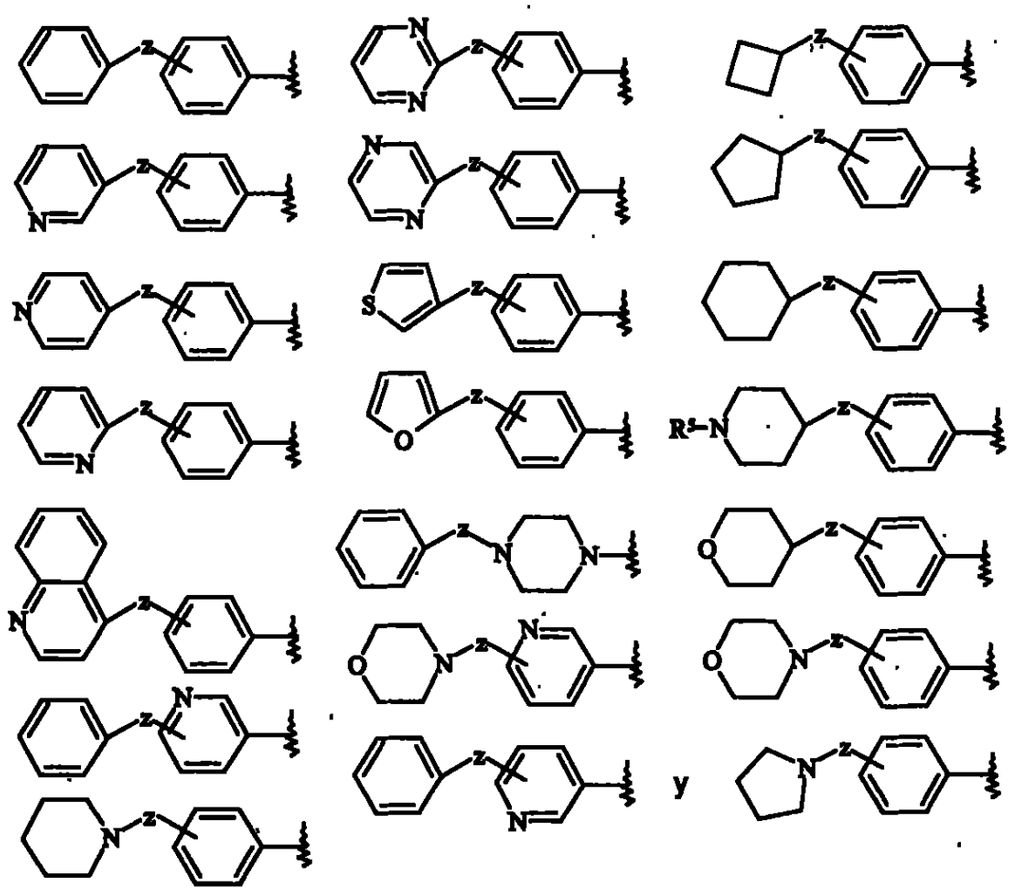
cada uno de Y^8, Y^9, Y^{10}, Y^{11}, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, e Y^{16} se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por:

arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, un grupo alifático, un grupo alifático ramificado y alquilo (C1-C10) sustituido; y n^1 are 2, 3, 4 ó 5.

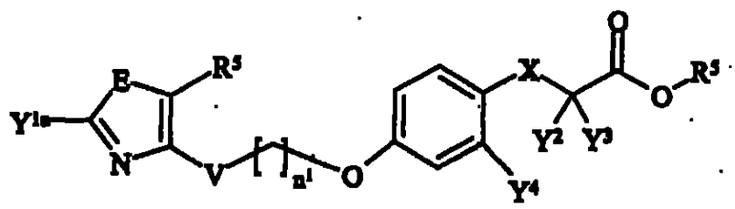
El sustituyente Y^1 del compuestó representado por la fórmula Ia incluye

 donde Y^{1a} y  son como se han definido anteriormente en la fórmula I, y el grupo sustituyente incluye los sustituyentes mencionados anteriormente y como se han definido en la realización.

El compuesto de la presente invención como se ha definido anteriormente, donde Y^{1a} se selecciona entre el grupo compuesto por: arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariloxi,

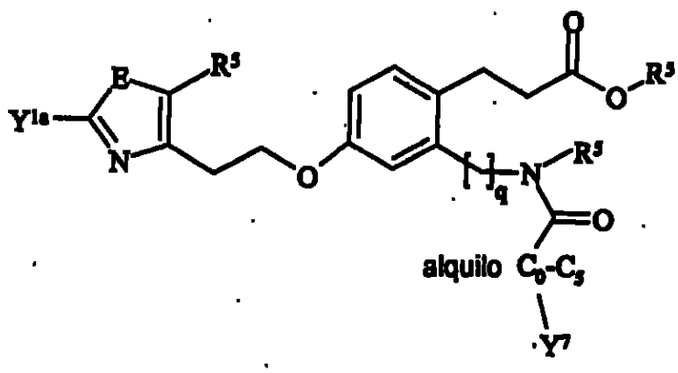


Una realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,



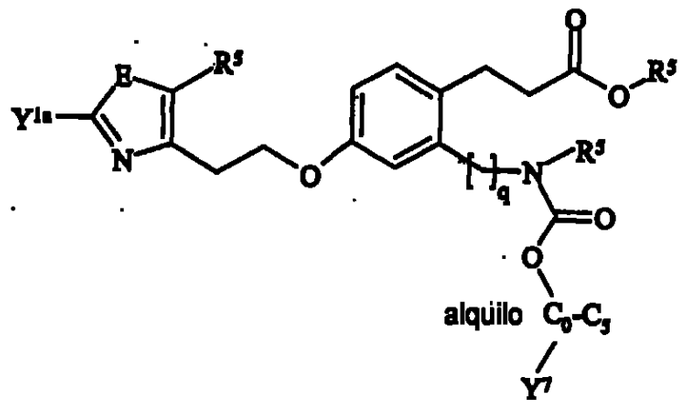
donde E es O o S.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,



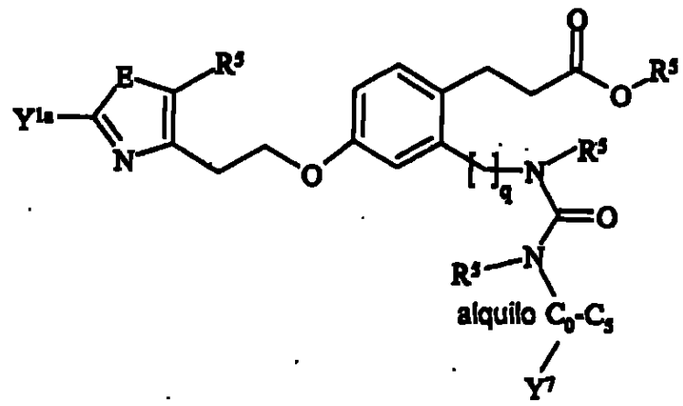
donde q es 1 ó 2; y cada R^5 es independientemente hidrógeno o metilo.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,



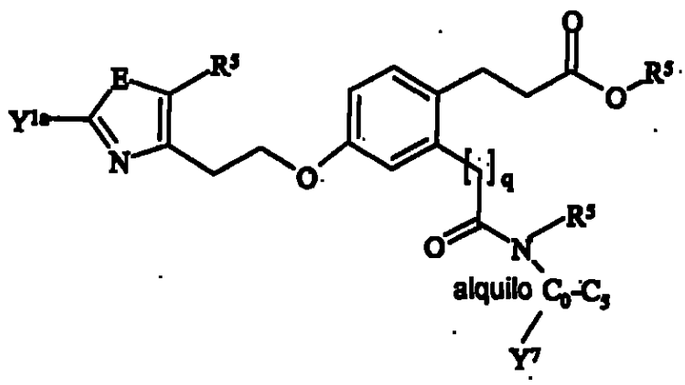
donde q es 1 ó 2; y cada R^5 es independientemente hidrógeno o metilo.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,



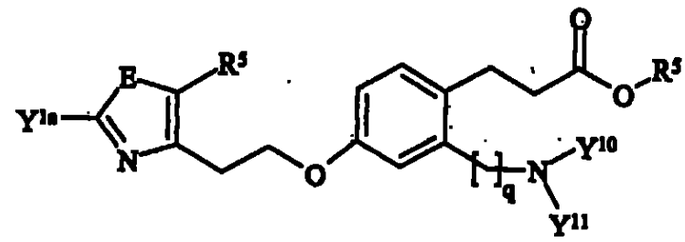
donde q es 1 ó 2; y cada R^5 es independientemente hidrógeno o metilo.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,



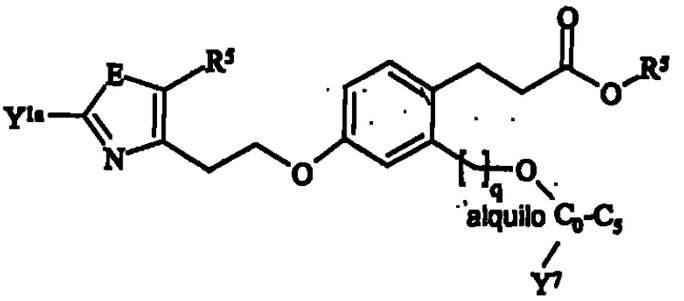
donde q es 0 ó 1; y cada R^5 es independientemente hidrógeno o metilo.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,



donde q es 1 ó 2; y cada R^5 es independientemente hidrógeno o metilo.

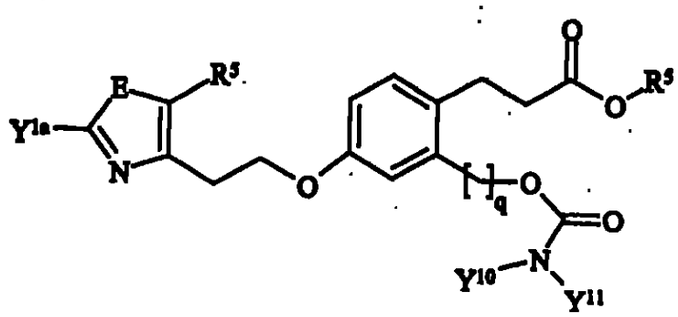
Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,



donde q es 1 ó 2; y cada R^5 es independientemente hidrógeno o metilo.

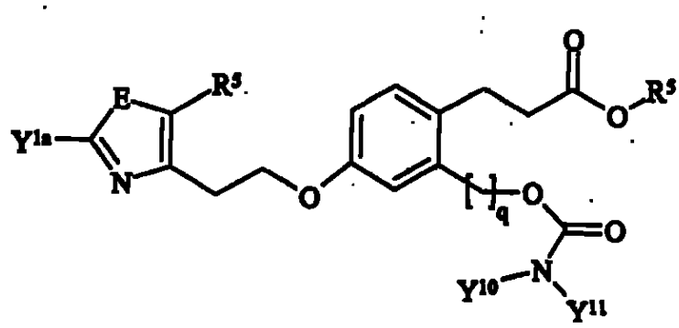
1133

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,



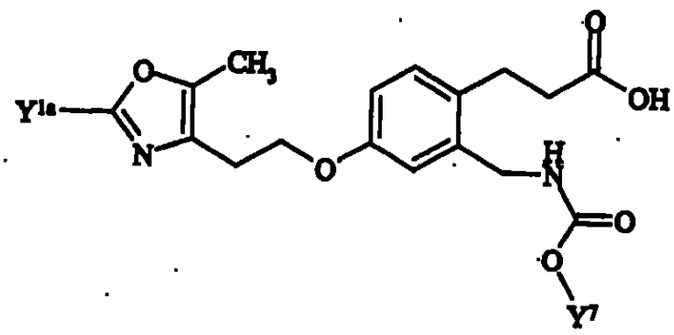
donde q es 1 ó 2; y cada R^5 es independientemente hidrógeno o metilo.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,

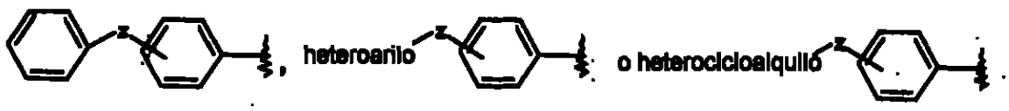


donde q es 1 ó 2; y cada R^5, Y^2 y Y^3 son independientemente hidrógeno o metilo.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,

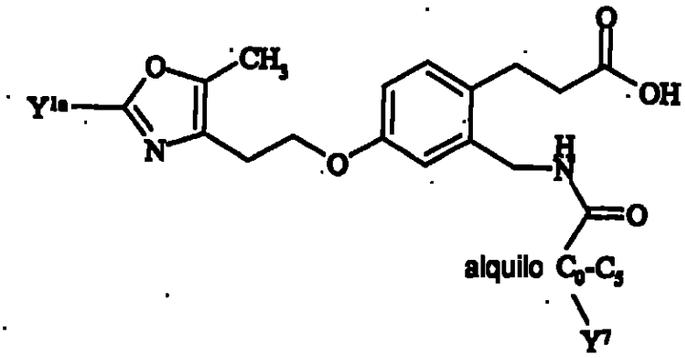


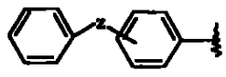
donde Y^{1a} es fenilo opcionalmente sustituido, naftilo,



y Z es un enlace, oxígeno, -NH-, -N(CH_3)-, -NHC(O)- o -C(O)NH-.

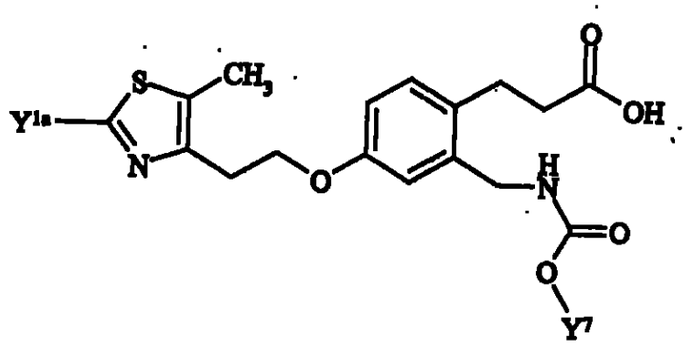
Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,



donde Y^{1a} es fenilo opcionalmente sustituido, naftilo o  y

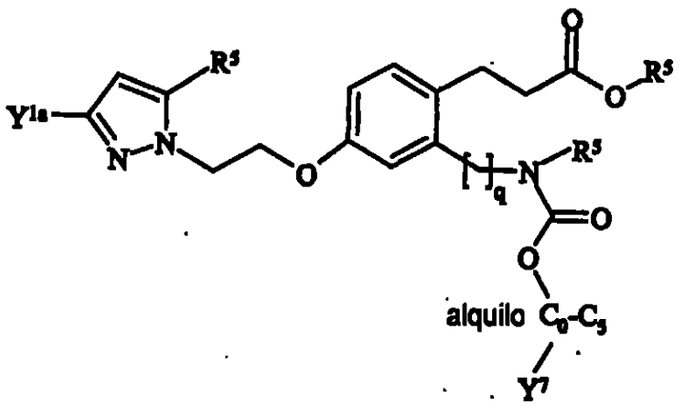
Z es un enlace, oxígeno, -NH-, -N(CH_3)-, -NHC(O)- o -C(O)NH-.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,



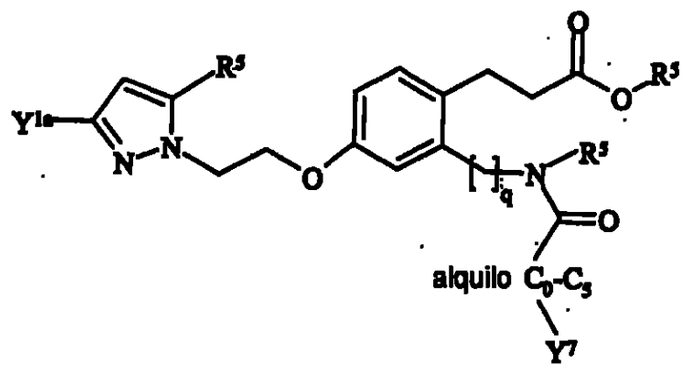
donde Y^{1a} es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, heterocicloalquilo, heteroaril-Z-heterocicloalquilo o heteroaril-Z-arilo.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,



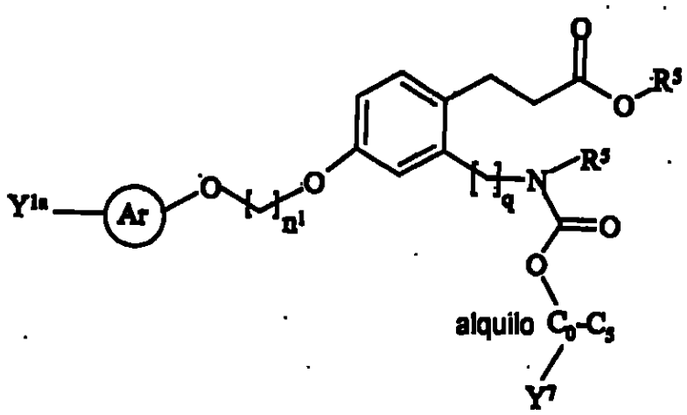
donde q es 1 ó 2; y cada R^5 es independientemente hidrógeno o metilo.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,



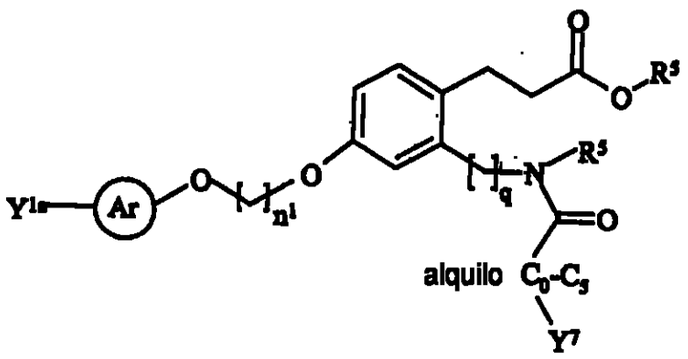
donde q es 1 ó 2; y cada R^5 es independientemente hidrógeno o metilo.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,



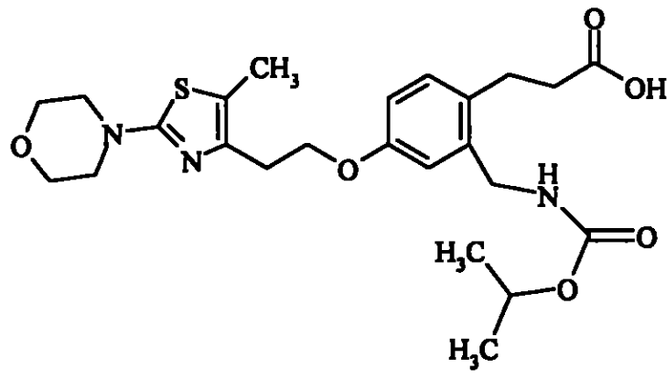
donde, Y^{1a} es hidrógeno, arilo, heteroarilo, o ariloxi; q es 1 ó 2; y n^1 es 2, 3, o 4.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,

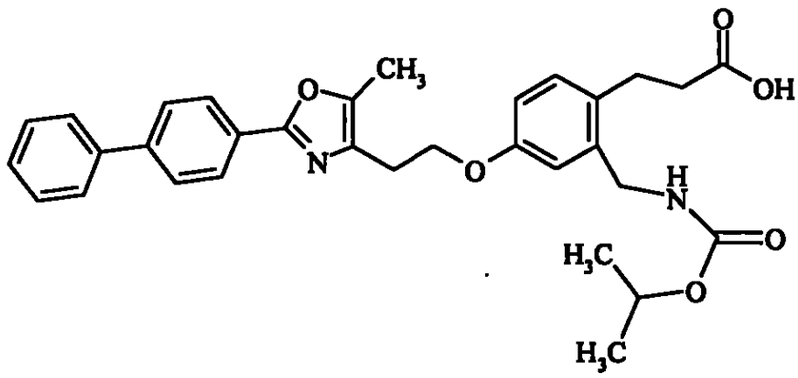


donde, Y^{1a} es hidrógeno, arilo, heteroarilo o ariloxi; q es 1 ó 2; y n^1 es 2, 3, o 4.

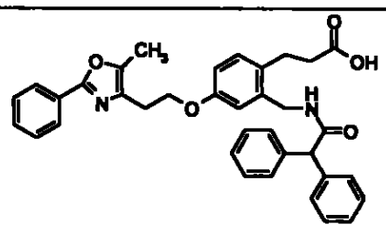
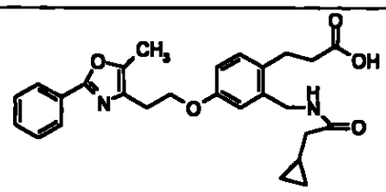
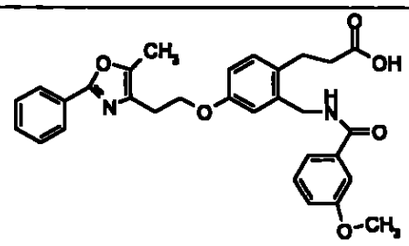
Un compuesto preferido es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,

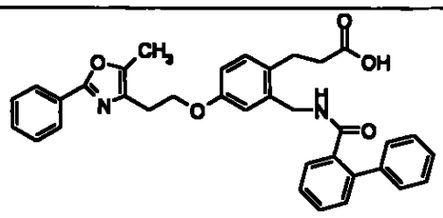
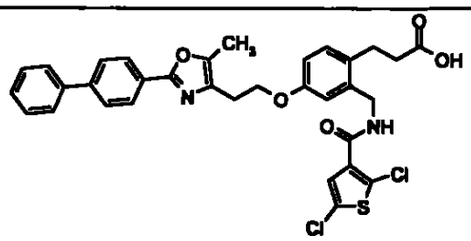
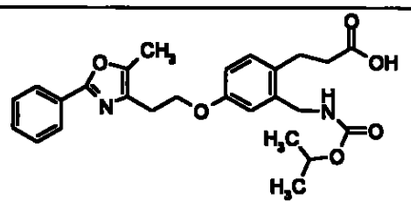
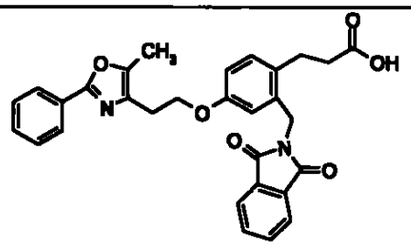
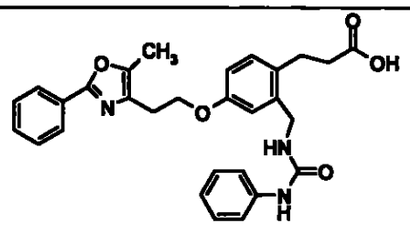


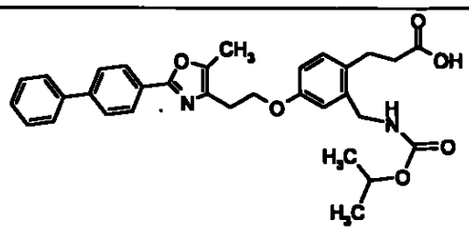
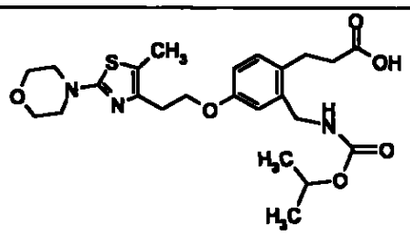
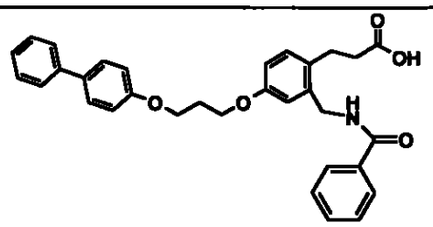
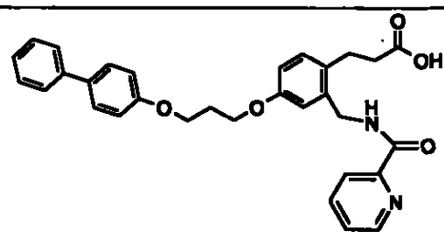
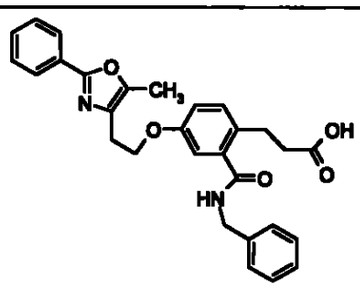
Un compuesto preferido es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,

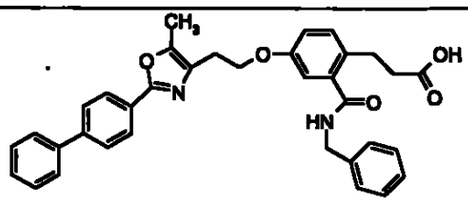
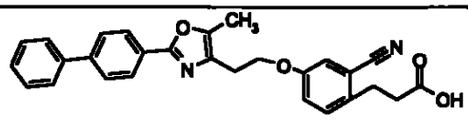
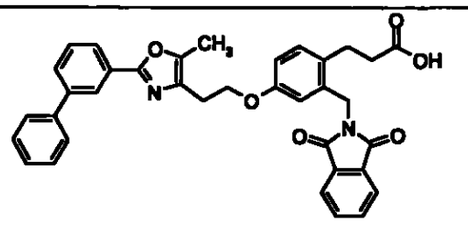
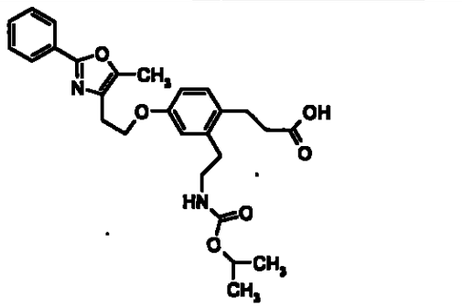
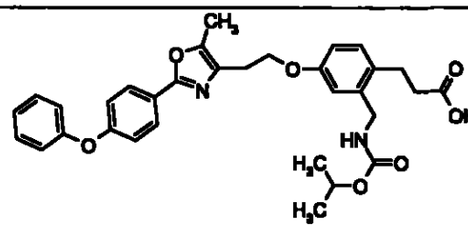


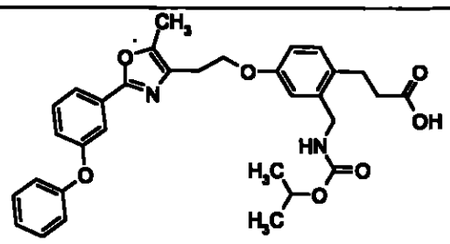
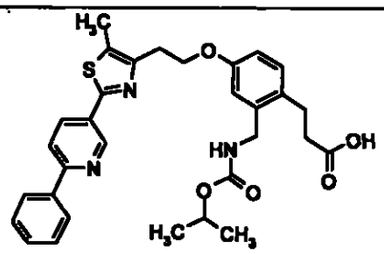
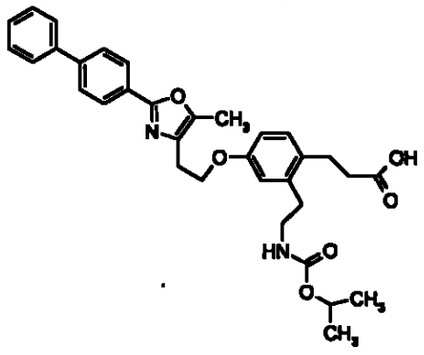
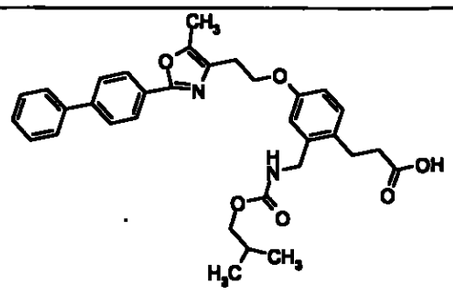
Los compuestos más preferidos de la invención son los presentados a continuación:

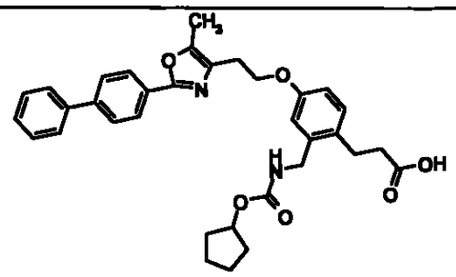
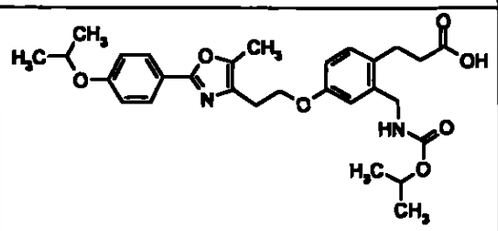
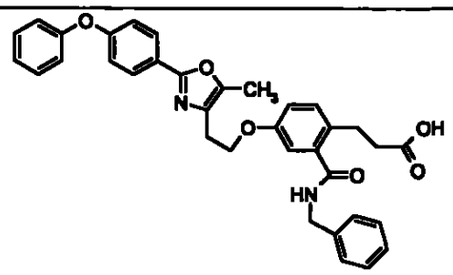
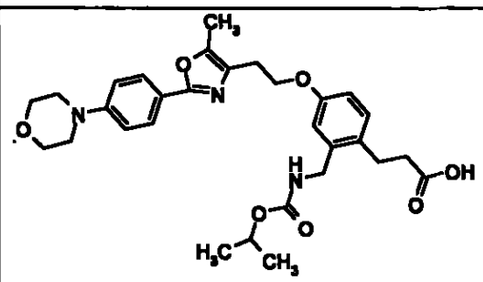
No.	Compuesto	nombre
1		ácido 3-{2-(difenilacetil-aminometil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico
2		Ácido 3-{2-[(2-ciclopropilacetilamino) metil]-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico
3		Ácido 3-{2-[(3-metoxibenzoilamino) metil]-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi] fenil} propiónico

No.	Compuesto	nombre
4		Ácido 3-{2-{[(bifenil-2-carbonil) amino]metil}-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico
5		Ácido 3-(4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-{[(2,5-diclorotiofeno-3-carbonil)amino]metil}fenil) propiónico
6		Ácido 3-{2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il) etoxi] fenil} propiónico
7		Ácido 3-{2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilmetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico
8		Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-[(3-fenilureido)metil] fenil} propiónico

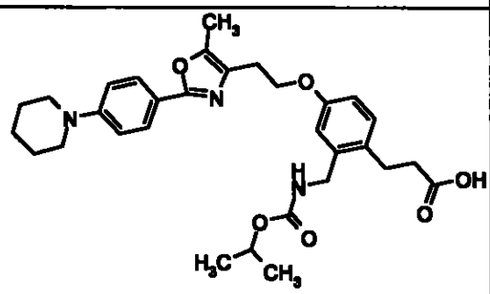
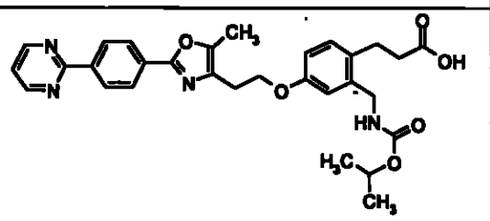
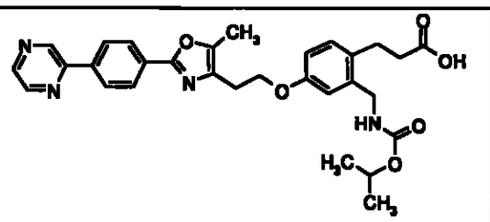
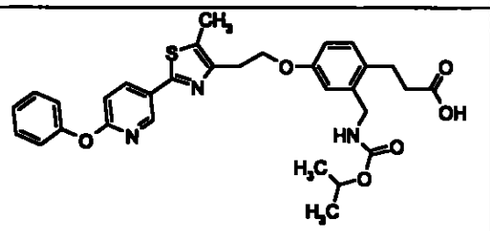
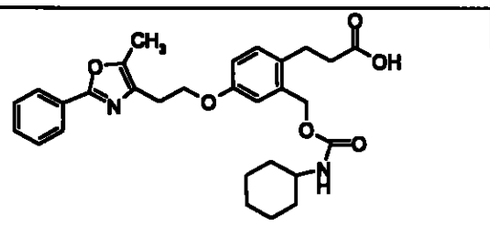
No.	Compuesto	nombre
9		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil] propiónico
10		Ácido 3-{2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il) etoxi]fenil} propiónico
11		Ácido 3-{2-(benzoilaminometil)-4-[3-(bifenil-4-iloxi)propoxi] fenil} propiónico
12		Ácido 3-(4-[3-(bifenil-4-iloxi) propoxi]-2-{[(piridina-2-carbonil)amino]metil}fenil) propiónico
13		Ácido 3-{2-bencilcarbamoil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il) etoxi]fenil} propiónico

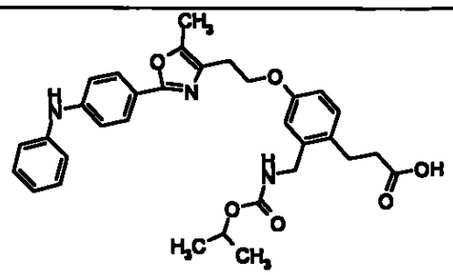
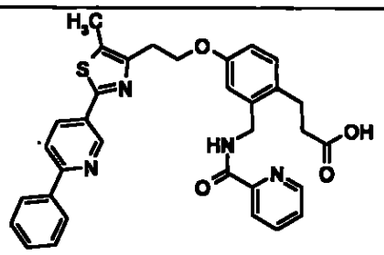
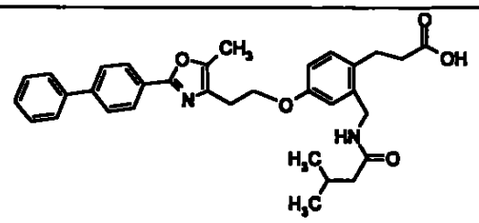
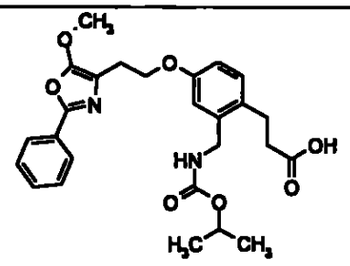
No.	Compuesto	nombre
14		Ácido 3-{2-bencilcarbamoil-4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico
15		Ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-cianofenil} propiónico
16		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilmetil)fenil] propiónico
17		Ácido 3-{2-(2-isopropoxicarbonil-aminoetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico
18		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(4-fenoxifenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico

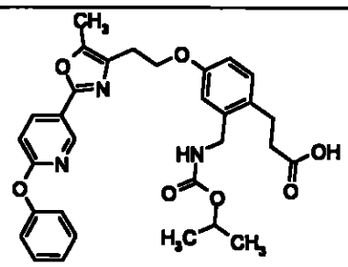
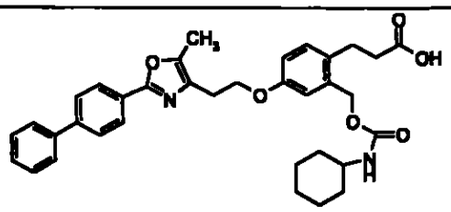
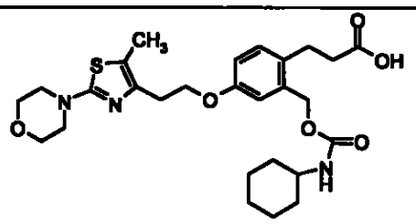
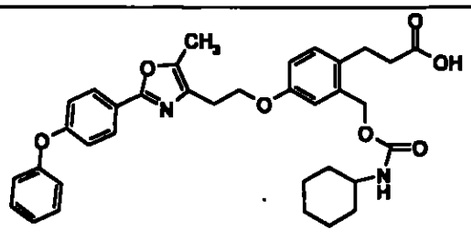
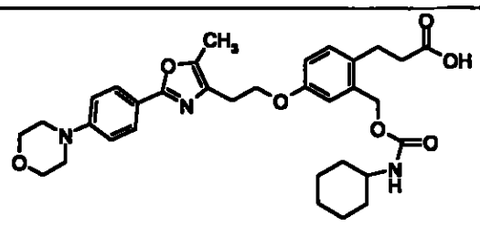
No.	Compuesto	nombre
19		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(3-fenoxifenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
20		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(6-fenilpiridin-3-il)tiazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
21		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2-isopropoxicarbonilaminoetil) fenil] propiónico
22		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(isobutoxicarbonilaminometil) fenil] propiónico

No.	Compuesto	nombre
23		Acido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(ciclopentiloxicarbonil-aminometil)fenil] propiónico
24		Acido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[2-(4-isopropoxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi} fenil) propiónico
25		Acido 3-(2-bencilcarbamoil-4-{2-[5-metil-2-(4-fenoxifenil) oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
26		Acido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(4-morfolin-4-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico

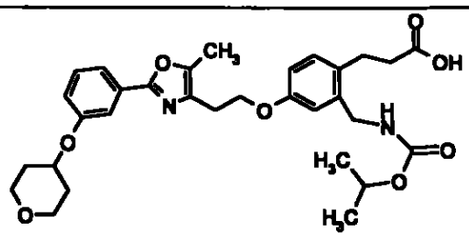
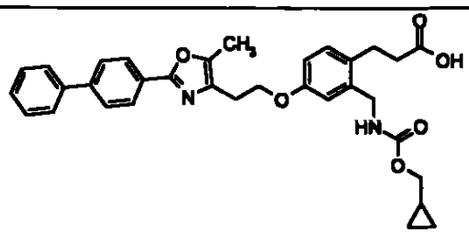
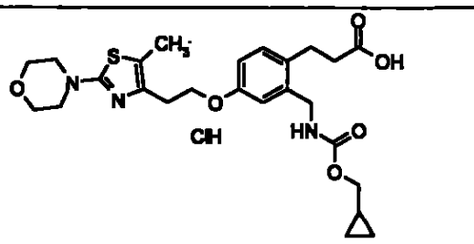
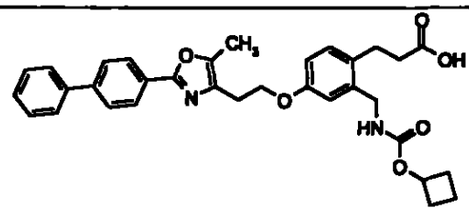
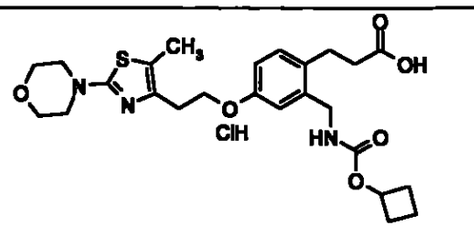
1144

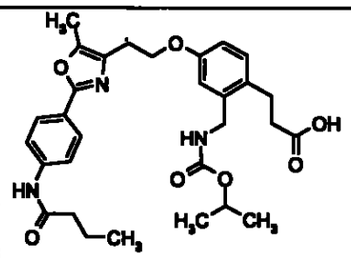
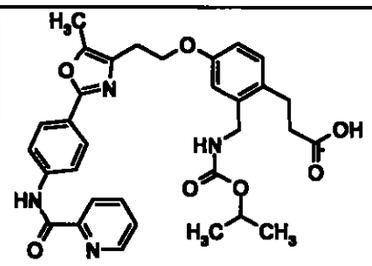
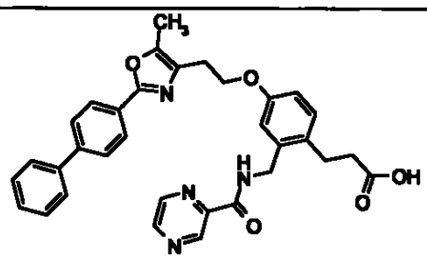
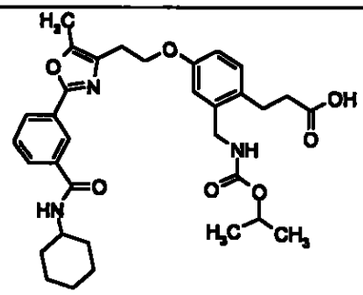
No.	Compuesto	nombre
27		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(4-piperidin-1-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
28		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(4-pirimidin-2-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
29		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(4-pirazin-2-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
30		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(6-fenoxipiridin-3-il)tiazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
31		Ácido 3-{2-ciclohexilcarbamoil-oximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico

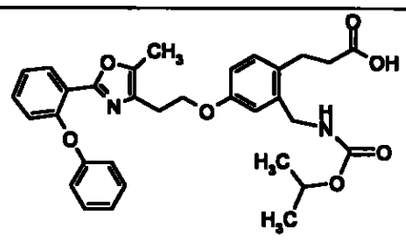
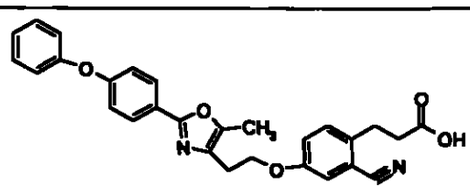
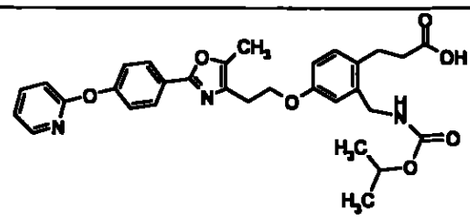
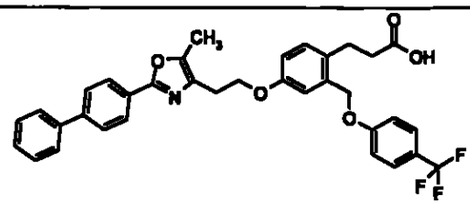
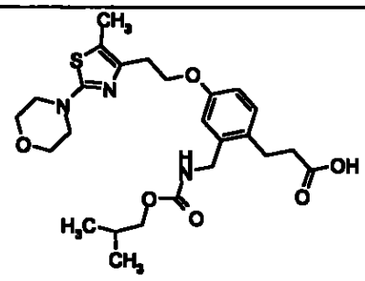
No.	Compuesto	nombre
32		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(4-fenilaminofenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
33	 CIH	Sal HCl del ácido 3-(4-{2-[5-metil-2-(6-fenilpiridin-3-il)tiazol-4-il]etoxi}-2-{[(piridina-2-carbonil)amino]metil}fenil) propiónico
34		Ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-[(3-metilbutirilamino) metil]fenil} propiónico
35		Ácido 3-{2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-[2-(5-metoxi-2-feniloxazol-4-il)etoxi] fenil} propiónico

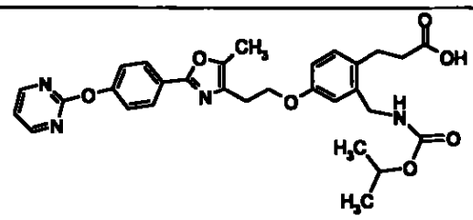
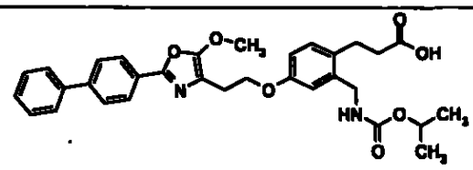
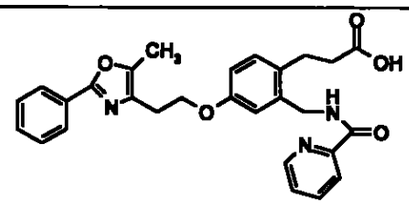
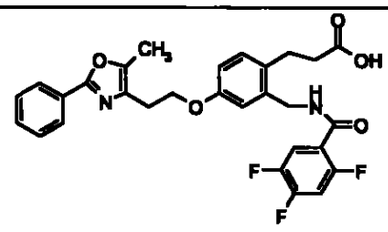
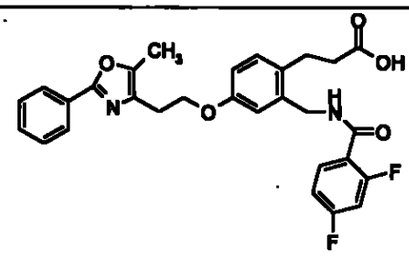
No.	Compuesto	nombre
36		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(6-fenoxipiridin-3-il)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
37		Ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-ciclohexilcarbamoiloxi-metilfenil} propiónico
38		Ácido 3-{2-ciclohexilcarbamoil-oximetil-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico
39		Ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoil-oximetil-4-{2-[5-metil-2-(4-fenoxifenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
40		Ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoil-oximetil-4-{2-[5-metil-2-(4-morfolin-4-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico

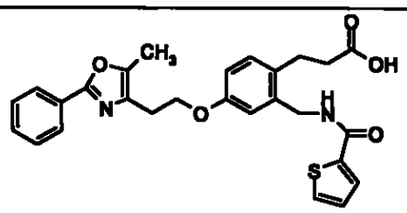
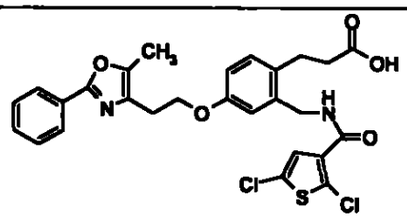
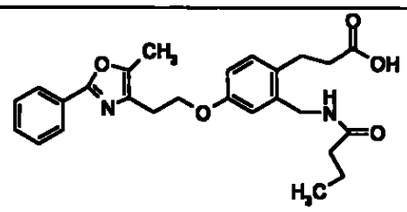
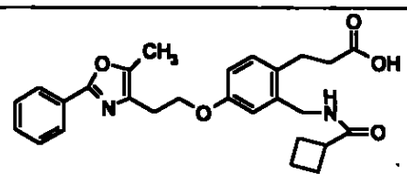
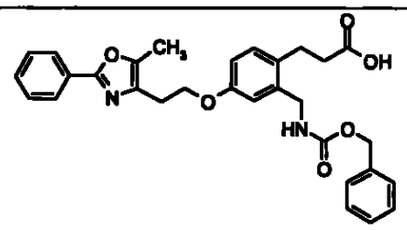
1147

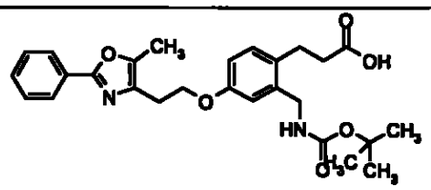
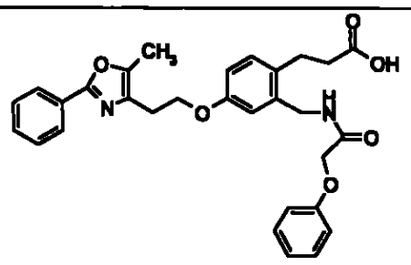
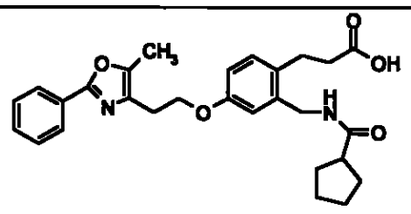
No.	Compuesto	nombre
41		Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-(2-{5-metil-2-[3-(tetrahidropiran-4-iloxi)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenil] propiónico
42		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(ciclopropilmetoxicarbonilamino metil)fenil] propiónico
43		Sal HCl del ácido 3-[2-(ciclopropilmetoxi-carbonilaminometil)-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico
44		Sal HCl del ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(ciclobutoxicarbonil-aminometil)fenil]propiónico
45		Sal HCl del ácido 3-[2-(ciclobutoxicarbonil-aminometil)-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il) etoxi]fenil} propiónico

No.	Compuesto	nombre
46		Ácido 3-[4-{2-[2-(4-butirilaminofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)-fenil] propiónico
47		Ácido 3-{2-(Isopropoxicarbonil-amino-metil)-4-[2-(5-metil-2-{4-[(piridina-2-carbonil)-amino]-fenil}-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico
48		Ácido 3-(4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-{[(pirazina-2-carbonil) amino]metil}fenil) propiónico
49		Ácido 3-[4-{2-[2-(3-ciclohexilcarbamoilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)-fenil] propiónico

No.	Compuesto	nombre
50		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(2-fenoxifenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
51		Ácido 3-(2-ciano-4-{2-[5-metil-2-(4-fenoxi-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil) propiónico
52		Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(piridin-2-iloxi)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenil] propiónico
53		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(4-trifluorometilfenoximetil) fenil] propiónico
54		Ácido 3-{2-(isobutoxicarbonil-aminometil)-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico

No.	Compuesto	nombre
55		Acido 3-[2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(pirimidin-2-iloxi) fenil] oxazol-4-il}etoxi)fenil] propiónico
56		Acido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metoxioxazol-4-il)etoxi]-2-(isopropoxicarbonilaminometil)-fenil] propiónico
57		Acido 3-(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-{[(piridina-2-carbonil)-amino]-metil}-fenil)-propiónico
58		Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[(2,4,5-trifluoro-benzoilamino)-metil]-fenil}-propiónico
59		Acido 3-{2-[(2,4-difluoro-benzoilamino)-metil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

No.	Compuesto	nombre
60		ácido 3-(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-{[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil}-fenil)-propiónico
61		Ácido 3-(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-{[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil}-fenil)-propiónico
62		Ácido 3-{2-(butirilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico
63		Ácido 3-{2-[(ciclobutanocarbonil-amino)-metil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico
64		Ácido 3-{2-(benciloxicarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

No.	Compuesto	nombre
65		Ácido 3-{2-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico
66		Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[(2-fenoxi-acetilamino)-metil]-fenil}-propiónico
67		Ácido 3-{2-[(ciclopentanocarbonil-amino)-metil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

La presente invención también engloba un procedimiento para modular un receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR), que comprende la etapa de poner en contacto el receptor con al menos un compuesto de la presente invención o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. El receptor activado por el proliferador de peroxisomas es un receptor alfa o un receptor gamma.

La presente invención también engloba un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad o afección mediada por el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas, que comprende la etapa de administrar un

compuesto de Fórmula I o de Fórmula Ia.

La presente invención también engloba un procedimiento para disminuir la glucosa en sangre que comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o de fórmula Ia.

La presente invención también engloba una procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad o afección seleccionada entre el grupo compuesto por hiperglucemia, dislipidemia, diabetes de tipo II, diabetes de tipo I, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, insuficiencia cardíaca, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensión, obesidad, bulimia, anorexia nerviosa, enfermedad cardiovascular y otras enfermedades donde la resistencia a la insulina es un componente, que comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o de fórmula Ia.

La presente invención también engloba un procedimiento para tratar o prevenir la diabetes mellitus en un mamífero, que comprende la etapa de administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I o de fórmula Ia.

La presente invención también engloba un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad cardiovascular en un mamífero, que comprende la etapa de administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I o de fórmula Ia, o una sal, solvato hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también engloba un procedimiento para tratar o prevenir el síndrome X en un mamífero, que comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto

de fórmula I o de fórmula Ia, o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

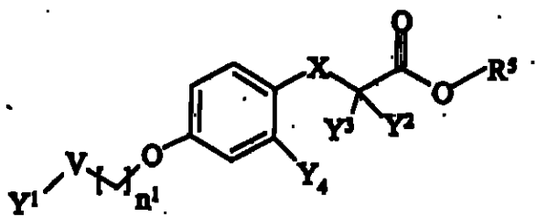
La presente invención también engloba un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad o afección seleccionada entre el grupo compuesto por hiperglucemia, dislipidemia, diabetes de tipo II, diabetes de tipo I, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a insulina, insuficiencia cardíaca, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensión, obesidad, bulimia, anorexia nerviosa, enfermedad cardiovascular y otras enfermedades donde la resistencia a la insulina es un componente, que comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o Ia y una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico seleccionado entre el grupo compuesto por sensibilizadores de insulina, sulfonilureas, biguanidas, tiazolidinodionas, inhibidores de α-glucosidasa, secretagogos de insulina, insulina, agentes antihiperlipidémicos, agentes que aumentan el HDL en plasma, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, estatinas, inhibidores de acril CoA:colesterol aciltransferasa, compuestos antiobesidad, agentes antihipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas y aspirina.

La presente invención también engloba el uso de un compuesto de fórmula I o de fórmula Ia y una sal, solvato, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección modulada por un PPAR.

Una realización de la presente invención también incluye los compuestos que tienen una fórmula estructural II a IX como se muestra más adelante. Estos compuestos están dentro del alcance del compuesto representado por una Fórmula estructural Ia. El sustituyente Y^1 de estos compuestos incluye

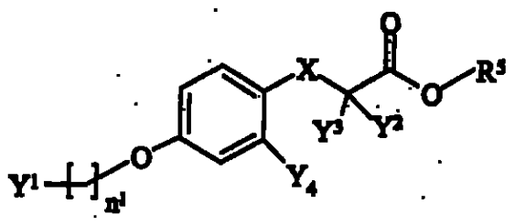


, donde Y^{1a} y  se definen anteriormente en la fórmula I, y los grupos sustituidos incluyen sustituyentes mencionados anteriormente y definidos en la realización en este documento.



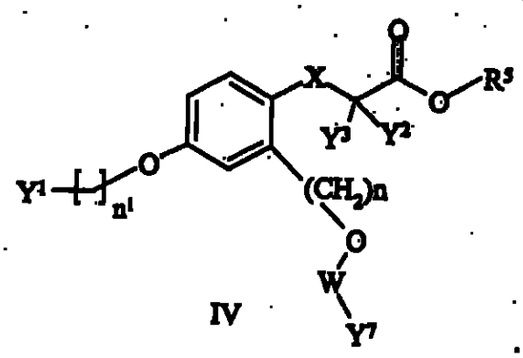
II

;



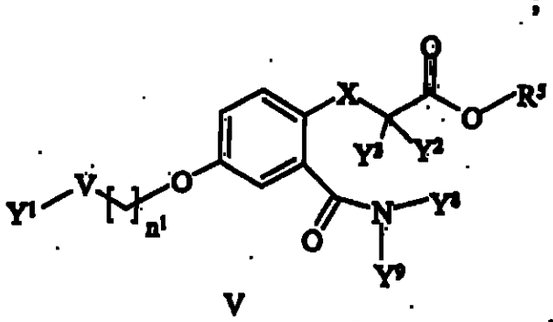
III

;



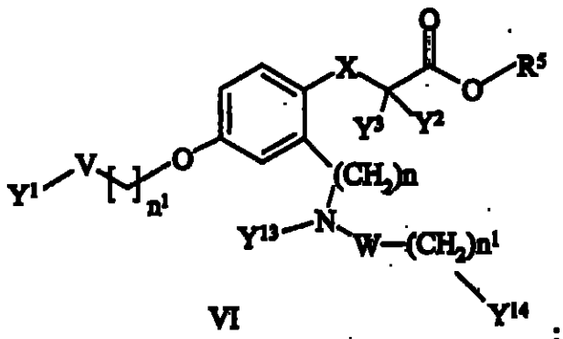
IV

;

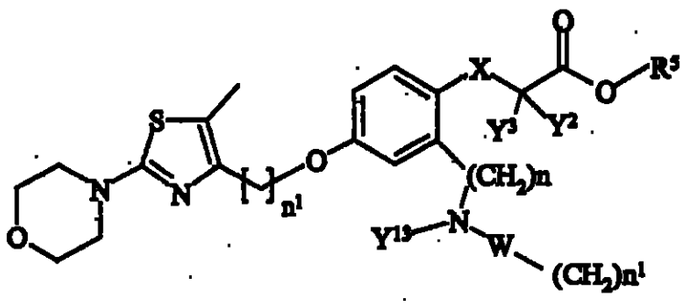


V

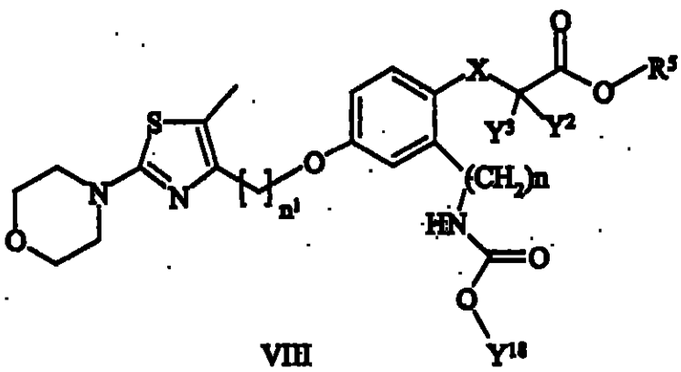
;



VI ;

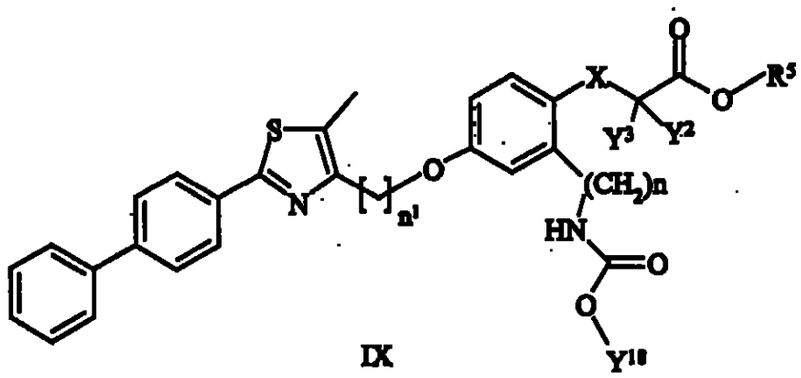


VII ;



VIII

donde Y^{18} es alquilo (C_1-C_6) de cadena lineal o ramificada; y



IX

donde Y^{18} es alquilo (C_1-C_6) de cadena lineal o ramificada.

Los términos usados para describir la presente invención tienen los siguientes significados.

Como se usa en este documento, el término "alifático" o "grupo alifático" es un grupo no aromático, que está compuesto únicamente por carbono e hidrógeno y puede contener opcionalmente una o más unidades de saturación, por ejemplo, dobles y/o triples enlaces (en este documento también denominado "alquenilo" y "alquinilo"). Un alifático o grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificado (en este documento, también denominado "alquilo") o cíclico (en este documento también denominado "cicloalquilo"). Cuando es de cadena lineal o ramificado, el grupo alifático contiene típicamente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 átomos de carbono, más típicamente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 átomos de carbono. Cuando es cíclico, un alifático contiene típicamente entre aproximadamente 3 y aproximadamente 10 átomos de carbono, más típicamente entre aproximadamente 3 y aproximadamente 7 átomos de carbono. Los alifáticos son preferiblemente grupos alquilo C_1-C_{10} de cadena lineal o ramificada (es decir, grupos alifáticos completamente saturados), más

preferiblemente, grupos alquilo C_1-C_8 de cadena lineal o ramificados. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo y terc-butilo. Otros ejemplos adicionales incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclohexililo y similares.

El término "alquilo", a menos que se indique otra cosa, se refiere a los grupos alquilo de un número designado de átomos de carbono de una configuración saturada lineal o ramificada. Los ejemplos de "alquilo" incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo, pentilo, hexilo, isopentilo y similares. Alquilo, como se ha definido anteriormente, puede estar opcionalmente sustituido con un número designado de sustituyentes como se indica en la realización indicada anteriormente.

El término "alquenilo" significa una cadena de hidrocarburo de un número específico de átomos de carbonos de configuración lineal o ramificada y que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, que puede estar en cualquier punto de la cadena, tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, vinilo, alquilo, 2-butenilo y similares. Alquenilo, como se ha definido anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con un número designado de sustituyentes según se establece en la realización indicada anteriormente.

El término "alquinilo" significa una cadena de hidrocarburo de un número específico de átomos de carbono de configuración lineal o ramificada y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, que puede estar en cualquier punto de la cadena. Es un ejemplo de alquinilo acetileno. Alquinilo, como se ha definido anteriormente, puede estar opcionalmente sustituido con un número

designado de sustituyentes como se establece en la realización indicada anteriormente.

El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado que contiene uno o más anillos de 3 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, y similares. Cicloalquilo, como se ha definido anteriormente, también incluye un triciclo, tal como adamantilo. Cicloalquilo, como se ha definido anteriormente, puede estar sustituido opcionalmente con un número designado de sustituyentes como se establece en la realización indicada anteriormente.

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

El término "haloalquilo" es un grupo alquilo C_1-C_6, que está sustituido con uno o más átomos halo seleccionados entre F, Br, Cl y I. Un ejemplo de un grupo haloalquilo es trifluorometilo.

El término "alcoxi" representa un grupo alquilo de un número indicado de átomos de carbono unidos mediante un puente de oxígeno, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi, pentoxi y similares. Alcoxi, como se ha definido anteriormente, puede estar opcionalmente sustituido con un número designado de sustituyentes como se establece en la realización indicada anteriormente.

El término "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo C_1-C_6 unido mediante un puente de oxígeno, tal como OCF_3. El "haloalquiloxi", como se ha definido anteriormente, puede estar opcionalmente sustituido con un número designado de sustituyentes, como se establece en la realización indicada anteriormente.

El término "arilo" incluye sistemas de anillos aromáticos carbocíclicos (por ejemplo, fenilo), sistemas de anillos aromáticos policíclicos condensados (por ejemplo, naftilo y antracenilo) y sistemas de anillos aromáticos condensados a sistemas de anillos no aromáticos carbocíclicos (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo). "Arilo", como se ha definido anteriormente, puede estar opcionalmente sustituido con un número designado de sustituyentes como se establece en la realización indicada anteriormente.

El término grupo "heteroarilo", como se usa en este documento, es un sistema de anillo aromático que tiene al menos un heteroátomo tal como nitrógeno, azufre u oxígeno, e incluye anillos aromáticos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos de 5 a 14 átomos de carbono que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N o S. El "heteroarilo", como se ha definido anteriormente, puede estar opcionalmente sustituido con un número designado de sustituyentes como se establece en la realización indicada anteriormente. Son ejemplos de heteroarilo, pero sin limitación, furanilo, tienilo (en este documento también denominado "tiofenilo"), tiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, pirazinilo, piridilo, pirimidilo, pirimidinilo y purinilo, cinolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, quinolina, isoxazolilo, isoquinolina y similares.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo no aromático que contiene uno o más átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre e incluye un anillo no aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 14 átomos de carbono que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N o S. El "heterocicloalquilo", como se ha definido anteriormente, puede estar opcionalmente sustituido con un número designado de sustituyentes, según se

establece en la realización indicada anteriormente. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina y tiomorfolina. El grupo heterocicloalquilo preferido es morfolina.

Un grupo aril-alquilo C_1-C_4, como se usa en este documento, es un sustituyente arilo que está unido a un compuesto mediante un grupo alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono.

Un grupo heteroaril-alquilo C_1-C_4, como se usa en este documento, es un sustituyente heteroarilo que está unido a un compuesto mediante un grupo alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono.

Un grupo cicloalquil-alquilo C_1-C_4, como se usa en este documento, es un sustituyente cicloalquilo que está unido a un compuesto mediante un grupo alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono.

Un grupo aminoalquilo es un grupo alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono, que está sustituido con al menos una amina representada por $NR^{12}R^{12}$, donde cada R^{12} es independientemente un alquilo C_1-C_6 o los dos R^{12} tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de cinco o seis miembros.

A menos que se indique otra cosa, los sustituyentes para alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo también incluyen halo, carboxilo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, nitro, ciano, CHO, hidroxilo, ácido C_1-C_6 alcanoico y $-C(O)NR^{13}R^{13}$ donde cada R^{13} es independientemente hidrógeno o un alquilo C_1-C_6.

Los sustituyentes para tiofen-2,5-diilo y fenileno incluyen H, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4 y haloalcoxi C_1-C_4.

La expresión "ingrediente activo" significa los compuestos descritos

genéricamente por la fórmula I así como las sales, solvatos y profármacos de tales compuestos.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa que el vehículo, diluyentes, excipientes y sal deben ser compatibles con los demás ingredientes de la composición, y no perjudiciales para el receptor de los mismos. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan por procedimientos conocidos en la técnica usando ingredientes bien conocidos y fácilmente adquiribles.

"Prevenir" se refiere a reducir la probabilidad de que el receptor incurra o desarrolle cualquiera de las afecciones patológicas descritas en este documento.

"Tratar" se refiere a mediar una enfermedad o afección, y a prevenir o mitigar su progresión adicional o reducir los síntomas asociados con la enfermedad o afección.

"Cantidad farmacéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la presente invención, o de su sal, hidrato o profármaco del mismo que producirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o mamífero. Tal cantidad puede administrarse profilácticamente a un paciente que se cree que es susceptible de desarrollar una enfermedad o afección. Tal cantidad, cuando se administra profilácticamente a un paciente, también puede ser eficaz para prevenir o aliviar la gravedad de la afección mediada. Se pretende que tal cantidad incluya una cantidad, que es suficiente para modular un receptor PPAR tal como un receptor PPARα o PPARγ para mediar una enfermedad o afección. Las afecciones mediadas por receptores PPARα o PPARγ incluyen, por ejemplo, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular,

Síndrome X, obesidad y enfermedad gastrointestinal. Otras afecciones asociadas con la modulación de un receptor PPAR incluyen afecciones relacionadas con la inflamación que incluyen, por ejemplo, IBD (enfermedad inflamatoria del intestino), artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Crohn y lesión por isquemia-reperfusión (apoplejía e infarto de miocardio).

Un "mamífero" es un animal individual que es un miembro de la clase taxonómica Mammalia. La clase Mammalia incluye seres humanos, monos, chimpancés, gorilas, vacas, cerdos, caballos, ovejas, perros, gatos, ratones, ratas y similares.

Se prefiere más la administración a un ser humano. Un ser humano al que se le administran los compuestos y composiciones de la presente invención tiene una enfermedad o afección en la que los niveles de glucosa en sangre no se controlan de forma adecuada sin intervención médica, pero en la que está presente insulina endógena en la sangre del ser humano. La diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM) es una enfermedad o afección crónica caracterizada por la presencia de insulina en la sangre, incluso en niveles por encima de lo normal, pero con resistencia o falta de sensibilidad a la acción de la insulina en los tejidos.

Los especialistas en la técnica reconocerán que en los compuestos de Fórmula I y de Fórmula Ia existen estereocentros. Por consiguiente, la presente invención incluye todos los estereoisómeros posibles e isómeros geométricos de fórmula I incluyendo compuestos racémicos y los isómeros ópticamente activos.

Los compuestos de Fórmula I y de Fórmula Ia contienen uno o más

centros quirales y existen en diferentes formas ópticamente activas. Cuando los compuestos de fórmula I contiene un centro quiral, los compuestos existen en dos formas enantioméricas y la presente invención incluye tanto los enantiómeros como mezclas de enantiómeros, tales como mezclas racémicas. La resolución del producto final, un intermedio o un material de partida puede efectuarse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas que pueden separarse por cristalización; la formación de derivados o complejos diastereoisoméricos que pueden separarse por cristalización y cromatografía de gas líquido o líquida; la reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero tal como esterificación enzimática; y cromatografía de gas líquido o líquida en un medio quiral tal como un soporte quiral, por ejemplo sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Véase también *Sterochemistry of Carbon Compounds* de E.L. (Mcgraw Hill, 1962) y *Tables of Resolving Agents* de S. H. Wilen. Se apreciará que cuando el enantiómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere una etapa adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Como alternativa, pueden sintetizarse enantiómeros específicos por síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o convirtiendo un enantiómero en el otro por transformación asimétrica. En una realización más preferida, los compuestos de la presente invención son enantiómeros S.

Cuando un compuesto de Fórmula I o de Fórmula Ia tiene más de un sustituyente quiral, puede existir en formas diastereoisoméricas. Los pares

diastereoisoméricos pueden separarse por métodos conocidos para los especialistas en la técnica, por ejemplo cromatografía o cristalización, y los enantiómeros individuales de cada par pueden separarse como se ha descrito anteriormente. La presente invención incluye cada diastereoisómero de los compuestos de fórmula I y mezclas de los mismos.

Ciertos compuestos de fórmula I o Ia pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que pueden separarse. La asimetría torsional debida a la rotación restringida alrededor de un enlace sencillo asimétrico, por ejemplo debido al impedimento estérico o a la tensión del anillo, puede permitir la separación de diferentes confórmeros. La presente invención incluye cada isómero conformacional de compuestos de fórmula I y Ia y mezclas de los mismos.

Ciertos compuestos de fórmula I o Ia pueden existir en forma bipolar, y la presente invención incluye cada forma bipolar de compuestos de fórmula I o Ia y mezclas de los mismos.

Ciertos compuestos de fórmula I o Ia y sus sales pueden existir en más de una forma de cristal. Los polimorfos de compuestos de fórmula I forman parte de la presente invención y pueden prepararse por cristalización de un compuesto de fórmula I o Ia en diferentes condiciones, tales como usando diferentes disolventes o diferentes mezclas de disolventes para la recristalización; cristalización a diferentes temperaturas; y diversos modos de refrigeración que varían de refrigeración muy rápida a muy lenta durante la cristalización. Los polimorfos también pueden obtenerse calentando o fundiendo un compuesto de Fórmula I o de Fórmula Ia seguido de una refrigeración gradual o rápida. La presencia de polimorfos puede determinarse

por espectroscopía de RMN de sonda sólida, espectroscopía IR, calorimetría de exploración diferencial, difracción de rayos X en polvo u otras técnicas disponibles.

Ciertos compuestos de fórmula I o Ia y sus sales pueden existir en más de una forma de cristal, y la presente invención incluye cada forma de cristal y mezclas de las mismas.

Ciertos compuestos de fórmula I o Ia y sus sales también pueden existir en forma de solvatos, por ejemplo hidratos, y la presente invención incluye cada solvato y mezclas de los mismos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de los compuestos de fórmula I o Ia que son sustancialmente no tóxicas para mamíferos. Las sales farmacéuticamente aceptables típicas incluyen las sales preparadas por la reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral, orgánico, una base orgánica o una base inorgánica. Tales sales se conocen como sales de adición de bases, respectivamente. Debe reconocerse que el contraión particular que forma parte de cualquier sal de la presente invención no es de naturaleza crítica mientras que la sal en su conjunto sea farmacéuticamente aceptable y el contraión no contribuya a cualidades indeseadas de la sal en su conjunto.

En virtud de su resto ácido, un compuesto de fórmula I o Ia forma sales con bases farmacéuticamente aceptables. Algunos ejemplos de sales de adición de bases incluyen sales metálicas tales como aluminio; sales de metales alcalinos tales como litio, sodio o potasio; y sales de metales alcalinotérreos tales como calcio, magnesio, amonio, o sales de amonio sustituido. Los ejemplos de sales de amonio sustituido incluyen, por ejemplo,

las formadas con alquilaminas inferiores tales como trimetilamina y trietilamina; hidroxialquilaminas tales como 2-hidroxietilamina, bis-(2-hidroxietil)-amina o tri-(2-hidroxietil)-amina; cicloalquilaminas tales como bicyclohexilamina o dibencilpiperidina, N-bencil-β-fenetilamina, deshidroabietilamina, N,N'-bisdeshidro-abietilamina, glicamina, N-piperazina metilglucamina; bases de tipo piridina tales como piridina, colidina, quinina o quinolina; y sales de aminoácidos básicos tales como lisina y arginina.

Los ejemplos de bases inorgánicas incluyen, sin limitación, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, hidróxido cálcico, carbonato cálcico, y similares.

Los compuestos de fórmula I o Ia, que están sustituidos con un grupo básico, pueden existir como sales con ácidos farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye tales sales. Los ejemplos de tales sales incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos [por ejemplo, (+)-tartratos, (-)-tartratos o mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas], succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos tales como ácido glutámico. Estas sales pueden prepararse por procedimientos conocidos para los especialistas en la técnica.

Ciertos compuestos de fórmula I o Ia y sus sales también pueden existir en forma de solvatos, por ejemplo hidratos, y la presente invención incluye cada solvato y mezclas de los mismos.

Los compuestos de la presente invención, que se unen y activan los PPAR, reducen los niveles de uno o más de los siguientes: glucosa, insulina, triglicéridos, ácidos grasos y/o colesterol y, por lo tanto, son útiles para el tratamiento y/o la prevención de hiperglucemia, dislipidemia y, en particular, de

la diabetes de tipo II, así como de otras enfermedades que incluyen el síndrome X, diabetes de tipo I, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, insuficiencia cardíaca, coagulopatía, hipertensión y enfermedades cardiovasculares, especialmente arteriosclerosis. Además, se indica que estos compuestos son útiles para la regulación del apetito y de la ingesta alimentaria en sujetos que padecen trastornos tales como obesidad, bulimia y anorexia nerviosa.

Los compuestos y composiciones de la presente invención también son útiles para tratar trastornos agudos o transitorios en la sensibilidad a la insulina, que a veces tiene lugar tras una intervención quirúrgica, traumatismo, infarto de miocardio y similares. Los compuestos y composiciones de la presente invención también son útiles para disminuir los niveles de triglicéridos en suero. Un nivel elevado de triglicéridos, ya sea por predisposición genética o por una dieta alta en grasas, es un factor de riesgo para el desarrollo de una enfermedad cardíaca, apoplejía y trastornos o enfermedades del sistema circulatorio. El médico especialista en la técnica sabrá como identificar a seres humanos que puedan beneficiarse de la administración de los compuestos y composiciones de la presente invención.

Además la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de la hiperglucemia en un ser humano o mamífero no humano, que comprende administrar una cantidad eficaz no tóxica de un compuesto de fórmula I o una forma tautomérica del mismo y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano o mamífero no humano hiperglucémico que lo necesita.

Los compuestos de la presente invención son útiles como sustancias terapéuticas en la prevención o tratamiento del síndrome X, diabetes mellitus y trastornos y enfermedades endocrinos y cardiovasculares relacionados en seres humanos o animales no humanos.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I como se ha descrito anteriormente para la fabricación de un medicamento para tratar una afección mediada por PPARα o PPARγ, por separado o en combinación.

Puede usarse una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento útil para tratar el síndrome X, la diabetes, para tratar la obesidad, disminuir los niveles de triglicéridos, aumentar el nivel en plasma de lipoproteínas de alta densidad, y para tratar, prevenir o reducir el riesgo de desarrollar arteriosclerosis, y para prevenir o reducir el riesgo de tener una primera o posterior enfermedad aterosclerótica en mamíferos, particularmente en seres humanos. En general, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I de la presente invención reduce típicamente los niveles de glucosa en suero, más específicamente la HbA1c, de un paciente en aproximadamente un 0,7% o más; reduce típicamente los niveles de triglicéridos en suero de un paciente en aproximadamente un 20% o más; y aumenta los niveles de HDL en suero en un paciente. Preferiblemente, los niveles de HDL pueden aumentarse en aproximadamente un 30% o más.

Adicionalmente, pueden usarse conjuntamente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes activos seleccionados entre agentes antihiperlipidémicos, agentes

que aumentan el HDL en plasma, agentes antihipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas, aspirina, secretagogos de insulina, insulina y similares, para la preparación de un medicamento útil para los tratamientos descritos anteriormente.

Ventajosamente, las composiciones que contienen el compuesto de fórmula I o las sales del mismo pueden proporcionarse en forma de dosificación unitaria, conteniendo preferiblemente cada unidad de dosificación de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg. Se entiende que el médico que considera todas las circunstancias relevantes es el que determina la cantidad del compuesto o compuestos de fórmula I que se administrará.

El síndrome X incluye el síndrome de resistencia a la insulina pre-diabético y las complicaciones resultantes del mismo, resistencia a la insulina, diabetes no dependiente de insulina, dislipidemia, obesidad hiperglucémica, coagulopatía, hipertensión y otras complicaciones asociadas con la diabetes. Los procedimientos y tratamientos mencionados en este documento incluyen los anteriores y engloban el tratamiento y/o profilaxis de cualquiera o de cualquier combinación de los siguientes: síndrome de resistencia a la insulina prediabético, las complicaciones resultantes del mismo, diabetes de tipo II o no dependiente de insulina, dislipidemia, hiperglucemia, obesidad y las complicaciones asociadas con la diabetes, incluyendo enfermedad cardiovascular, especialmente arteriosclerosis.

Las composiciones se formulan y se administran de la misma forma general que se ha detallado en este documento. Los compuestos de la presente invención pueden usarse eficazmente solos o en combinación con uno o más agentes adicionales activos dependiendo de la terapia diana

deseada. La terapia de combinación incluye la administración de una sola composición de dosificación farmacéutica, que contiene un compuesto de fórmula I y uno o más agentes activos adicionales, así como administración de un compuesto de fórmula I y cada agente activo en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, a un paciente se le puede administrar un compuesto de fórmula I o una sal del mismo y un secretagogo de insulina tal como biguanidas, tiazolidinodionas, sulfonilureas, insulina o inhibidores de α-glucosidasa, conjuntamente en una sola composición de dosificación oral tal como un comprimido o cápsula, o cada agente puede administrarse por separado en formulaciones de dosificación oral separadas. Cuando se usan formulaciones de dosificación separadas, puede administrarse un compuesto de fórmula I y uno o más agentes activos adicionales esencialmente al mismo tiempo, es decir, conjuntamente, o en momentos escalonados separados, es decir, secuencialmente; se entiende que la terapia de combinación incluye todos estos regímenes.

Un ejemplo de combinación para el tratamiento o prevención de la arteriosclerosis puede implicar la administración de un compuesto de fórmula I o sus sales en combinación con uno o más de los segundos agentes terapéuticos activos: agentes antihiperlipidémicos; agentes que aumentan el HDL en plasma; agentes antihipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas, aspirina y similares. Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de fórmula I pueden administrarse en combinación con más de un agente activo adicional.

Puede observarse otro ejemplo de terapia de combinación en el tratamiento de la diabetes y de trastornos relacionados donde los compuestos de fórmula I y sus sales pueden usarse eficazmente en combinación con un

segundo agente terapéutico activo, tal como sulfonilureas, biguanidas, tiazolidinodionas, inhibidores de α-glucosidasa, otros secretagogos de insulina, insulina así como los agentes activos descritos anteriormente, para tratar la arteriosclerosis.

Son ejemplos de segundos agentes terapéuticos sensibilizadores de insulina, agonistas de PPARγ, glitazonas, troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, BRL 49653, biguanidas, metformin, fenformin, insulina, miméticos de insulina, sufonilureas, tolbutamida, glipizida, inhibidores de alfa-glucosidasa, acarbosa, agente que disminuye el colesterol, inhibidores de HMG-CoA reductasa, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, otras estatinas, complejantes, colestiramina, colestipol, derivados de dialquilaminoalquilo de dextrano reticulado, alcohol nicotinílico, ácido nicotínico, una sal de ácido nicotínico, agonistas de PPARα, derivados del ácido fenofíbrico, gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato, benzafibrato, inhibidores de la absorción del colesterol, beta-sitosterol, inhibidores de acril CoA:colesterol aciltransferasa, melinamida, probucol, agonistas de PPARδ, compuestos antiobesidad, fenfluramina, dexfenfluramina, fentiraminba, sulbitramina, orlistat, inhibidores del neuropéptido Y5, agonistas de receptores β_3 adrenérgicos e inhibidores del transportador de ácidos biliares en el íleon.

Los compuestos de la presente invención y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen propiedades farmacológicas valiosas y pueden usarse en composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o sales, ésteres o profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con uno o más excipientes

farmacéuticamente aceptables. Los excipientes son sustancias inertes tales como, sin limitación, vehículos, diluyentes, cargas, agentes aromatizantes, edulcorantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, agentes humectantes, aglutinantes, agentes disgregantes, material de encapsulación y otros adyuvantes convencionales. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Las composiciones farmacéuticas contienen típicamente de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 99 por ciento en peso del ingrediente activo, que es un compuesto de la presente invención.

Preferiblemente, la formulación farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria. Una "forma de dosificación unitaria" es una unidad físicamente discreta que contiene una dosis unitaria adecuada para administración en seres humanos u otros mamíferos. Por ejemplo, una forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula o comprimido o varias cápsulas o comprimidos. Una "dosis unitaria" es una cantidad predeterminada del compuesto activo de la presente invención, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La cantidad de ingrediente activo en una dosis unitaria puede variarse o ajustarse de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 miligramos o más de acuerdo con el tratamiento particular implicado.

El régimen de dosificación que utiliza los compuestos de la presente invención se selecciona por un especialista habitual en la medicina o en veterinaria teniendo en cuenta diversos factores, tales como, sin limitación, la especie, la edad, el peso, el sexo, el estado médico del receptor, la gravedad de la afección a tratar, la vía de administración, el nivel de función metabólica o

excretora del receptor, la forma de dosificación empleada, el compuesto particular y la sal de mismo empleada, y similares.

Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se administran en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o más veces al día. Cuando el suministro es a través de formas transdérmicas, la administración es continua.

Las vías adecuadas de administración de las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, por ejemplo, la administración oral, por gotas oftálmicas, rectal, transmucosa, tópica o intestinal; suministro parenteral (inyección en embolada o infusión), incluyendo inyecciones intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intravenosas, intraperitoneales, intranasales o intraoculares. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en un sistema de suministro de fármaco dirigido, tal como en un liposoma recubierto con anticuerpo específico de células endoteliales.

Para la administración oral, los compuestos de la presente invención pueden formularse fácilmente combinando los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales vehículos permiten que los compuestos de la presente invención se formulen como comprimidos, píldoras, polvos, sellos, gránulos, grageas, cápsulas, líquidos, elixires, tinturas, geles, emulsiones, jarabes, pastas, suspensiones y similares, para ingestión oral por parte de un paciente a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse combinando el compuesto activo con un excipiente sólido, triturando opcionalmente la mezcla

resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas.

Para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el ingrediente activo puede combinarse con un vehículo farmacéuticamente aceptable no tóxico oral, tal como, sin limitación, lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, carbonato cálcico, fosfato cálcico, sulfato cálcico, carbonato sódico, manitol, sorbitol y similares; opcionalmente, junto con agentes disgregantes, tales como, sin limitación, polivinil pirrolidona reticulada, maíz, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana, ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato sódico, y similares; y, opcionalmente, aglutinantes, por ejemplo, sin limitación, gelatina, goma arábiga, azúcares naturales, beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, goma arábiga, tragacanto, alginato sódico, carboximetil-celulosa, polietilenglicol, ceras y similares; y, opcionalmente, agentes lubricantes, por ejemplo, sin limitación, estearato de magnesio, estearato sódico, y ácido esteárico, oleato sódico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, talco, y similares. Cuando una forma de unidad de dosificación es una cápsula, ésta puede contener, además de los materiales del tipo descrito anteriormente, un vehículo líquido tal como un aceite graso.

Las formulaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos y cápsulas. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que además pueden actuar como agentes aromatizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, aglutinantes, agentes disgregantes de comprimidos y material de encapsulación.

En polvos, el vehículo es un sólido dividido finamente que se mezcla con

el ingrediente activo dividido finamente. En comprimidos, el ingrediente activo se mezcla con un vehículo que tiene las propiedades aglutinantes necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados.

Pueden estar presentes otros diversos materiales como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden recubrirse con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y un aromatizante tal como sabor de cereza o de naranja.

Las formulaciones líquidas estériles incluyen suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. El ingrediente activo puede disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como agua estéril, disolvente orgánico estéril, o una mezcla tanto de agua estéril como de disolvente orgánico estéril.

El ingrediente activo también puede disolverse en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, propilenglicol acuoso. Pueden realizarse otras composiciones dispersando el ingrediente activo dividido finamente en una solución de almidón acuoso o carboximetil celulosa sódica o en un aceite adecuado.

Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este propósito, pueden usarse soluciones de azúcar concentradas, que puede contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinil pirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para la identificación

o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, así como cápsulas selladas herméticamente blandas hechas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los ingredientes activos en mezcla con una carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio, y/o opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizadores.

Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para tal administración. Las composiciones particularmente adecuadas para administración oral son formas de dosificación unitaria tales como comprimidos y cápsulas.

Para administración parenteral, los compuestos de la presente invención o sus sales pueden combinarse con medios acuosos u orgánicos estériles para formar soluciones o suspensiones inyectables. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, tal como en ampollas o en recipientes de múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la

preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser líquida para que pueda inyectarse. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a cualquier contaminación. El vehículo puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank, solución de Ringer o tampón fisiológico salino, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales. En las condiciones habituales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Después, las soluciones inyectables preparadas de esta forma pueden administrarse por vía intravenosa, intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, prefiriéndose la administración intramuscular en seres humanos.

Para administración transmucosa, en la formulación se usan penetrantes apropiados para la barrera a penetrar. Tales penetrantes generalmente se conocen en la técnica. Los compuestos activos también pueden administrarse por vía intranasal, por ejemplo, en gotas líquidas o como una pulverización.

Para administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o grageas formuladas de una forma convencional.

Para administración por inhalación, los compuestos para uso de acuerdo con la presente invención se suministran convenientemente en forma de un inhalador de polvo seco, o en una presentación de pulverización de aerosol desde envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente

adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso del aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Pueden formularse cápsulas y cartuchos de gelatina para uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse de una forma que sea conocida, por ejemplo, mediante procesos de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, inclusión o liofilización convencionales.

En la fabricación de las composiciones de la presente invención, el ingrediente activo normalmente se mezclará con un vehículo, o se diluirá por un vehículo, o se encerrará dentro de un vehículo que puede estar en forma de una cápsula, sello, papel u otro recipiente. Cuando el vehículo sirve como diluyente, éste puede ser un sólido, un sólido liofilizado o una pasta, un semisólido o un material líquido que actúa como vehículo, o puede estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), o pomadas, que contienen, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo. Los compuestos de la presente invención se formulan preferiblemente antes de la administración.

Las siguientes formulaciones farmacéuticas 1 a 8 son únicamente ilustrativas y no pretenden limitar el alcance de la invención de forma alguna. "Ingrediente Activo" se refiere a un compuesto de la presente invención de

acuerdo con la fórmula I y/o la o sales del mismo.

Formulación 1

Se preparan cápsulas de gelatina dura usando los siguientes ingredientes:

	Cantidad (mg/cápsula)
Ingrediente Activo	250
Almidón, seco	200
Estearato de Magnesio	10
Total	460 mg

Formulación 2

Se prepara un comprimido usando los ingredientes que se muestran a continuación:

	Cantidad (mg/comprimido)
Ingrediente Activo	250
Celulosa, microcristalina	400
Dióxido de silicio, sin volátiles	10
Ácido esteárico	5
Total	665 mg

Los componentes se mezclan y se comprimen para formar comprimidos que pesan cada uno 665 mg.

1182

Formulación 3

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

	Peso
Ingrediente Activo	0,25
Etanol	25,75
Propelente 22 (clorodifluorometano)	74,00
Total	100.000

El Ingrediente Activo se mezcla con etanol y la mezcla se añade a una porción del propelente 22, se enfría a 30ºC y se transfiere a un aparato de rellenado. Después, la cantidad requerida se introduce en un recipiente de acero inoxidable y se diluye con lo que sobra del propelente. Después se fijan unidades de válvula al recipiente.

Formulación 4

Se fabrican comprimidos, conteniendo cada uno 60 mg de Ingrediente activo, como sigue:

Ingrediente Activo	60 mg
Almidón	45 mg
Celulosa microcristalina	35 mg
Polivinilpirrolidona (como solución al 10% en agua)	4 mg

Carboximetil almidón sódico	4,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
Talco	1 mg
Total	150 mg

El ingrediente activo, el almidón y la celulosa se pasan a través de un tamiz U.S. de malla Nº 45 y se mezclan minuciosamente. La solución acuosa que contienen polivinilpirrolidona se mezcla con el polvo resultante, y después, la mezcla se pasa a través de un tamiz U.S. de malla Nº 14. Los gránulos producidos de esta forman se secan a 50ºC y se pasan a través de un tamiz U.S. de malla Nº 18. Después, el carboximetil almidón sódico, el estearato de magnesio y el talco, pasados previamente por un tamiz U.S. de malla Nº 60, se añaden a los gránulos que, después de mezclarse, se comprimen en una máquina de comprimidos para producir comprimidos que pesan cada uno 150 mg.

Formulación 5

Se fabrican cápsulas, que contienen cada una 80 mg de Ingrediente Activo, como sigue:

Ingrediente Activo	80 mg
Almidón	59 mg
Celulosa microcristalina	59 mg
Estearato de Magnesio	2 mg

Total	200 mg

El Ingrediente activo, la celulosa, el almidón y el estearato de magnesio se mezclan, se pasan a través de un tamiz U.S. de malla Nº 45 y se introducen en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 200 mg.

Formulación 6

Se fabrican supositorios, que contienen cada uno 225 mg de Ingrediente Activo, como sigue:

Ingrediente activo	225 mg
Glicéridos de ácidos grasos saturados	2.000 mg
Total	2.225 mg

El Ingrediente Activo se pasa a través de un tamiz U.S. de malla Nº 60 y se suspende en los glicéridos de ácidos grasos saturados previamente fundidos usando el calor mínimo necesario. Después, la mezcla se vierte en un molde de supositorios de capacidad nominal de 2 g y se deja enfriar.

Formulación 7

Se fabrican suspensiones que contienen cada una 50 mg de Ingrediente Activo por dosis de 5 ml como sigue:

Ingrediente Activo	50 mg
Carboximetil celulosa sódica	50 mg
Jarabe	1,25 ml
Solución de ácido benzoico	0,10 ml

Aroma	c.v.
Color	c.v.
Agua purificada hasta el total	5 ml

El Ingrediente Activo se pasa a través de un tamiz U.S. de malla Nº 45 y se mezcla con la carboximetil celulosa sódica y el jarabe para formar una pasta sin grumos. La solución de ácido benzoico, el aroma y el color se diluyen con una porción de agua y se añaden, con agitación. Después se añade suficiente agua para producir el volumen requerido.

Formulación 8

Puede prepararse una formulación intravenosa como sigue:

Ingrediente Activo	100 mg
Solución salina isotónica	1.000 ml

La solución de los materiales anteriores generalmente se administra por vía intravenosa a un sujeto a una velocidad de 1 ml por minuto.

En otra realización de la presente invención, el compuesto se radiomarca, tal como con carbono-14 o tritio. Dichos compuestos radiomarcados o tritiados son útiles como patrones de referencia para ensayos *in vitro* para identificar nuevos agonistas de PPARα y PPARγ.

Estudios de Unión y Cotransfección

La potencia *in vitro* de compuestos en la modulación de los receptores PPARγ , PPARα y PPARδ se determina por los procedimientos que se detallan más adelante. Se realiza una unión dependiente de ADN (unión-ABCD) usando

la tecnología de Ensayo de Centello por Proximidad (SPA) con receptores PPAR. Se usan agonistas de PPARα y PPARγ marcados con tritio como radioligandos para generar curvas de desplazamiento y valores de CI_{50} con compuestos de la presente invención. Los ensayos de contransfección se realizan en células CV-1. El plásmido indicador contiene un promotor PPRE y TK de la acilCoA oxidasa (AOX) cadena arriba del ADNc indicador de luciferasa. Los PPAR y RXRα apropiados se expresan constitutivamente usando plásmidos que contienen el promotor de CMV. Como ocurre con PPARα y PPARβ, la interferencia por el PPARγ endógeno en las células CV-1 supone un problema; para eliminar tal interferencia, se usa un sistema quimérico GAL4 en el que el dominio de unión al ADN del PPAR transfectado se reemplaza por el de GAL4, y se utiliza el elemento de respuesta GAL4 en lugar del AOX PPRE. La eficacia de contransfección se determina con respecto a las moléculas de referencia del agonista de PPARα y del agonista de PPARγ. Las eficacias se determinan por medio de un ajuste informático a una curva de concentración-respuesta, o en algunos casos a una sola concentración alta de agonista (10 μM). Un intervalo típico para la determinación de la concentración (CI_{50}) es de 1 nM a 10 μM. Para los estudios de unión o contransfección con receptores distintos de PPAR, se realizan ensayos similares usando ligandos, receptores o construcciones indicadoras, etc., apropiadas para ese receptor particular.

Estos estudios se realizan para evaluar la capacidad de los compuestos de la presente invención para unirse a y/o activar diversos factores de transcripción nuclear, particularmente huPPARα ("hu" indica "humano"), huPPARγ y huPPARδ. Estos estudios proporcionan datos *in vitro* en relación

con la eficacia y selectividad de los compuestos de la presente invención. Además, los datos de unión y cotransfección para los compuestos de la presente invención se comparan con los datos correspondientes de compuestos de referencia que actúan sobre huPPARα o huPPARγ. El intervalo típico de concentraciones para la unión es de 1 nM a 10 μM. Se determina la concentración de compuesto de ensayo requerida para conseguir un 50% de la activación máxima del PPARα ($CI_{50}\alpha$) y PPARγ ($CI_{50}\gamma$).

Evaluación de los Niveles de Triglicéridos y Colesterol en Ratones Transgénicos HuapoAI

Se encerraron cinco ratones macho de cinco a seis semanas de edad, transgénicos para apoAI humana, [C57B1/6-tgn(apoa1)1rub, Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME] por jaula (10"x20"x8" con un lecho de virutas de álamo) con alimento (Purina 5001) y agua disponible en todo momento. Después de un periodo de aclimatación de 2 semanas, los animales se identificaron individualmente por incisiones en la oreja, se pesaron y se asignaron a grupos en función del peso corporal. Empezando la mañana siguiente, los ratones recibieron dosificaciones diarias por medio de una sonda oral durante 7 días usando una aguja de alimentación desechable curvada de 1,5" de calibre 20. Los tratamientos son compuestos de ensayo (30 mg/kg), un control positivo (fenofibrato, 100 mg/kg) o vehículo [carboximetilcelulosa al 1% (p/v)/Tween 80 al 0,25% (p/v); 0,2 ml/ratón]. Antes de terminar el día 7, los ratones se pesaron y recibieron la dosificación. Tres horas después de la dosificación, los animales se anestesiaron por inhalación de isoflurano (2-4%) y se obtuvo sangre mediante una punción cardíaca (0,7-1,0 ml). La sangre entera se transfirió a tubos separadores de suero (Vacutainer SST), se enfrió en hielo

y se dejó coagular. El suero se obtuvo después de una centrifugación a 4°C y se congeló hasta el análisis de los triglicéridos, el colesterol total, los niveles de compuesto y el perfil de lipoproteínas en suero mediante cromatografía líquida de proteína rápida (FPLC) acoplada a un sistema de detección en serie. Después de sacrificio por dislocación cervical, se escindieron y se pesaron el hígado, el corazón y las capas de grasa del epidídimo.

Los animales que recibieron vehículo tuvieron valores medios de triglicéridos de aproximadamente 60 a 80 mg/dl, que se redujeron por el fenofibrato del control positivo (33-58 mg/dl con una reducción media del 37%). Los animales que recibieron vehículo tuvieron valores de colesterol total medios en suero de aproximadamente 140 a 180 mg/dl, que aumentaron por el fenofibrato (de aproximadamente 190 a 280 mg/dl con una elevación media del 41%). Cuando se sometió al análisis de FPLC, el suero reunido de ratones transgénicos con huApoAI tratados con vehículo tenía un área del pico de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) que variaba de 47v-seg a 62v-seg. El fenofibrato aumentó la cantidad de HDLc (68-96v-seg con un aumento medio en porcentaje del 48%). Los compuestos de ensayo se evaluaron en términos del aumento en del área bajo la curva. Los compuestos representativos de la presente invención se ensayaron usando los procedimientos anteriores o procedimientos sustancialmente similares.

<u>Evaluación de los Niveles de Glucosa en Ratones db/db</u>

Se encerraron ratones diabéticos macho de cinco semanas de edad (db/db) [C57BlKs/j-m +/+ Lepr(db), Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME] o compañeros de camada sin diabetes (db+) en grupos de 6 por jaula (10"x20"x8" con un lecho de virutas de álamo) con alimento (Purina 5015) y

agua disponible en todo momento. Después de un periodo de aclimatación de dos semanas, los animales se identificaron individualmente por incisiones en la oreja, se pesaron y se sometieron a extracción de muestras de sangre a través de la vena de la cola para determinar los niveles de glucosa iniciales. Se extrajo sangre (100 µl) de animales que no habían permanecido en ayunas enrollando cada ratón en una toalla, cortando la punta de la cola con un escalpelo y dejando caer la sangre desde la cola en un tubo capilar heparinizado equilibrado en el borde de la mesa. La muestra se descargó en un microtainer heparinizado con un separador de gel (VWR) y se retuvo en hielo. Se obtuvo plasma después de una centrifugación a 4°C y la glucosa se midió inmediatamente. El plasma restante se congeló hasta el final del experimento, y la glucosa y los triglicéridos se ensayaron en todas las muestras. Los animales se agruparon en función de los niveles de glucosa iniciales y de los pesos corporales. Empezando la mañana siguiente, los ratones recibieron una dosificación diaria durante 7 días por medio de una sonda oral, usando una aguja de alimentación desechable curvada de 1,5" de calibre 20. Los tratamientos son compuestos de ensayo (30 mg/kg), un agente de control positivo (30 mg/kg) o vehículo [carboximetilcelulosa al 1% (p/v)/Tween 80 al 0,25% (p/v); 0,3 ml/ratón]. El día 7, los ratones se pesaron y se sometieron a extracción de sangre (de la vena de la cola) durante aproximadamente 3 horas después de la dosificación. Veinticuatro horas después de la de la 7ª dosis (es decir, el día 8), se volvió a extraer sangre de los animales (vena de la cola). Las muestras obtenidas a partir de animales conscientes los días 0, 7 y 8 se ensayaron para determinar la glucosa. 24 horas después de la extracción de sangre, los animales se pesaron y recibieron la última dosis. Tres horas

después de la dosificación del día 8, los animales se anestesiaron por inhalación de isoflurano, y se obtuvo sangre por punción cardíaca (0,5-0,7 ml). La sangre entera se transfirió a tubos separadores de suero, se enfrió en hielo y se dejó coagular. El suero se obtuvo después de una centrifugación a 4°C y se congeló hasta que se analizaron los niveles de compuestos. Después del sacrificio por dislocación cervical, se escindieron y se pesaron el hígado, el corazón y las capas de grasa del epidídimo.

Los animales que recibieron vehículo tuvieron valores de triglicéridos medios de aproximadamente 170 a 230 mg/dl, que se redujeron mediante el control positivo de PPARγ (de aproximadamente 70 a 120 mg/dl con una reducción media del 50%). Los ratones macho db/db son hiperglucémicos (glucosa media de aproximadamente 680 a 730 mg/dl en 7° día del tratamiento), mientras que los animales no diabéticos tenían niveles de glucosa medios entre aproximadamente 190 y 230 mg/dl. El tratamiento con el agente de control positivo redujo significativamente la glucosa (de aproximadamente 350 a 550 mg/dl con una disminución media hacia la normalización del 56%).

La glucosa se mide colorimétricamente usando reactivos adquiridos en el mercado (Sigma N° 315-500). De acuerdo con los fabricantes, los procedimientos se modifican a partir de trabajos publicados (McGowan et al., *Clin. Chem*, 20:470-5 (1974) y Keston A. Specific colorimetric enzymatic analytical reagents for glucose. Abstract of papers 129ª Meeting ACS, 31C (1956); y en función de la liberación de un mol de peróxido de hidrógeno para cada mol de analito acoplado con una reacción de color descrita primero por Trinder (Trinder, P. *Ann. Clin Biochem*, 6:24 (1969)). La absorbancia del colorante producido está relacionada linealmente con el analito en la muestra.

Los ensayos se modifican adicionalmente para uso en un formato de 96 pocillos. Los patrones (Sigma Nº 339-11, Sigma Nº 16-11 y Sigma Nº CC0534 para glucosa, triglicéridos y colesterol total, respectivamente), el plasma de control de calidad (Sigma Nº A2034) y las muestras (2 ó 5 µl/pocillo) se miden por duplicado usando 200 µl de reactivo. Una alícuota adicional de muestra, introducida en un tercer pocillo con una pipeta y diluida en 200 µl de agua, proporcionó un blanco para cada espécimen. Las placas se incuban a temperatura ambiente (18, 15 y 10 minutos para la glucosa, triglicéridos y colesterol total, respectivamente) en un agitador de placas y se lee la absorbancia a 500 nm (glucosa y colesterol total) o 540 nm (triglicéridos) en un lector de placas. La absorbancia de la muestra se compara con una curva patrón (100-800, 10-500 y 100-400 mg/dl para glucosa, triglicéridos y colesterol total, respectivamente). Los valores para la muestra de control de calidad están consistentemente en el intervalo esperado y el coeficiente de variación para las muestras está por debajo del 10%. Todas las muestras de un experimento se ensayan al mismo tiempo para minimizar la variabilidad entre ensayos.

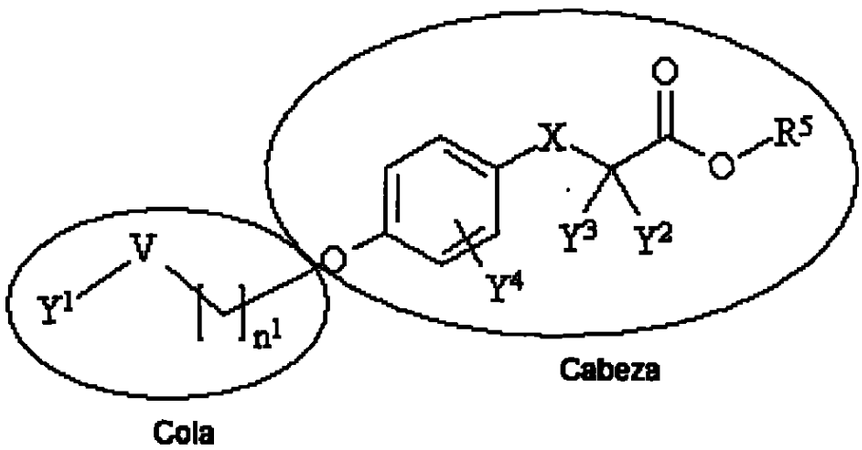
Se separan las lipoproteínas del suero y el colesterol se cuantifica con un sistema de detección en línea. La muestra se aplica a una columna de exclusión molecular 10/30 Superose® 6 HR (Amersham Pharmacia Biotech) y se eluye con solución salina tamponada con fosfato-EDTA a 0,5 ml/minuto. El reactivo de colesterol (Roche Diagnostics Chol/HP 704036) a 0,16 ml/min se mezcla con el efluente de la columna mediante una conexión en T y la mezcla se pasa a través de un reactor de tubos soldados de 15 m x 0,5 mm sumergido en un baño de agua a 37ºC. El producto coloreado producido en presencia de colesterol se controla en la corriente de flujo a 505 nm y el voltaje análogo del

control se convierte en una señal digital para la recogida y el análisis. El cambio en el voltaje que corresponde al cambio en la concentración de colesterol se representa frente al tiempo, y se calcula el área bajo la curva correspondiente a la elución de VLDL, LDL y HDL (Perkin Elmer Turbochrome software).

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, que pueden ilustrar además detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los compuestos ilustrados en los esquemas y ejemplos, sin embargo no se han construido como formadores del único género que se considera como la presente invención.

Esquema de Reacción General:

Los compuestos de la presente invención, en general, pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas de Reacción descritos a continuación. Cuando se describen varios aspectos de los presentes compuestos, los términos "Cola" y "Cabeza" se usan como se ilustra el concepto a continuación.



Esquema de Reacción 1:

1193
KH

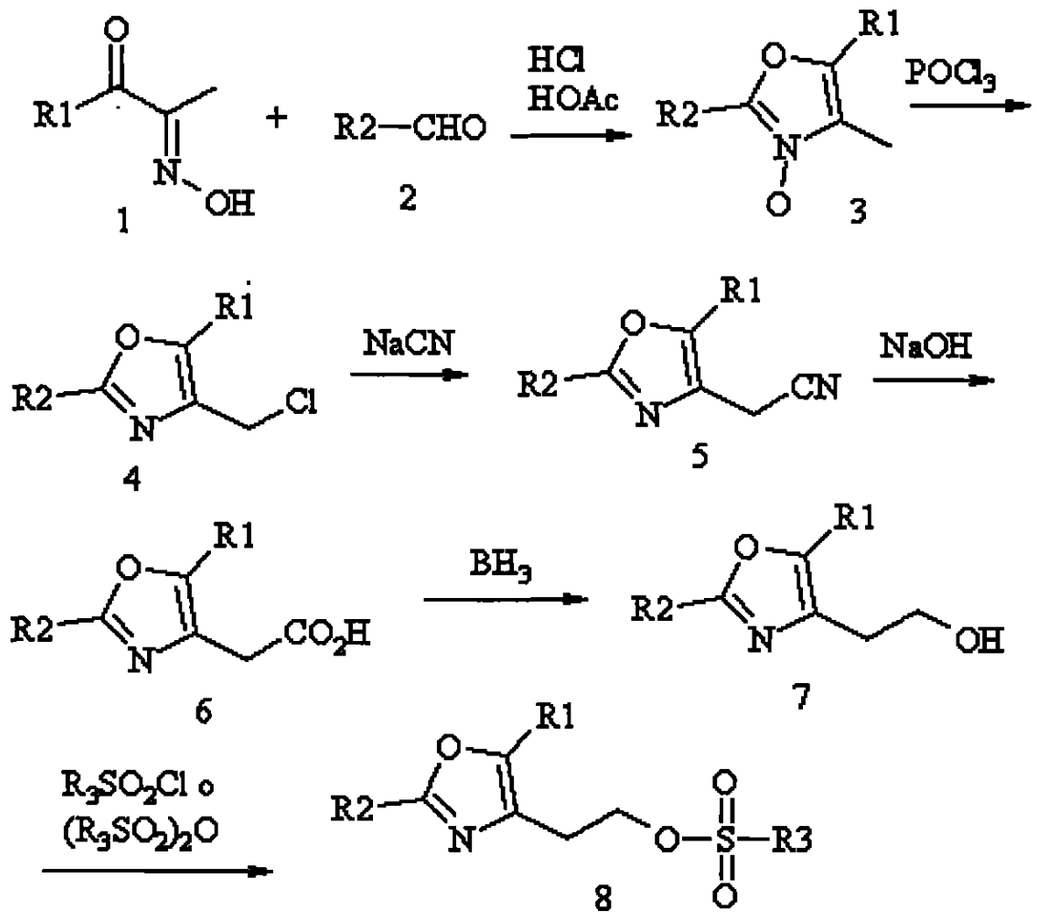


Z_1 = grupo saliente

Cabeza'=pieza de cabeza modificada como muestra la sustitución OH

Como se muestra en el esquema de reacción 1, los compuestos de la presente invención, en general, pueden dividirse en regiones de Cola y Cabeza en las que una pieza de cabeza nucleófila se acopla con una pieza de cola electrófila. Estas regiones además pueden modificarse como se muestra en los siguientes esquemas de reacción.

Esquema de Reacción 2: Pieza de cola de oxazol



R1 es H, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halo, haloalquilo o haloalcoxi;

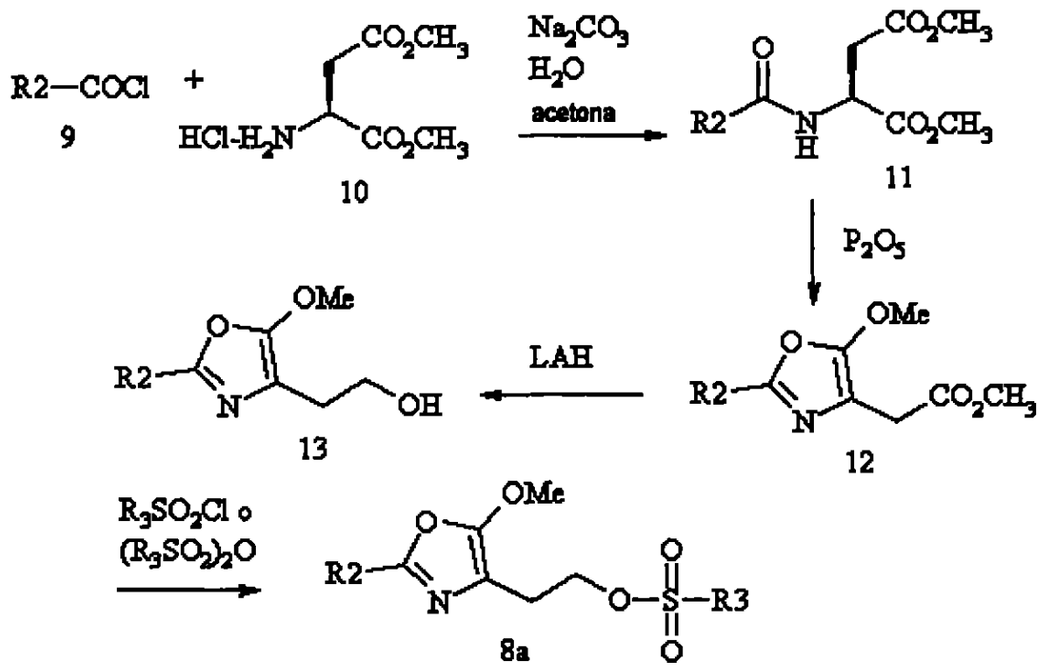
R2 es Y^{1a};

R3 es alquilo (metilo) o tolilo.

Como se muestra en el Esquema de Reacción 2, una pieza de cola de oxazol intermedio puede prepararse por una condensación de dionamonoxima (1) con aldehído (2) tal como bromobenzaldehído en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido acético para dar un compuesto N-óxido de oxazol (3). El n-óxido de oxazol después se trata con oxicloruro de fósforo en

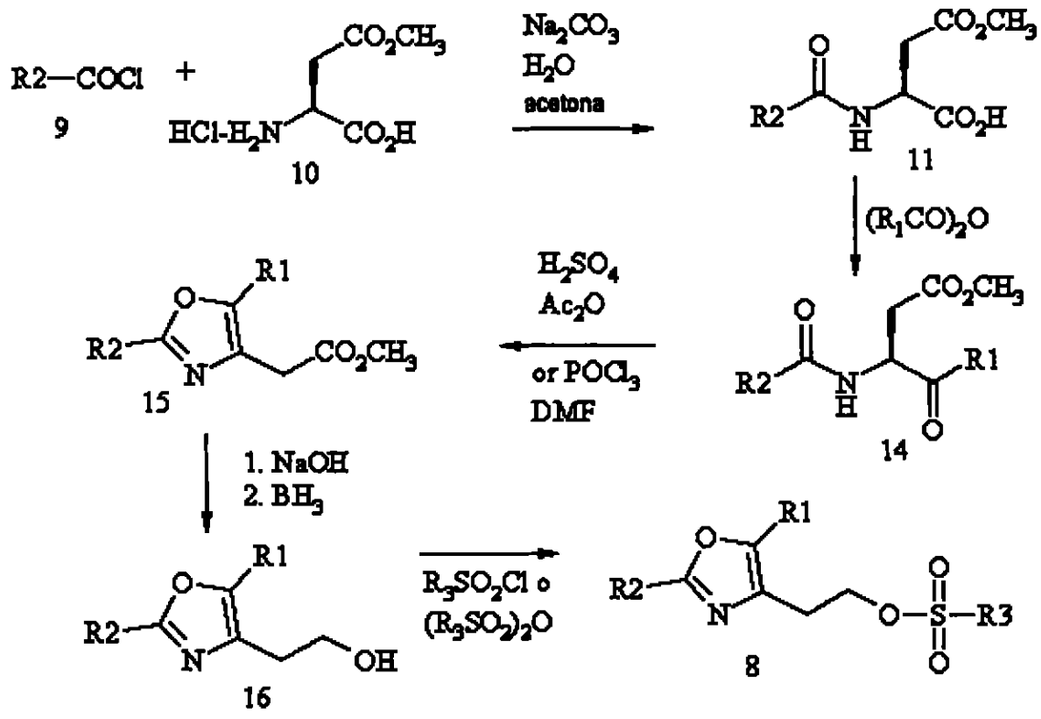
un disolvente orgánico para formar oxazol sustituido con clorometilo (4). El compuesto (4) se trata adicionalmente con un cianuro para formar un compuesto de cianometil oxazol (5). El grupo ciano del compuesto (5) se convierte en un grupo de ácido carboxílico por tratamiento con un hidróxido de metal alcalino tal como NaOH para formar un oxazol sustituido con carboximetilo (6), que se trata adicionalmente con un agente reductor de ácido carboxílico, tal como borano o hidruro de litio y aluminio (LAH) para formar el compuesto (7). El compuesto (7) puede convertirse en un oxazolil sulfonil éster (8) en presencia de una base por tratamiento con haluro de sulfonilo o un anhídrido de sulfonilo (R_3SO_2Cl o $(R_3SO_2)_2O$), tal como anhídrido de tosilo, anhídrido de mesilo, cloruro de tosilo o cloruro de mesilo.

Esquema de Reacción 3: Piezas de cola de oxazol



Como alternativa, puede prepararse un intermedio de pieza de cola de oxazol como se muestra en el Esquema de Reacción 3. Se hace reaccionar cloruro de ácido (9) con éster dimetílico del ácido L-aspártico (10) para dar el compuesto de amida (11), que experimenta ciclación para formar un anillo de oxazol (12) por tratamiento con un agente deshidratante tal como P_2O_5. El compuesto de éster (12) se reduce por tratamiento con LAH para dar el alcohol (13), que después se convierte en el oxazolil sufonil éster (8a) como se ha descrito en el Esquema de Reacción 2.

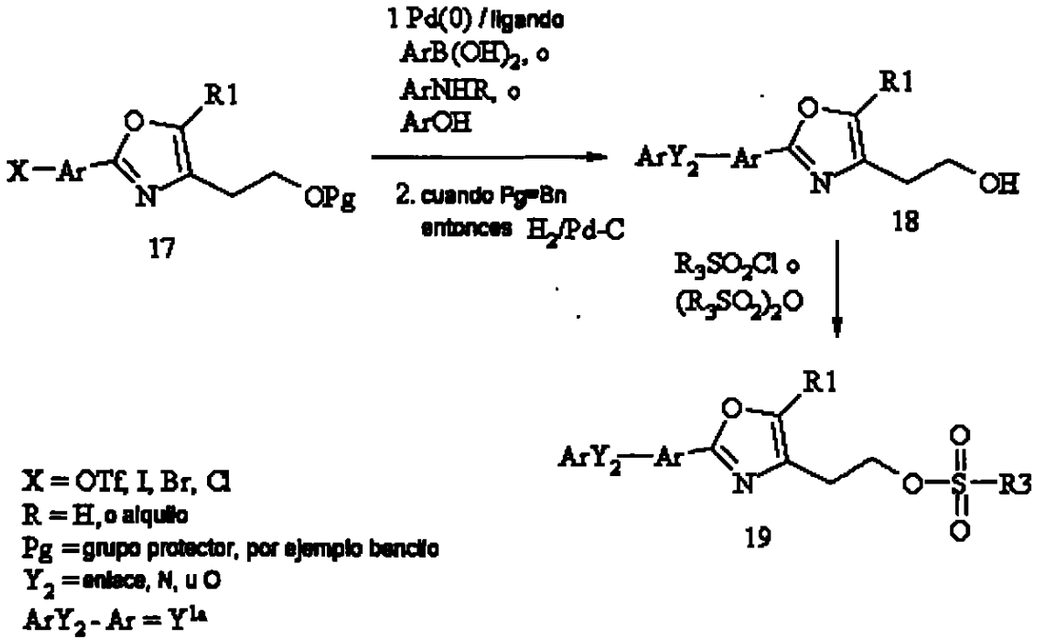
Esquema de Reacción 4: Piezas de cola de oxazol



En el Esquema de Reacción 4 se muestra otra ruta para un intermedio de pieza de cola de oxazol. Se hace reaccionar cloruro de ácido (9) y monometil éster del ácido L-aspártico (10) para dar el compuesto de amida (11), que se hace reaccionar adicionalmente para dar la cetona (14). El

compuesto de cetona experimenta una ciclación en presencia de un agente deshidratante tal como $POCl_3$ o H_2SO_4/anhídrido acético para formar el anillo de oxazol (15). El compuesto (15) experimenta reducción para dar el alcohol (16), que después se convierte en el oxazol sulfonil éster (8) descrito anteriormente en el Esquema de Reacción 2.

Esquema de Reacción 5: Pieza de cola de oxazol

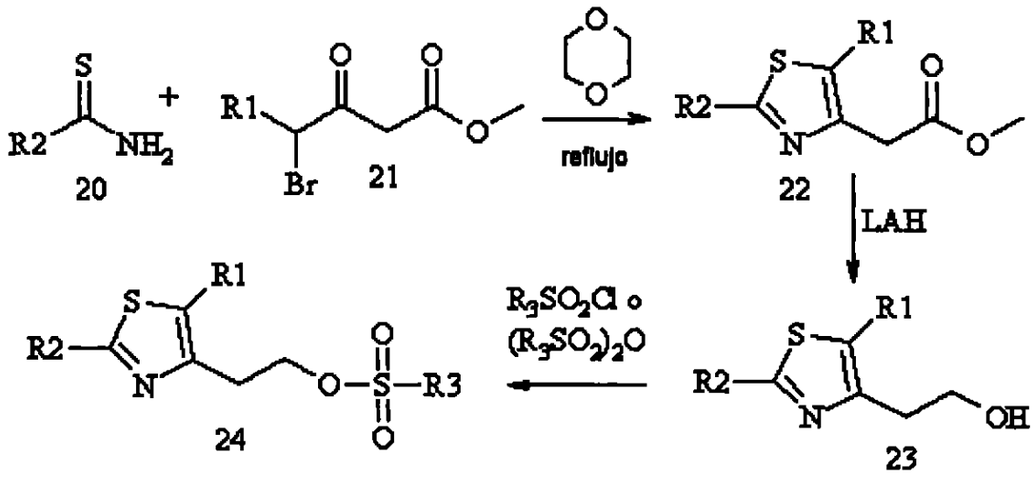


X = OTf, I, Br, Cl
R = H, o alquilo
Pg = grupo protector, por ejemplo bencilo
Y_2 = enlace, N, u O
ArY_2 - Ar = Y^{1a}

En el Esquema de Reacción 5 se muestra otra ruta para un intermedio de pieza de cola de oxazol. El compuesto de oxazol (17) puede experimentar una reacción de acoplamiento en presencia de un catalizador de paladio con un ácido arilborónico, alcohol arílico o aril amina seguido de desprotección para producir el compuesto correspondiente (18). El compuesto (18) después se convierte en el oxazolil sulfonil éster (19) como se ha descrito anteriormente en el Esquema de Reacción 2.

1198

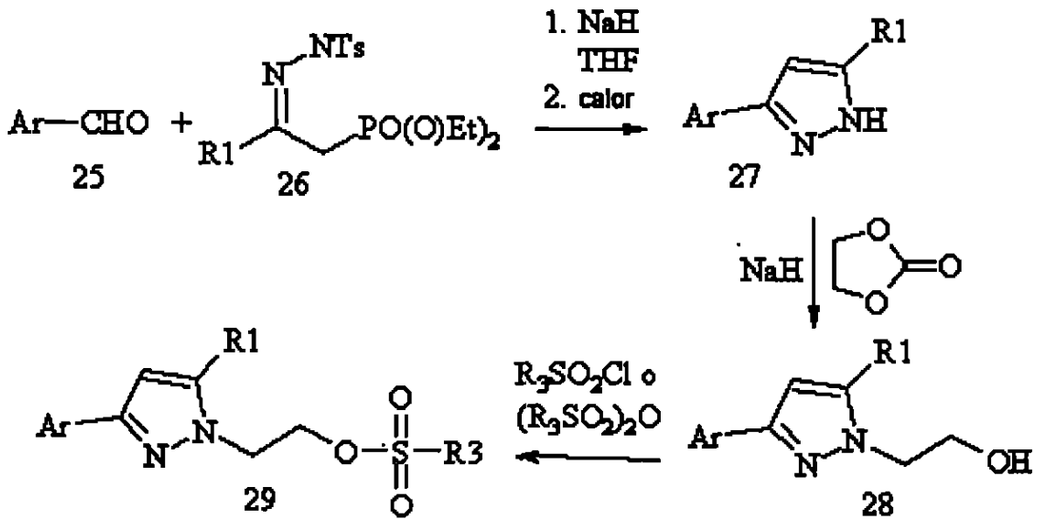
Esquema de Reacción 6: Pieza de cola de tiazol



Como se muestra en el esquema de reacción 6, un intermedio de pieza de cola de tiazol pueden prepararse por condensación del compuesto (20) con bromo alquil éster (21) en presencia de 1,4-dioxano seguido de ciclación para dar el compuesto de tiazol (22). El tiazol (22) después se experimenta una reducción de éster para dar el alcohol (13), que se convierte adicionalmente en el tiazol sulfonil éster (8) como se ha descrito anteriormente en el Esquema de Reacción 2.

1199

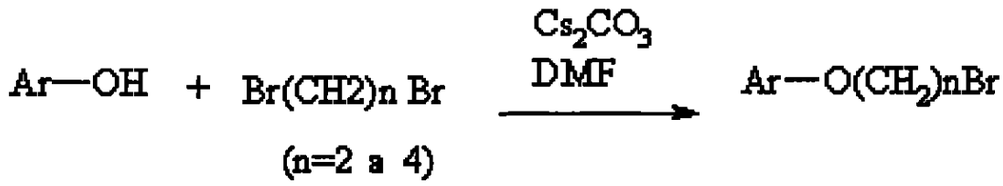
Esquema de Reacción 7: Pieza de cola de pirazol



Ar = Y^{1a}

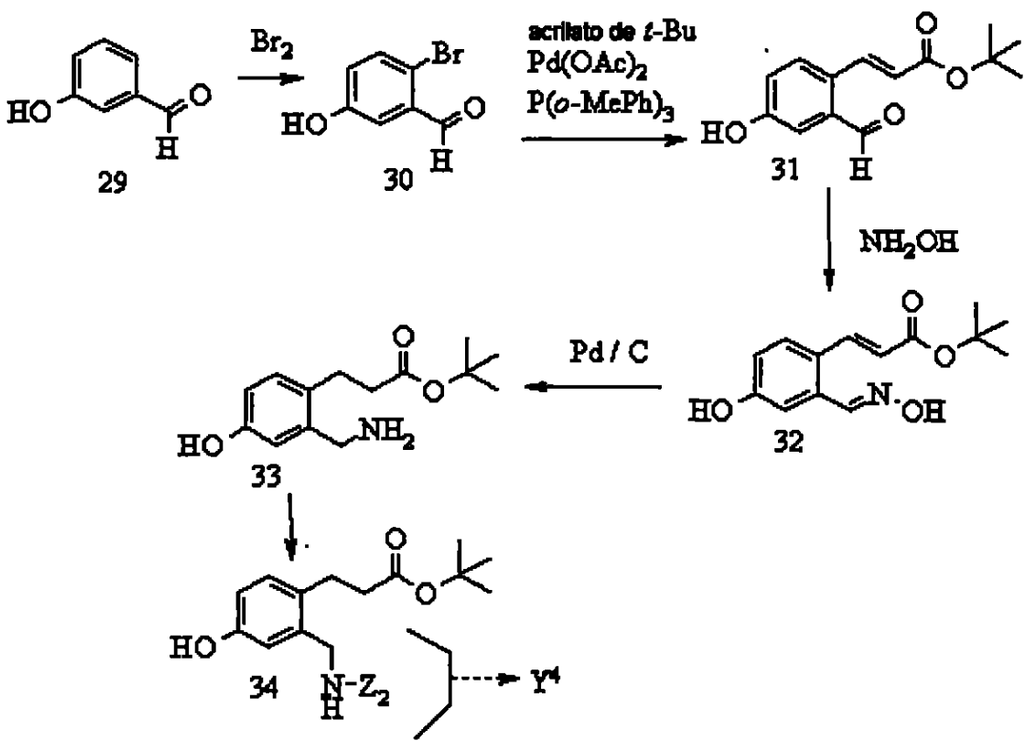
Como se muestra en el Esquema de Reacción 7, un intermedio de pieza de cola de pirazol puede prepararse por condensación de un arilaldehído (25) con el compuesto (26) en presencia de una base seguido de ciclación para dar el compuesto de pirazol (27). El compuesto (27) se trata con carbonato de etileno en presencia de una base tal como NaH para dar el compuesto alquilado (28), que después se convierte en el pirazol sulfonilo éster (29) como ha descrito anteriormente en el esquema de reacción 2.

Esquema de Reacción 8: Preparación de bromuro de aril éter



El Esquema de Reacción 8 muestra la preparación de bromuro de aril éter por una reacción de sustitución nucleófila de un alcohol arílico con un dibromuro en presencia de una base.

Esquema de Reacción 9: Preparación de dihidrocinamato de aminometilo

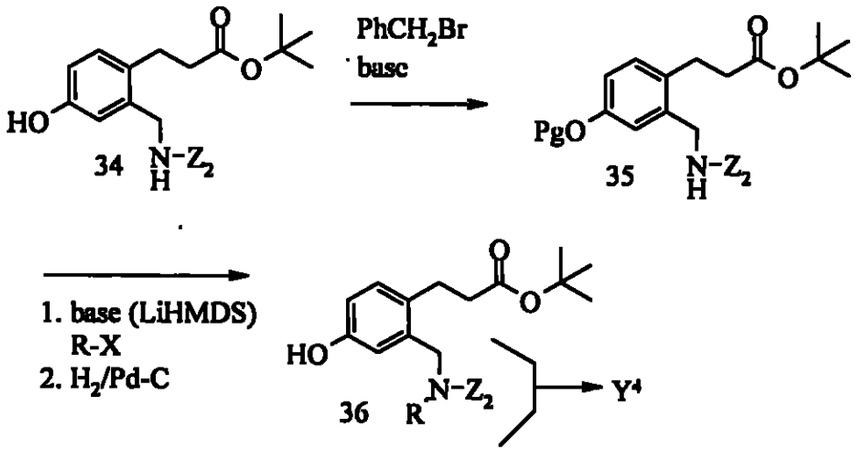


Z_2 = COR, CONHR, CSNHR, COOR, SO_2R;
donde R se selecciona entre Y^7

El Esquema de Reacción 9 muestra la ruta de síntesis para preparar piezas de cabeza de dihidrocinamato de aminometilo. Se hace reaccionar 3-hidroxibenzaldehído (29) con bromuro para dar 2-bromo-5-hidroxibenzaldehído (30), que después se acopla para dar acrilato de t-butilo para dar el compuesto (31). El compuesto (31) se trata con NH_2OH para dar la oxima (32), que experimenta hidrogenación para dar el dihidrocinamato de aminometilo (33).

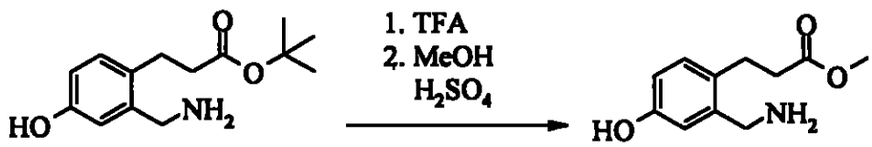
Pueden introducirse diversos grupos funcionales (Z_2) en la porción aminometilo del compuesto (33) para producir el compuesto (34).

Esquema de Reacción 10: Pieza de cabeza de N-alquilo



Como se muestra en el Esquema de Reacción 10, la porción aminometilo del compuesto de pieza de cabeza (34) puede modificarse adicionalmente. El fenol (34) se protege con un grupo protector tal como un grupo bencilo para dar el compuesto (35). El compuesto (35) experimenta una reacción de sustitución nucleófila con un haluro de alquilo (RX) en condiciones básicas seguido de una desprotección para dar el compuesto de fenol (36).

Esquema de Reacción 11: Transesterificación

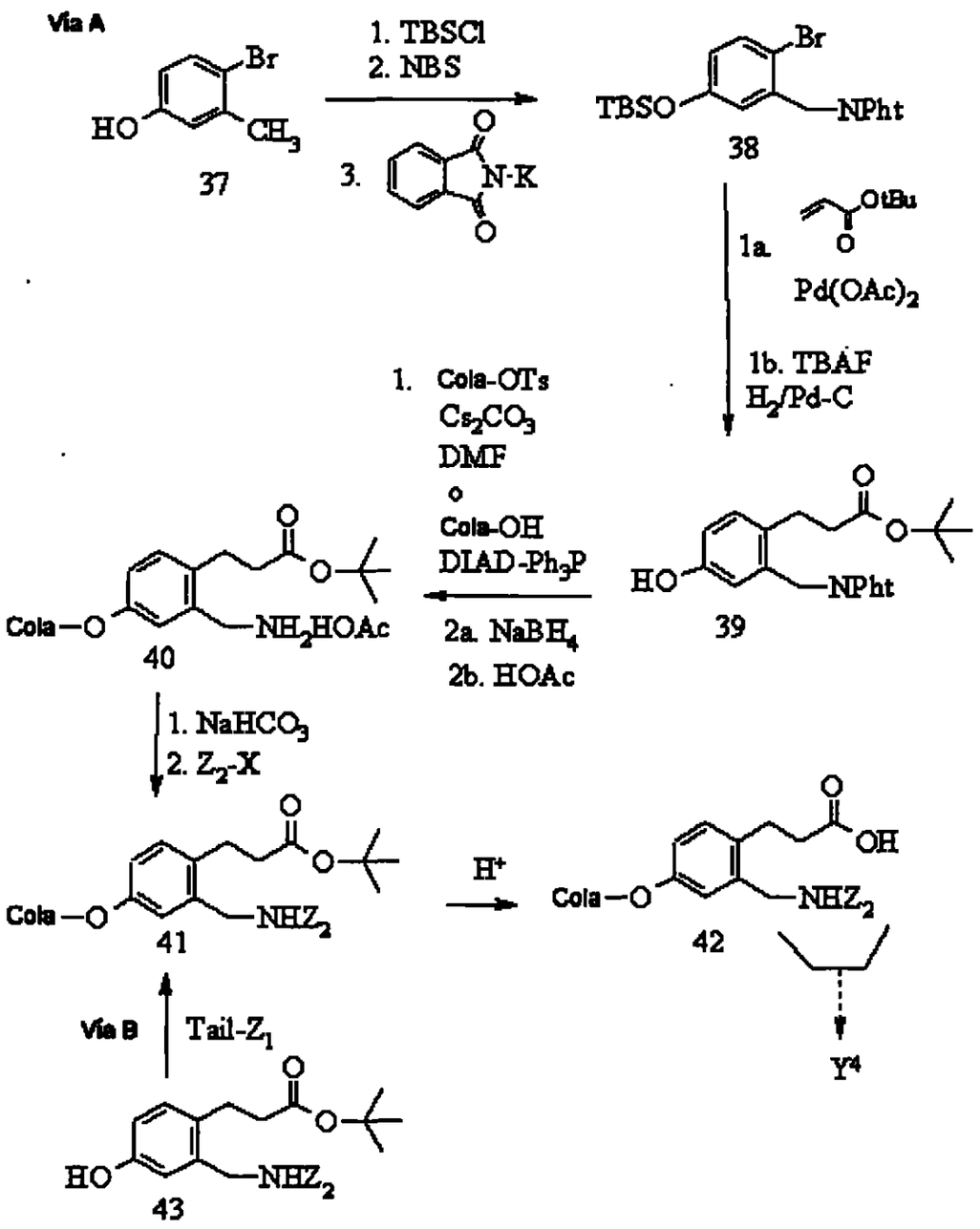


El Esquema de Reacción 11 ilustra una reacción de transesterificación del compuesto como se ha mostrado anteriormente. El éster *terc*-butílico puede

escindirse en condiciones ácidas tal como en TFA. El grupo de ácido carboxílico correspondiente puede re-esterificarse con un alcohol apropiado tal como metanol en presencia de un ácido tal como H_2SO_4.

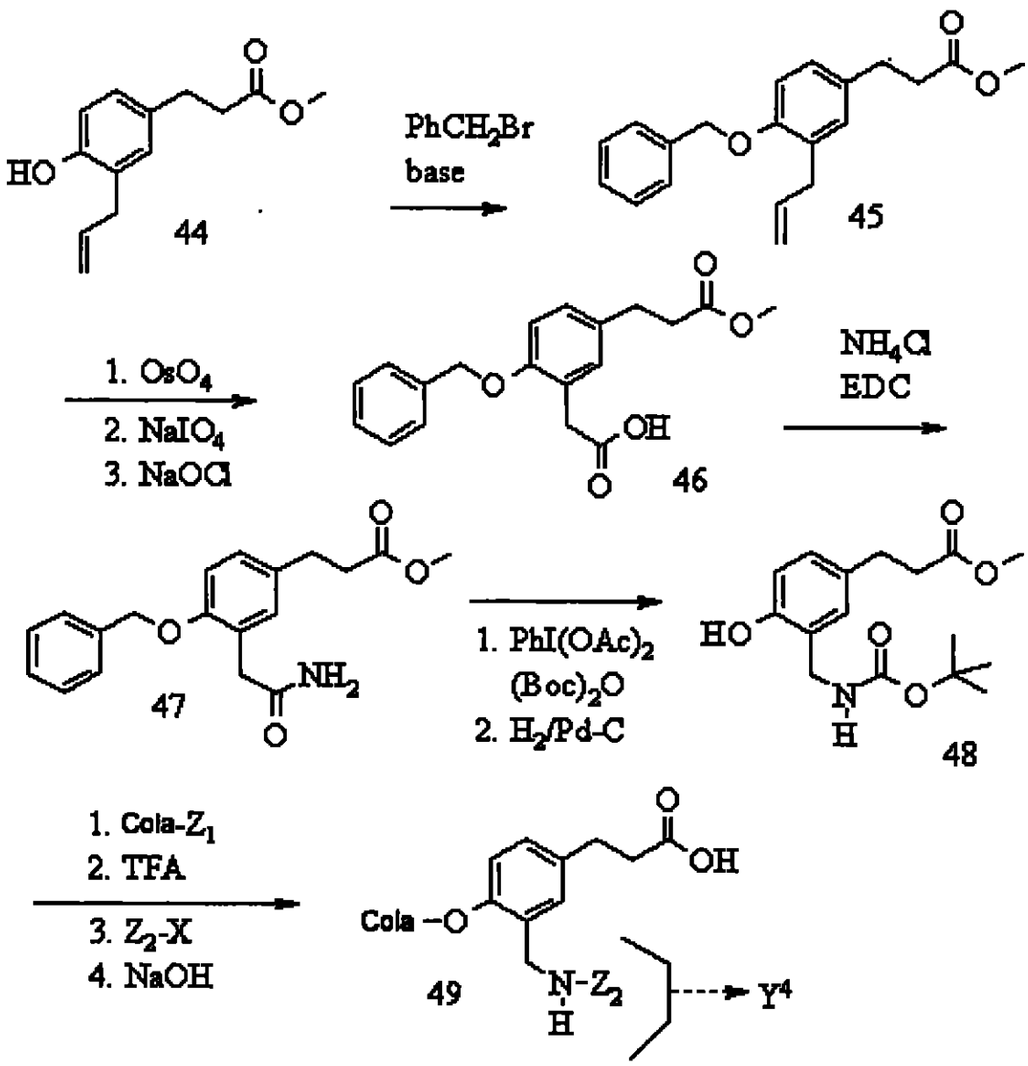
1203

Esquema de Reacción 12: Acoplamiento de pieza de cabeza con dihidrocinamatos de aminometilo



Como se muestra en el Esquema de Reacción 12, pueden modificarse piezas de cabeza y piezas de cola para introducir diversos grupos funcionales. En la vía A, El grupo protector (TBS) primero se une al fenol de compuesto (37) y después seguido de la bromación del radical y seguido de la alquilación con ftalimida potásica produce el compuesto (38). El compuesto (38) experimenta una reacción de acoplamiento de Heck con acrilato de *terc*-butilo en presencia de un catalizador de paladio y después la desprotección del grupo sililo seguido de hidrogenación para dar el compuesto (39). El compuesto (39) se acopla con una pieza de cola y la retirada del grupo ftaloílo produce el compuesto (40). Después de la neutralización, la función amino de (40) puede modificarse para dar (41). La hidrólisis facilitada en condiciones ácidas da (42). Como alternativa, como se muestra en la vía B, el compuesto (42) puede obtenerse por acoplamiento de piezas de cabeza (43) con una pieza de cola para dar el compuesto (41) seguido de hidrólisis de éster.

Esquema de Reacción 13: Síntesis de dihidrocinamato de meta-aminometilo

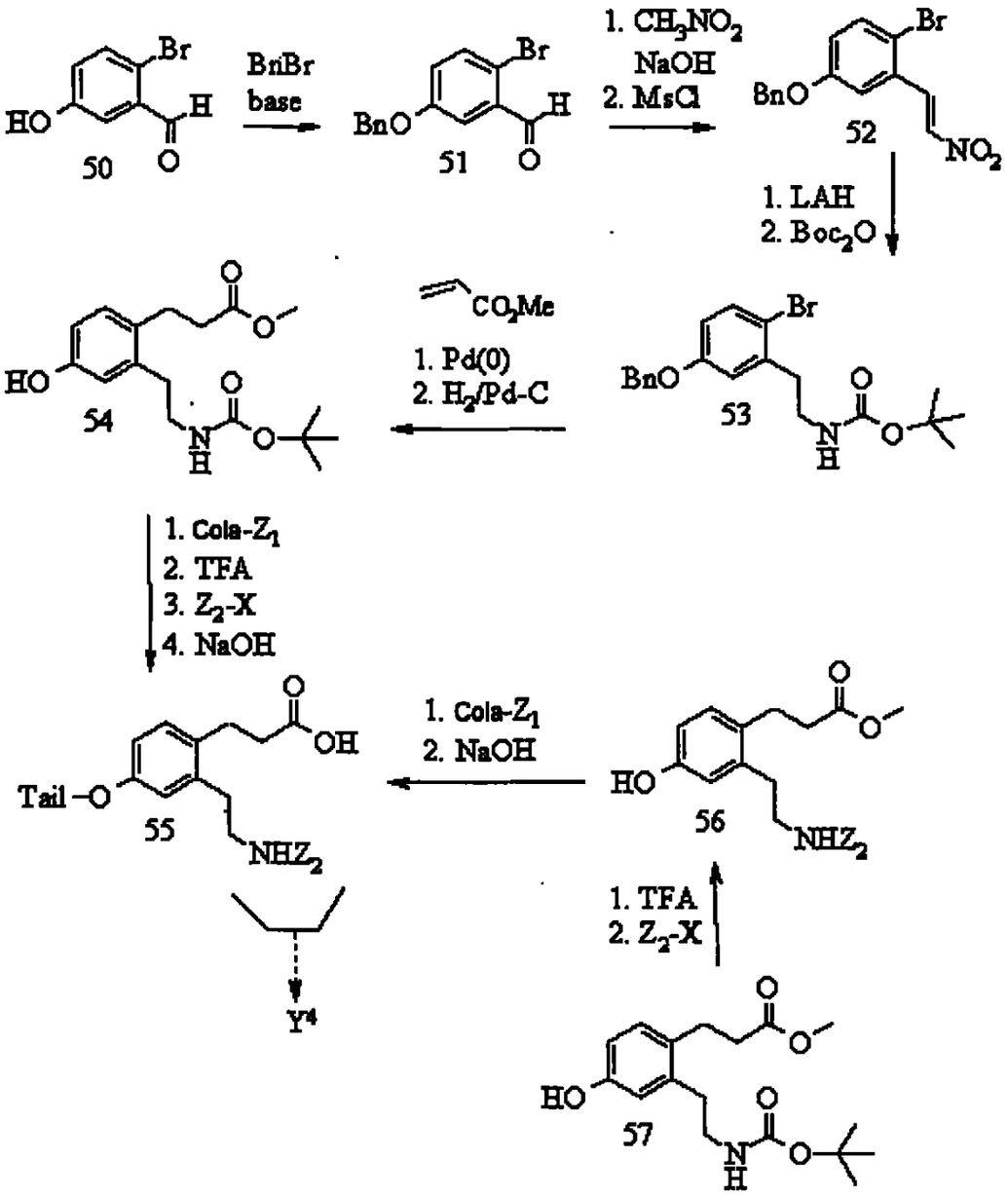


El Esquema de Reacción 13 muestra una síntesis para dihidrocinamatos de aminometilo meta-sustituidos. Un grupo protector tal como bencilo se une al fenol del compuesto (44) para dar el compuesto protegido (45). El compuesto (45) experimenta formación de glicol seguido de reacciones de escisión y oxidación para dar el compuesto de ácido carboxílico (46), que después se convierte en el compuesto de amida (47). El compuesto (47) experimenta una

1206 B2

redisposición y posterior protección de amina con anhídrido de Boc seguido de desprotección de éter bencílico para producir el fenol (48). El compuesto (48) se acopla con una pieza de cola seguido de desprotección para dar el intermedio, que después se experimenta una modificación adicional en la porción aminometilo del compuesto, seguido de hidrólisis para dar el compuesto (49).

Esquema de Reacción 14: Síntesis de dihidrocinamatos de aminoetilo

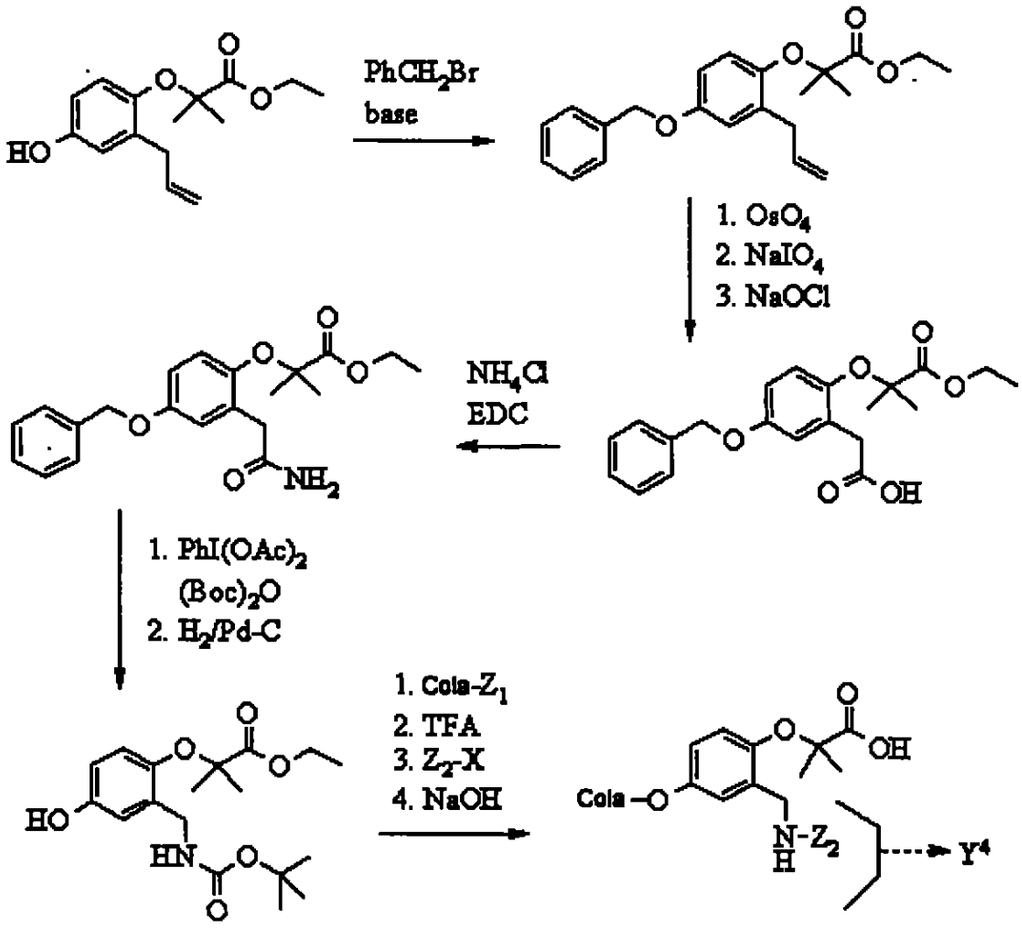


El Esquema de Reacción 14 muestra la ruta de síntesis para preparar piezas de cabeza de dihidrocinamato de aminoetilo. Un grupo protector tal como bencilo se une al alcohol arílico del compuesto (50) para dar el compuesto protegido (51), que después se convierte en un compuesto de nitro-

olefina (52). El compuesto (52) experimenta reducción de la nitro-olefina por tratamiento con LAH seguido de introducción de un grupo protector de amina tal como Boc para dar el compuesto (53). El compuesto (53) experimenta una reacción de acoplamiento con acrilato de metilo en presencia de un catalizador de paladio seguido de desprotección del grupo fenol para dar el compuesto de fenol (54). El compuesto (54) después se acopla con una pieza de cola seguido de desprotección del grupo Boc para dar el compuesto intermedio, que después puede experimentar una modificación adicional en la porción de aminoetilo de compuestos seguido de hidrólisis para dar el compuesto (55). Como alternativa, el compuesto (57) se desprotege seguido de modificación en la porción de aminoetilo del compuesto para dar el compuesto (56). El compuesto (56) puede acoplarse con una pieza de cola seguido de hidrólisis de éster para producir el compuesto (55).

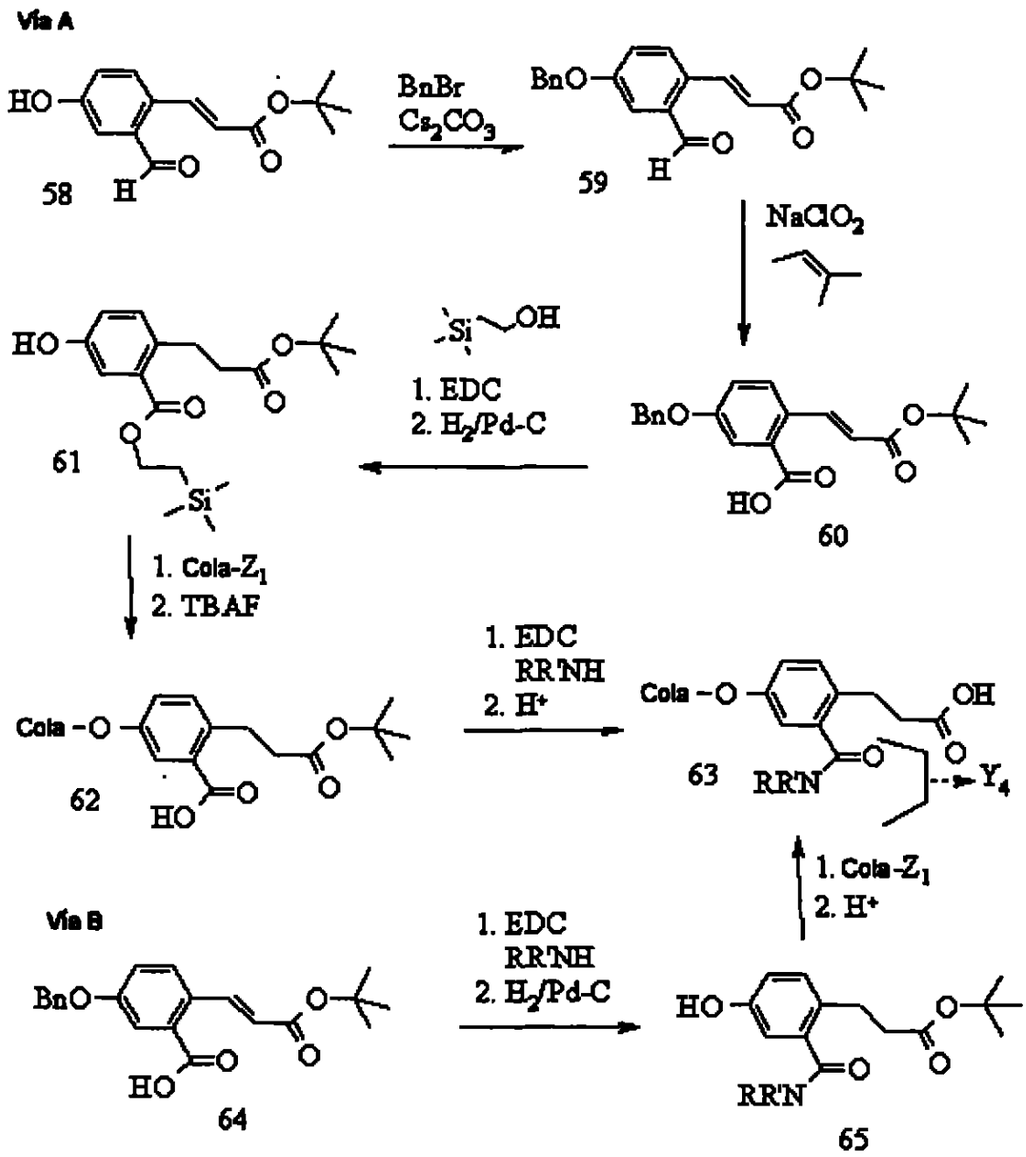
1209

Esquema de Reacción 15: Síntesis de fibratos de aminometilo



El Esquema de Reacción 15 muestra una ruta sintética para preparar compuestos de fibrato de aminometilo. La reacción se realiza siguiendo una ruta sintética sustancialmente similar a la descrita en el Esquema de Reacción 13.

Esquema de Reacción 16: Síntesis de hidrocinamatos de carboxamida

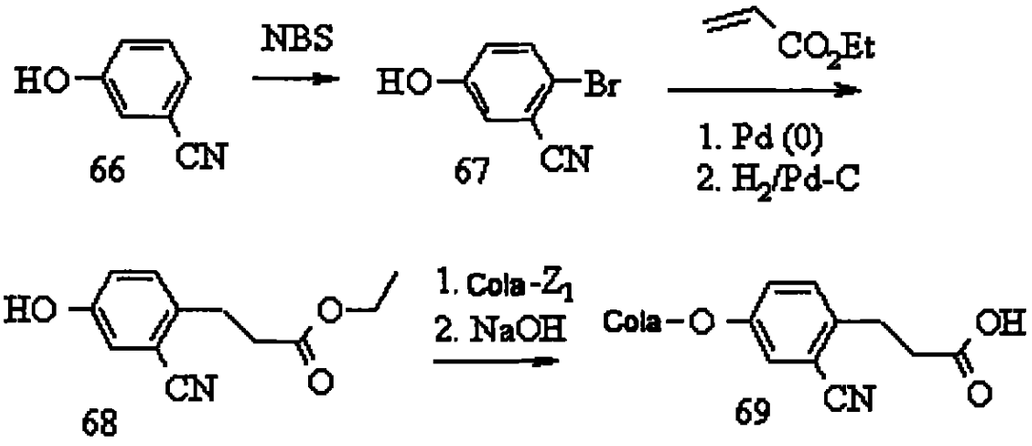


Y^4 = $(C_0\text{-}C_3)C(O)NR^5(C_0\text{-}C_5)\text{-}Y^7$

El Esquema de Reacción 16 muestra la ruta de síntesis para hidrocinamatos de carboxamido por la vía A a la vía B. En la vía A, el grupo protector tal como bencilo se une al fenol del compuesto (58) para dar el

compuesto protegido (59). El compuesto (59) se oxida para dar el compuesto de ácido carboxílico (60), que después experimenta esterificación seguido de desprotección del fenol para dar el compuesto (61). El compuesto (61) se acopla con una pieza de cola seguido de desprotección del grupo ácido carboxílico para dar el compuesto (62), que después experimente formación de amida seguido de hidrólisis de éster para producir el compuesto (63). Como alternativa, como se muestra en la vía B, el compuesto (64) puede experimentar una formación de amida seguido de reducción y desprotección del grupo fenol para dar el compuesto (65). El compuesto (65) después puede acoplarse con una pieza de cola seguido de hidrólisis de éster para producir el compuesto (63).

Esquema de Reacción 17: Síntesis de dihidrocinamatos de ciano

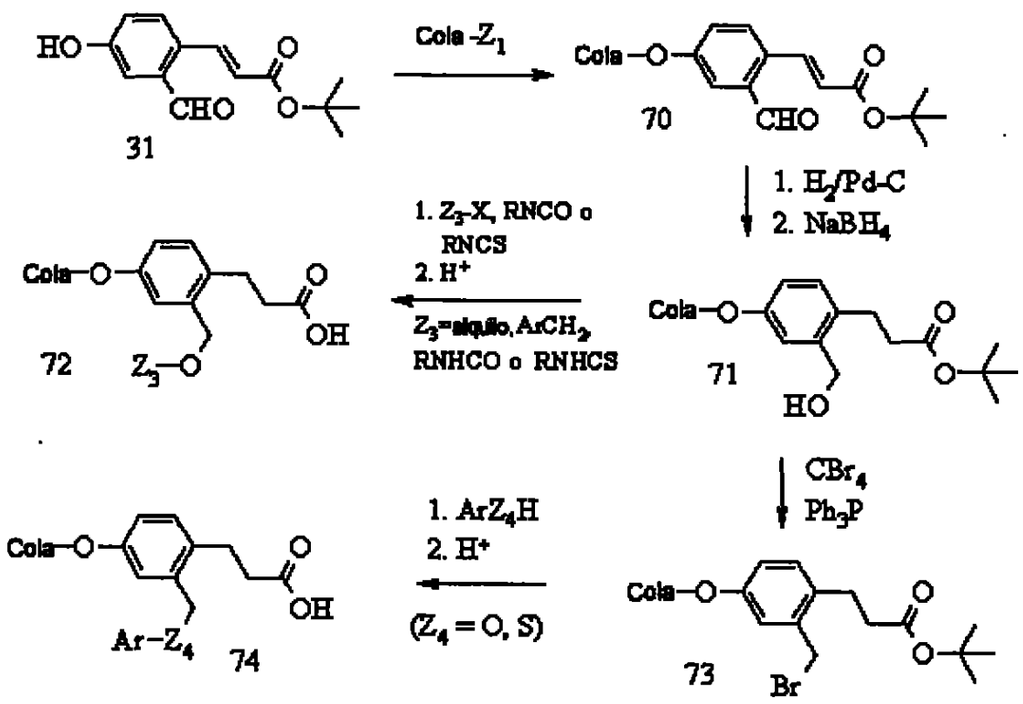


Pueden prepararse dihidrocinamatos de ciano como se muestra en el Esquema de Reacción 17. El compuesto (66) se broma con un agente de bromación tal como NBS para dar el compuesto (67), que después experimenta una reacción de acoplamiento de Heck con acrilato de etilo en presencia de un catalizador de paladio seguido de hidrogenación para dar el compuesto (68).

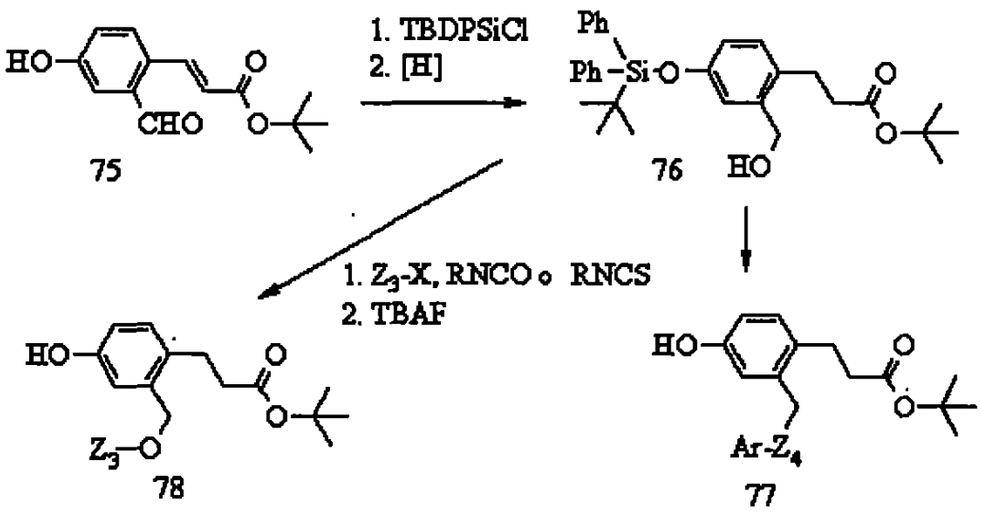
El compuesto (68) se acopla con una pieza de cola seguido de hidrólisis de éster para producir el compuesto ácido carboxílico (69).

Esquema de Reacción 18: Síntesis de dihidrocinamatos de alcoxi

Ruta (a)



Ruta (b)

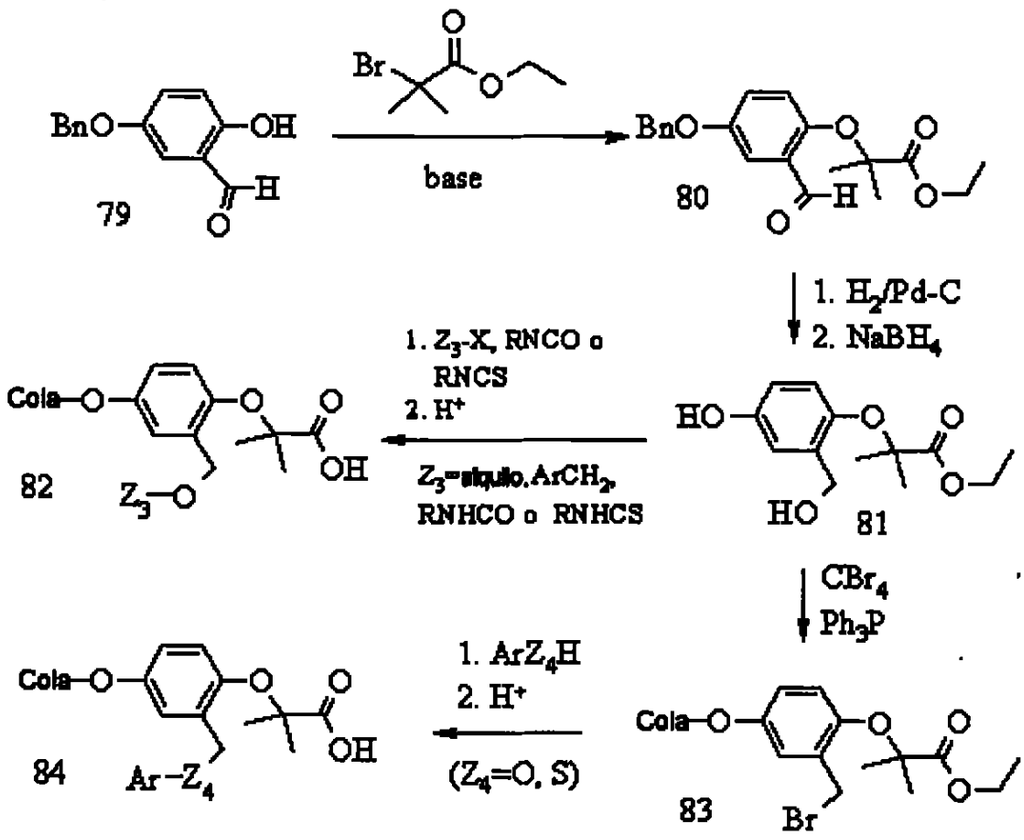


Pueden prepararse dihidrocinamatos de alcoxi como se muestra en el Esquema de Reacción 18. En la ruta (a), el compuesto (31) se acopla con una pieza de cola para dar el compuesto (70), que después experimenta reducción secuencial del doble enlace y aldehído para dar el compuesto del alcohol (71). El compuesto (71) experimenta la reacción de condensación con un isocianato o tioisocianato, haluro de alquilo o haluro arílico seguido de hidrólisis de éster para dar el compuesto (72). Como alternativa, el compuesto (71) puede convertirse en el correspondiente haluro (73) usando un tetrahaluro de carbono y trifenilfosfina. Una reacción de sustitución nucleófila seguido de hidrólisis de éster produce el compuesto (74).

En la ruta (b), un grupo protector tal comoTBDPSi se une al alcohol arílico del compuesto (75) para dar el compuesto (76), que después experimenta una secuencia de reacción similar a la descrita en la ruta (a) para dar el fenol (77). Como alternativa, el compuesto (76) puede experimentar la reacción de condensación con Z_3-X seguido de desprotección para producir el fenol (78). Los compuestos de fenol (77) y (78) pueden tomarse separadamente para dar los compuesto finales por reacción por piezas de cola seguido de hidrólisis de ácido.

1215

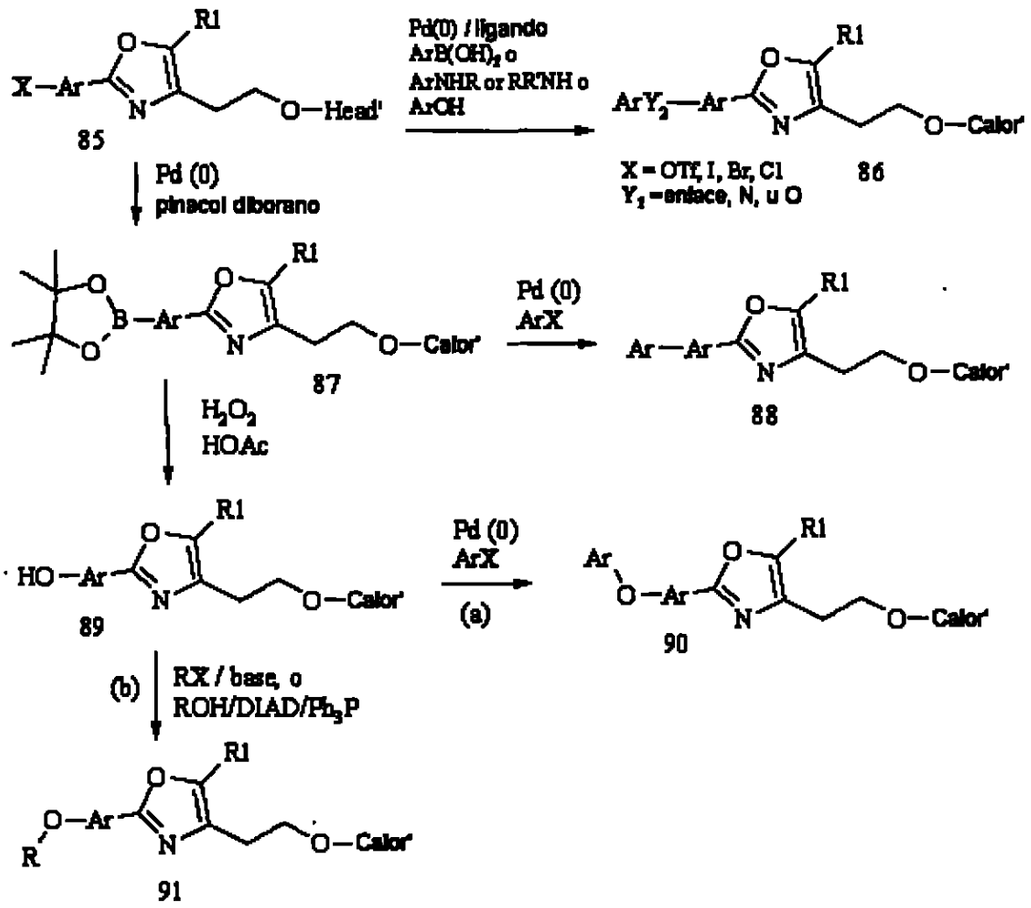
Esquema de Reacción 19: Síntesis de fibratos de alcoxialquilo



El Esquema de Reacción 19 ilustra una ruta sintética para preparar compuestos de fibrato de alcoxialquilo. El compuesto (79) se hace reaccionar con 2-bromoisobutirato de etilo en presencia de una base para dar el compuesto (80). El fenol del compuesto (80) se desprotege seguido de reducción de aldehído en presencia de un agente reductor tal como $NaBH_4$ para dar el compuesto (81). El fenol (81) después experimenta una reacción con Z_3-X seguido de hidrólisis para dar el compuesto de fibrato de alcoxialquilo (82). Como alternativa, el compuesto de fenol (81) puede convertirse en el correspondiente haluro (83) usando un tetrahaluro de carbono y trifenilfosfina.

El tratamiento del compuesto (83) con ArZ_4H seguido de hidrólisis de éster produce el compuesto (84).

Esquema de Reacción 20: Modificación de la pieza de cabeza



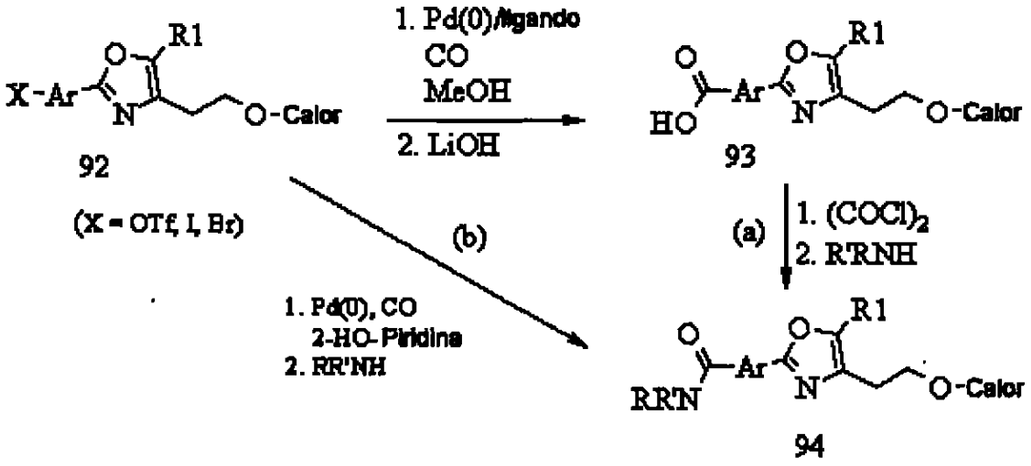
Ar-Y^7-Ar; Ar-Ar; Ar-O-Ar = Y^{1a}

R = H, o alquilo

El Esquema de Reacción 20 ilustra rutas sintéticas para los compuestos con piezas de cabeza modificados. El compuesto de oxazol (85) puede experimentar una reacción de acoplamiento con un alcohol arilborónico, arílico, amina o amina secundaria en presencia de un catalizador de paladio para dar

un compuesto de pieza de cabeza modificado (86). Como alternativa, el compuesto (85) experimenta una reacción de acoplamiento con pinacol de borano en presencia de un catalizador de paladio para dar el compuesto (87), que después se acopla con haluro de arilo para dar un compuesto de diarilo (88). Como alternativa, el compuesto (87) puede oxidarse para dar el fenol (89), que después se acopla con un haluro de arilo en presencia de un catalizador de paladio para dar el compuesto de aril-arilioxi (90) as como se muestra en la ruta (a). Como alternativa, el compuesto (89) puede experimentar una reacción nucleófila con un haluro o alcohol alquílico como se muestra en la ruta (b) para formar el compuesto de éter (91).

Esquema de Reacción 21: Modificación de la pieza de cola



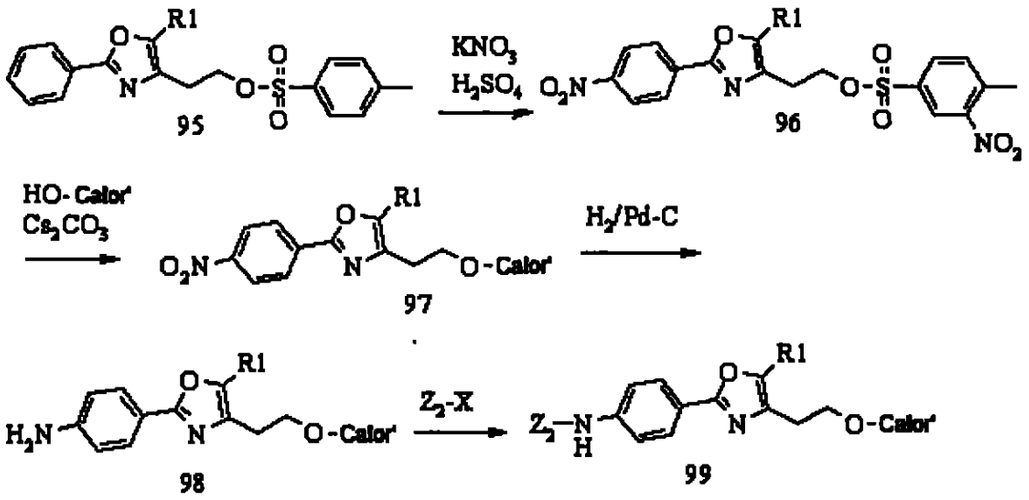
Ar-C(O)NRR' = Y^{1a}

NR'R = sustituyentes definidos en Y^{1a}

El Esquema de Reacción 21 muestra una ruta sintética para modificar la pieza de cola de los presente compuestos. En la ruta (a), el compuesto de pieza de cola de oxazol (92) experimenta carbonilación para dar el compuesto de ácido carboxílico (93), que se convierte en el cloruro de ácido seguido de

reacción con una amina para formar un compuesto de amida (94). Análogamente, en la ruta (b), el compuesto modificado (94) se realiza por carbonilación catalizada con paladio para formar un éster de hidroxipiridina intermedio seguido por una reacción con amina para formar el compuesto de amida.

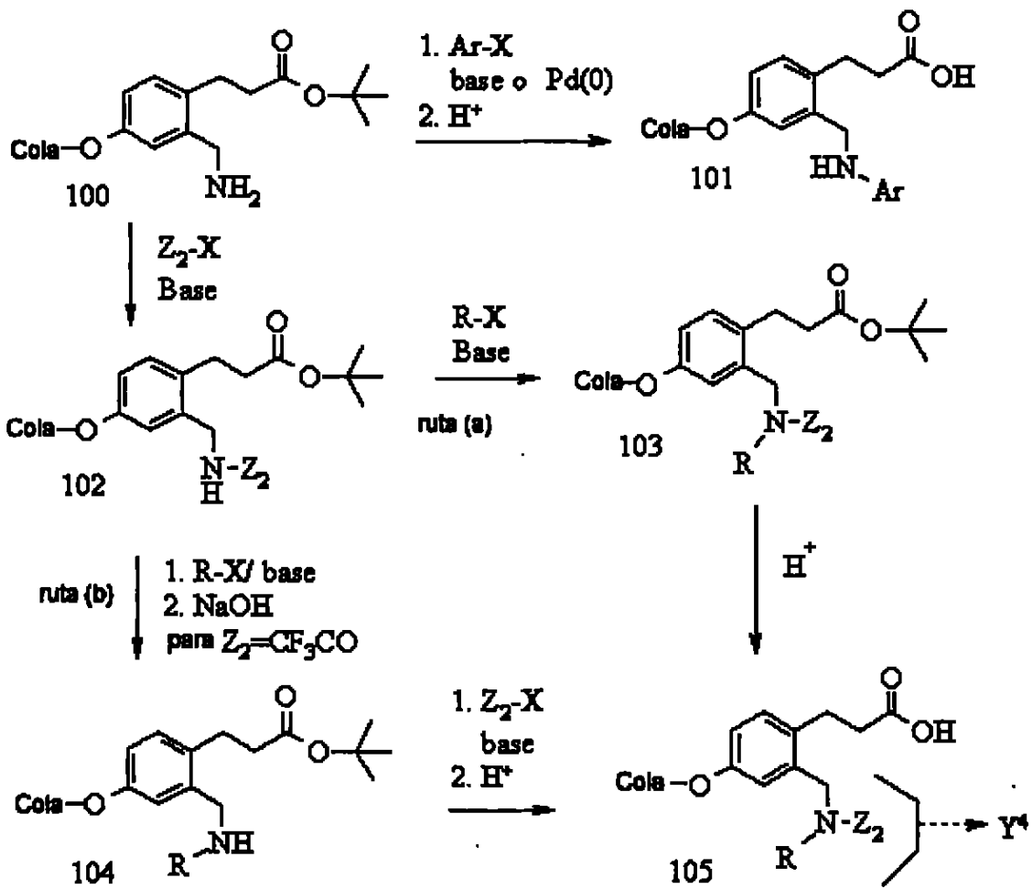
Esquema de Reacción 22: Modificación en la pieza de cola



$NH\text{-}Z^2$ = sustituyentes definidos Y^{1a}

El Esquema de Reacción 22 muestra una ruta sintética para modificar la pieza de cola de los presentes compuestos. El compuesto de oxazolil sufonil éster (95) se nitra para dar el compuesto (96), que después experimenta una reacción de acoplamiento con una pieza de cabeza para dar el compuesto (97). El grupo nitro del anillo de fenilo se reduce para dar el compuesto de anilina, que se modifica para dar el compuesto (99).

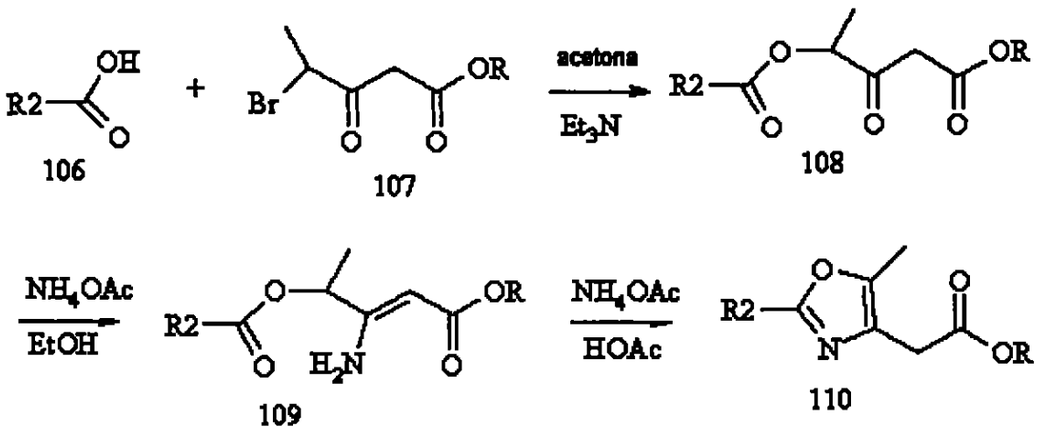
Esquema de Reacción 23: Modificación en la pieza de cabeza N



El Esquema de Reacción 23 muestra una ruta sintética para modificar la pieza de cabeza de los presentes compuesto. El compuesto de pieza de cabeza (100) puede modificarse por acoplamiento con haluro de arilo (Ar-X) en presencia de un catalizador de paladio seguido de hidrólisis de éster para dar el compuesto (101). Como alternativa, el compuesto (100) puede hacerse reaccionar con Z_2-X en presencia de una base para dar el compuesto de aminometilo modificado (102). En la ruta (a), el compuesto (102) puede experimentar sustitución nucleófila en la amina seguido de hidrólisis de éster

para dar el compuesto de ácido (105). Como alternativa, por la ruta (b) con Z_2 como un grupo trifluro-acetilo, la alquilación en condiciones básicas seguido de hidrólisis básica acuosa da el compuesto de amina secundaria (104). La posterior funcionalización de la amina con Z_2-X seguido de hidrólisis de ácida produce el compuesto (105).

Esquema de Reacción 24: Pieza de cola de oxazol



R2 = Y^{1a} tales como arilo, aril-Z-aril o heteroaril-Z-arilo, o alquilo

R = alquilo

En el Esquema de Reacción 24 se muestra una ruta de sintética alternativa para piezas de cabeza de oxazol. El ácido carboxílico (106) se condensa con 2-bromo-3-oxopentanoato (preferiblemente éster metílico) (107) para dar el cetoéster (108). Este último se convierte en un intermedio de intermedia (109) por tratamiento con acetato amónico anhidro. La posterior ciclación del compuesto (109) ácido acético en presencia de acetato amónico anhidro da el compuesto (110). El uso de acetato amónico anhidro obtenido por evaporación azeotrópica con etanol elimina el agua en la reacción, lo que provoca la descarboxilación del compuesto (110). Además, algo del agua

liberada en la reacción se retira en la etapa de enamina. Estas modificaciones junto con un procedimiento de aislamiento simplificado conduce a la formación de mayores rendimientos del oxazol (110).

En los Esquemas, Preparaciones y Ejemplos mostrados a continuación, diversos reactivos, símbolos y abreviaturas tienen los siguientes significados:

BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Boc	t-butoxicarbonilo
CBZ	benciloxicarbonilo
DCM	diclorometano
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DI	desionizado/a
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilamino piridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
eq. (equiv)	equivalente (s)
EDC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl
ESI-MS	termonebulización iónica-espectroscopía de masas
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
FMOC	carbamato de 9-flurorenilmetilo
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HOAc	ácido acético

HOAT:	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HOBT	1-hidroxibenzotriazol hidrato
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
HRMS	espectro de masas de alta resolución
h	hora(s)
LRMS	espectro de masas de baja resolución
LAH	hidruro de litio y aluminio
Me	metilo
Ms	metanosulfonilo
NBS	N-bromosuccinimida
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibencilidenoacetona) dipaladio(0)
F	fenilo
Fe	fenilalanina
Pr	propilo
t.a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBS	tercbutildimetilsililo
TFA	ácido trifluoroacético
TEA	trietilamina
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina

Procedimiento Convencional

Los siguientes procedimientos convencionales (A) a (E) se usan para preparar los compuestos de la presente invención como se ilustra en los Ejemplos mostrados a continuación.

Procedimiento Convencional (A): Acoplamiento de Piezas de Cabeza de Alcohol Arílico con Piezas de Cola de Bromuro o Tosilato

Éster terc-butílico del ácido 3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-4-hidroxi-fenil]-propiónico (67,9 g, 0,178 mol), 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (76,6 g, 0,214 mol) y DMF (680 ml). Se añadió carbonato de cesio (75,4 g, 0,231 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 18 h. Después de enfriar, se añadieron acetato de etilo (890 ml) y agua DI (1200 ml), la mezcla se agitó y las capas se separaron. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaOH 1 N (375 ml) y después con una solución saturada de NaCl (2 x 375 ml). La solución orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar un aceite (107 g).

Procedimiento Convencional (B): Acoplamiento de Mitsunobu de Piezas de Cabeza de Alcohol Arílico con Piezas de Cola de Alcohol

Una mezcla de 2-(5-metil-2-naftalen-2-il-oxazol-4-il)-etanol (112 mg, 0,442 mmol, 1 equiv), éster terc-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (150 mg, 0,445 mmol, 1,00 equiv), y trifenilfosfina (116 mg, 0,442 mmol, 1,00 equiv) en tolueno (10 ml) a temperatura ambiente se trató con azodicarboxilato de dietilo (90 µL, 92 mg, 0,46 mmol, 1,0 equiv) durante un periodo de aproximadamente 3 minutos. La mezcla se agitó durante aproximadamente 23 horas y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice.

Procedimiento Convencional (C): Hidrólisis de Éster en Condiciones Ácidas

Una solución del compuesto del título que contenía éster terc-butílico (0,5 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml) se trató con 90 % ácido trifluoroacético/agua (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas y

después se concentró para dar el correspondiente compuesto de ácido carboxílico. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice cuando fue necesario.

Procedimiento Convencional (D): Hidrólisis de Éster en Condiciones Ácidas

Una mezcla del compuesto del título que contenía éster terc-butílico (0,2 mmol) en 4 M HCl en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas y se concentró para dar el correspondiente compuesto de ácido carboxílico. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice cuando fue necesario.

Procedimiento Convencional (E): Hidrólisis de Éster en Condiciones Básicas:

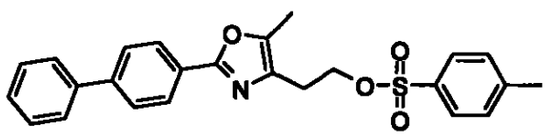
Una solución de éster (0,25 mmol) en MeOH (3 ml) y THF (1,5 ml) se trató con NaOH 2 N (1 ml) y se calentó a 55°C durante aproximadamente 2 horas. La mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (10 ml), salmuera (5 ml) y 5N HCl (1 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice cuando fue necesario.

PREPARACIÓN DE INTERMEDIOS

Preparación de Piezas de cola - Oxazoles

Preparación 1

2-(2-Bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



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

Una solución de monooxima de 2,3-butanodiona (50 g, 0,49 mol) y 4-bromo-benzaldehído (101 g, 0,54 mol) en ácido acético (500 ml) se enfrió a 0°C y después se burbujeó HCl gaseoso a través de la solución durante 35 min mientras que la reacción se agitaba en un baño de hielo. Se añadió éter dietílico (500 ml) a la reacción para precipitar el producto, y la suspensión resultante se agitó 45 min a 0°C antes de filtrarse. Los sólidos se aclararon con Et_2O (50 ml), se recogieron en agua (1 l), y a la suspensión se le añadió NH_4OH conc. (60 ml). Esta mezcla se extrajo con $CHCl_3$. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar 97,4 g (74%) de óxido de 4,5-dimetil-2-(4-bromofenil)-oxazol en forma de un sólido blanco. El compuesto debe usarse directamente en las siguientes 24–48 h. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) 8,34 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) 142,1, 131,9, 129,5, 126,3, 124,1, 122,2, 11,1, 6,2; IR (KBr) 1685, 1529, 1418, 1377, 1233, 1165 cm^{-1}; UV (EtOH) $_{max}$ 307 nm (24371); HRMS (TOF) m/z calculado para $C_{11}H_{11}{}^{79}BrNO_2$: 267,997. Encontrado 267,9951,

Etapa B: 2-(4-Bromofenil–4-(clorometil)–5-metiloxazol

Una solución de óxido de 4,5-dimetil-2-(4-bromofenil)-oxazol óxido (96,6 g, 0,36 mol) en $CHCl_3$ (0,90 l) se trató gota a gota con oxicloruro de fósforo (61,1 g, 0,40 mol) produciendo una exotermia en la reacción y después se agitó a reflujo durante 30 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con agua (2 x 1 l). Los lavados acuosos combinados se extrajeron de nuevo con CH_2Cl_2 (2 x 400 ml). Las capas orgánicas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para dar el producto bruto que se recristalizó en hexanos calientes (300 ml), decantando el sobrenadante caliente decantando el

sobrenadante caliente de un material oleoso oscuro. El aceite oscuro restante se agitó en más hexanos calientes (200 ml), y los sobrenadantes combinados se enfriaron a 0°C. El producto se aisló por filtración en forma de un polvo de color verde-lima (74,2 g, 72%): Rf = 0,39 en 20% acetato de etilo/hexanos. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) 7,88–7,86 (m, 2H), 7,59–7,56 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 2,42 (s, 3H); ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) 159,2, 146,9, 133,2, 132,0, 127,6, 126,1, 124,7, 37,1, 11,5; IR (KBr) 2970, 1633, 1599, 1481, 1401, 1258, 1117, 1008 cm^{-1}; UV (EtOH) $_{max}$ 281 nm (21349); HRMS (FAB) m/z calculado para $C_{11}H_{10}{}^{79}BrClNO$: 285,9634. Encontrado 285,9641; Anal. Calculado para $C_{11}H_9ClBrNO$: C, 46,11; H, 3,17; N, 4,89; Cl, 12,37; Br, 27,88. Encontrado C, 46,28; H 3,07; N, 4,81; Cl, 12,36; Br, 27,88,

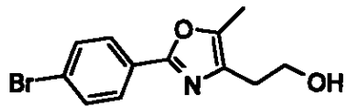
Etapa C: Ácido 2-(4-bromofenil)-5-metil-4-oxazol acético

A una solución de 2-(4-bromofenil–4-(clorometil)–5-metiloxazol (64,8 g, 0,23 mol) en DMF (400 ml) se le añadió cianuro potásico en polvo (22,1 g, 0,34 mol) y yoduro potásico (28,6 g, 0,17 mol), y la mezcla resultante se calentó a 85°C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se disolvió carbonato potásico (5 g) en agua (800 ml) y se añadió gota a gota a la reacción para precipitar 2-(4-bromofenil–4-(cianometil)–5-metiloxazol (agitar vigorosamente durante 15 min después de la adición) que se aisló por filtración y se lavó con agua (2 x 400 ml). El 2-(4-bromofenil–4-(cianometil)–5-metiloxazol bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 7,85 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

El 2-(4-bromofenil–4-(cianometil)–5-metiloxazol bruto (asumido 0,22 mol) se combinó con 2-metoxietanol (630 ml) y a la reacción se le añadió KOH sólido al 85% (74,6 g, 1,33 mol) en agua (360 ml). La mezcla se calentó a

reflujo durante 3 h, se enfrió, se inactivó con HCl 2 M (500 ml), y se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró, usando tolueno para retirar por destilación azeotrópica el 2-metoxietanol residual. El producto bruto (57,3 g) se recristalizó en tolueno (450 ml) para dar 39,8 g (60%) de ácido 2-(4-bromofenil)-5-metil-4-oxazol acético en forma de un polvo blanco. Rf = 0,23 en 10% MeOH/CH_2Cl_2; ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) 9,00 (s a, 1H), 7,85–7,83 (m, 2H), 7,58–7,56 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) 173,8, 159,0, 146,2, 132,0, 129,1, 127,6, 125,9, 124,7, 31,5, 10,2; IR ($CHCl_3$) 2923, 1699, 1641, 1481, 1428, 1306, 1234, 1010, 829, 727 cm^{-1}; UV $(EtOH)_{max}$ 288 nm (19626).

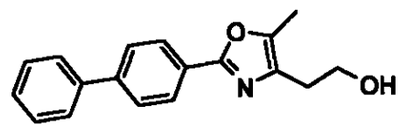
Etapa D: 2-(4-Bromofenil)-5-metil-4-oxazoletanol



Una solución de ácido 2-(4-bromofenil)-5-metil-4-oxazol acético (39,1 g, 0,13 mol) en THF seco (175 ml) se trató gota a gota con complejo de complejo de borano/THF (227 ml de una solución 1,0 M en THF, 1,3 mol) durante 2 h a aproximadamente 35°C. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2. La reacción se interrumpió con la adición lenta de metanol (60 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con NaOH 1 N (50 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 200 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O (3 x 100 ml), se secó ($MgSO_4$), y se concentró. El producto bruto (38,7 g) se recristalizó en tolueno (200 ml, sólido lavado con hexanos fríos) para dar 26,9 g (72%) de 2-(4-bromofenil)-5-metil-4-oxazoletanol en forma de un polvo blanco. Rf = 0,37 en MeOH al 10%/CH_2Cl_2, ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) 7,84–7,82 (m, 2H), 7,57–7,55 (m, 2H), 3,91 (q, J =

5,5 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 6 Hz, OH), 2,72 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H); ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) 158,7, 144,5, 134,2, 131,9, 127,4, 126,4, 124,3, 61,8, 28,1, 10,1; IR (KBr) 3293, 2948, 1642, 15985, 1480, 1472, 1401, 1053, 1003, 836, 734 cm^{-1}; UV (EtOH) $_{max}$ 290 nm (20860); Anal. Calculado para $C_{12}H_{12}BrNO_2$: C, 51,09; H, 4,29; N, 4,96; Br, 28,32. Encontrado C, 51,31; H 4,06; N, 4,90; Br, 28,19,

Etapa E: 2-(Bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)etanol



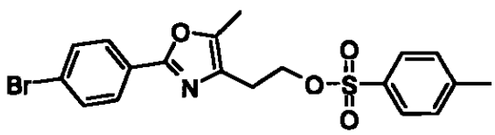
Se disolvieron 2-(4-bromofenil)-5-metil-4-oxazoletanol (10,0 g, 35,0 mmol) y ácido fenilborónico (4,5 g, 38,0 mmol) en n-propanol (120 ml) antes de añadir trifenilfosfina (165,2 mg, 0,63 mmol), acetato de paladio (46 mg, 2,1 mmol), y Na_2CO_3 (4,5 g, 42 mmol disuelto en 30 ml de H_2O destilado). La solución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

Etapa F: 2-(2-Bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)etil éster del ácido tolueno-4 sulfónico

A una solución de 2-(bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)etanol (15,8 g, 56,6 mmol) en CH_2Cl_2 (250 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 se le añadió en porciones piridina (14,7 g, 185 mmol, 15,0 ml), DMAP (2,03 g, 16,6 mmol), y después anhídrido de tosilo (24,57 g, 75,2 mmol). La reacción mostró una exotermia de 32°C y se agitó 30 min antes de añadirse más anhídrido de tosilo (2,3 g). La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml) y se agitó vigorosamente con HCl 1 N (150 ml) durante 15 min. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se filtró a través de una capa de gel de sílice (100 ml, cargado con CH_2Cl_2). El gel de sílice se eluyó con acetato de etilo (100 ml), y la solución se concentró para dar 2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico en forma de un sólido blanco (23,3 g, 95%). Rf = 0,51 en 60% acetato de etilo/hexanos. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 7,97 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,66 (t, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 4,37 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Preparación 2

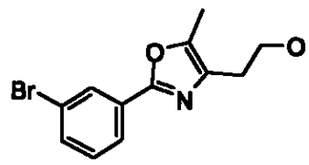
2-(4-Bromofenil-5-metil-oxazol-4-il)etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-bromofenil)-5-metil-4-oxazoletanol de acuerdo con el Procedimiento 1, Etapa F: MS (ESI) m/z 436,0 $(M+H)^+$.

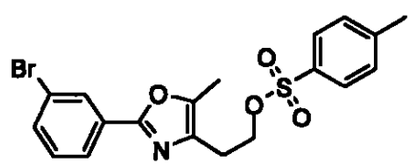
Los siguientes compuestos intermedios se prepararon sustancialmente de una forma similar a la descrita en las Preparaciones 1 y 2,

2-(3-Bromofenil)-5-metil-4-oxazoletanol:



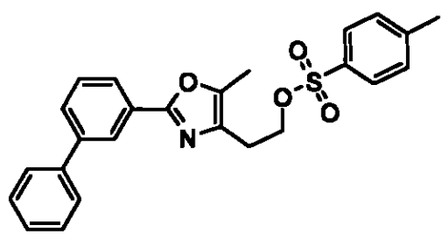
^{1}H RMN (300 MHz, d_6-DMSO) δ 7,99 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 5,5 Hz, OH), 3,63 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H);

2-(3-bromofenil-5-metil-oxazol-4-il)etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



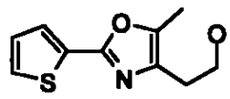
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (t, J = 1,6 Hz, 1H) 7,80 (dt, J = 7,6 Hz, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (dt, J = 7,6 Hz, J = 1,6 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,30 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); MS (ESI) m/z 436,0 $(M+H)^+$.

2-(2-bifenil-3-il-5-metil-oxazol-4-il)etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



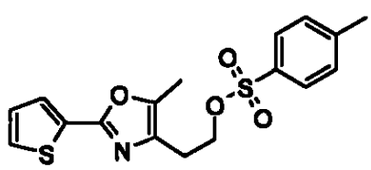
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

2-(5-Metil-2-tiofen-2-il-4-oxazoletanol



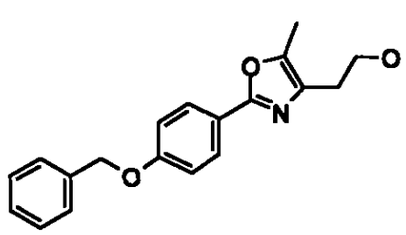
^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): ḍ 7,54 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 3,87 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,5 (s, 1H), 2,67 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,25 (s, 3 H)

2-(5-metil-2-tiofen-2-iloxazol-4-il)etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



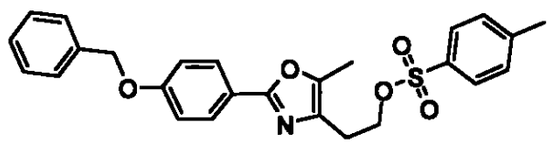
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): ḍ 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 3,8, 1,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 4,9, 1,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,08 (dd, J = 4,8, 3,5 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 6,3 Hz, 2H) , 2,80 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3 H); p.f. 107-109°C.

2-[2-(4-Benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol



^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 7,45-34 (m, 5H), 7,02 (d, 2H, J = 8,60 Hz), 5,11 (s, 2H), 3,91 (t, 2H , J = 5,7 Hz), 2,71 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,31 (s, 3H); MS (ES^+) Calculado para $C_{19}H_{20}NO_3$: Encontrado m/e 310 (M + 1, 100%)

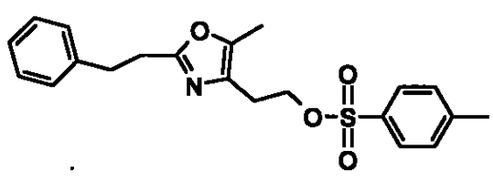
2-[2-(4-benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



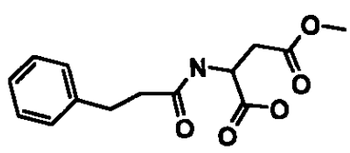
^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80-7,78 (m, 2H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,45-7,34 (m, 5H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,02-6,99 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,29 (t, 2H, J = 6,45 Hz), 2,80 (t, 2H, J = 6,45 Hz), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H); HRMS (ES^+) m/z masa exacta calculada para $C_{26}H_{26}NO_5S$ 464,1532, encontrada 464,1531; Anal. Calculado para $C_{26}H_{25}NO_5S$: C, 67,37; H, 5,44; N, 3,02. Encontrado C, 66,59; H 5,33; N, 3,06,

Preparación 3

2-(5-metil-2-fenetil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



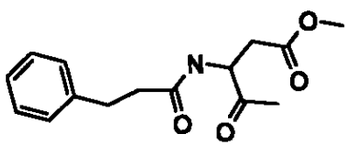
Etapa A: 4-Metil éster del ácido 2-(3-fenil-propionilamino)-succínico



Se combinaron L-aspartato de metilo (15,0 g, 0,082 mol), agua DI (245 ml), acetona (20 ml), y Na_2CO_3 (30,8 g, 0,286 mol) y la solución se enfrió a 5°C. Al compuesto se le añadió cloruro de 3-fenil-propionilo (13,3 ml, 0,089 mol) gota a gota mediante un embudo de adición durante 10 min. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. A la suspensión viscosa se le añadió HCl conc. (50 ml) hasta que el p.f. fue ≤ 4,0. La mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Las capas

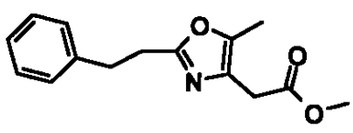
orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El aceite incoloro transparente se usó sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (s a, 1H), 7,28-7,17 (m, 5H), 6,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,87 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,89 (A de ABX, J_{AB} = 17,6 Hz, J_{AX} = 4,8 Hz, 1H), 2,88 (B de ABX, J_{BA} = 17,6 Hz, J_{BX} = 4,0 Hz, 1H), 2,69 (t, J = 7,6 Hz, 2H); MS (EI+) 280 (M+H), 302 (M+H+Na).

Etapa B: éster metílico del ácido 4-oxo-3-(3-fenil-propionilamino)-pentanoico



Se combinaron 4-metil éster del ácido 2-(3-fenil-propionilamino)-succínico (10 g, 36 mmol), piridina (50 ml) y anhídrido acético (45 ml) en un matraz de 500 ml. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió agua DI (100 ml). La mezcla de reacción se repartió entre agua y CH_2Cl_2 (200 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1 N (50 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El material se usó sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31-7,20 (m, 5H), 6,79 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 4,72 (X de ABX, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,01-2,93 (m, 3H), 2,71-2,62 (m, 3H), 2,11 (s, 3H); MS (EI) 278,1 (M+H).

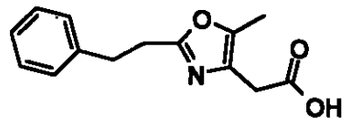
Etapa C: Éster metílico del ácido (5-Metil-2-fenetil-oxazol-4-il)-acético



En un matraz de 100 ml, se combinaron éster metílico del ácido 4-oxo-3-(3-fenil-propionilamino)-pentanoico (10 g, 36 mmol) y anhídrido acético (28 ml).

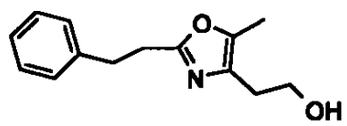
Después de la adición de H_2SO_4 concentrado (1 ml), la solución se calentó a 90°C durante 30 min y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó lentamente con agua DI (30 ml, exotermia potencial). La mezcla de reacción se repartió entre CH_2Cl_2 (150 ml) y agua (150 ml). La fase orgánica se lavó con agua DI, 10% $NaHCO_3$ (ac.), salmuera (150 ml), y después se secó ($MgSO_4$) y se concentró hasta un aceite pardo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (600 ml SiO_2, EtOAc al 35%/hexanos) para proporcionar el producto deseado (3,25 g) en forma de un aceite amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33-7,20 (m, 5H), 3,72 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,08-2,96 (m, 4H), 2,24 (s, 3H); MS (EI+) 260 (M+H).

Etapa D: Ácido (5-metil-2-fenetil-oxazol-4-il)-acético



Se trató éster metílico del ácido (5-metil-2-fenetil-oxazol-4-il)-acético (8,75 g, 33,8 mmol), en MeOH (120 ml) con 5N NaOH (40 ml), y después la solución se calentó a 40 °C. Después de 40 min, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se suspendió en agua (75 ml) y se acidificó a pH=1 con HCl 5 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x), se secó ($MgSO_4$), y se concentró para proporcionar 5,25 g (63%) del producto en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33-7,20 (m, 5H), 3,52 (s, 2H), 3,06-3,03 (m, 4H), 2,24 (s, 3H).

Etapa E: 2-(5-Metil-2-fenetil-oxazol-4-il)-etanol



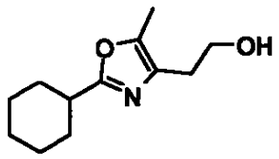
Se añadió complejo de BH_3-THF (49 ml de una solución 1,0 M en THF) gota a gota mediante un embudo de adicción durante 50 min a una solución de ácido (5-metil-2-fenetil-oxazol-4-il)-acético (5,05 g, 20,6 mmol) en THF (35 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y después se inactivó con MeOH (12 ml). Después de calentar a 50 °C durante 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se repartió entre CH_2Cl_2 y NaOH 1 N. La fase orgánica se lavó con salmuera (1x 50 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró hasta obtener un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (500 ml SiO_2, EtOAc al 35%/hexanos) para proporcionar 3,99 g (84%) del producto deseado en forma de un aceite incoloro transparente. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33-7,20 (m, 5H), 3,84 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 3,06-2,67 (m, 4H), 2,62 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H); MS (EI+) 232,19 (M+H); 254,15 (M+H+Na).

Etapa F: 2-(5-metil-2-fenetil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

Una solución de 2-(5-metil-2-fenetil-oxazol-4-il)-etanol (1,2 g, 5,19 mmol) en CH_2Cl_2 a 0°C se trató con piridina (1,64 g, 20,7 mmol, 1,68 ml), DMAP (190 mg, 1,56 mmol), y anhídrido de tosilo (2,2 g, 6,75 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y, después de 90 min, la solución se filtró a través de una capa de gel de sílice (aclarada con CH_2Cl_2). El producto se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,31-7,17 (m, 7H), 4,21 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,01-2,88 (m, 4H), 2,75 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

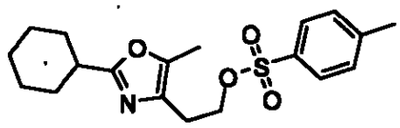
Los siguientes compuestos intermedios se prepararon sustancialmente de una forma similar a la descrita en la Preparación 3.

2-(2-Ciclohexil-5-metil-oxazol-4-il)-etanol:



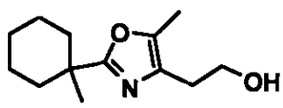
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d3,73 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,58 (tt, *J* = 11,6, 3,6 Hz, 1H), 2,54 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,74 (dt, *J* = 12,8, 3,6 Hz, 2H), 1,67-1,62 (m, 1H), 1,41 (qd, *J* = 12,0, 3,2 Hz, 1H), 1,33-1,17 (m, 4H); MS (EI+) 210,1 (M+H).

2-(2-ciclohexil-5-metil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



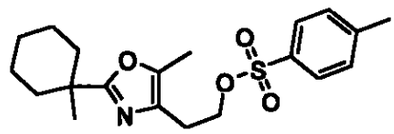
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,16 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,70 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,56 (tt, *J* = 11,6, 3,6 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,74 (dt, *J* = 12,8, 3,6 Hz, 2H), 1,67-1,62 (m, 1H), 1,41 (qd, *J* = 12,0, 3,2 Hz, 1H), 1,33-1,17 (m, 4H); MS (EI+) 364,1 $(M+H)^+$.

2-[5-Metil-2-(1-metilciclohexil)oxazol-4-il]etanol



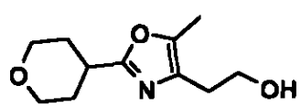
MS (EI+) 224,1 $(M+H)^+$.

2-[5-metil-2-(1-metilciclohexil)oxazol-4-il]etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



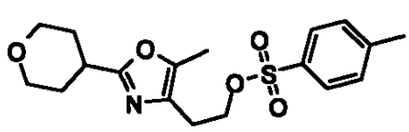
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,61-2,02 (m, 2H), 1,56-1,30 (m, 8H), 1,19 (s, 3H); MS (EI) 378,2 $(M + H)^+$.

2-[5-Metil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-oxazol-4-il]-etanol



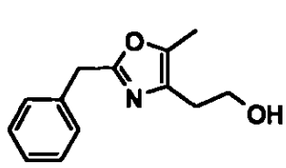
MS (EI) 212,2 $(M + H)^+$.

2-[5-metil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-oxazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



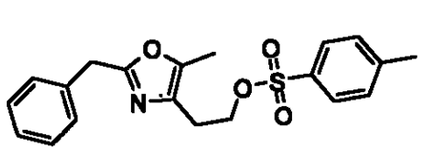
MS (EI) 366,2 $(M + H)^+$.

2-(2-Bencil-5-metil-oxazol-4-il)-etanol



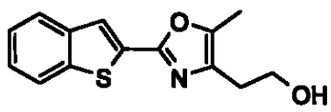
MS (EI) 218,0 $(M + H)^+$.

2-(2-bencil-5-metil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



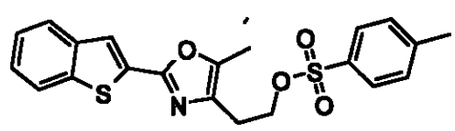
MS (EI) 372,1 $(M + H)^+$.

2-(2-Benzo[b]tiofen-2-il-5-metil-oxazol-4-il)-etanol



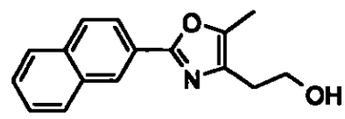
^1H RMN ($CDCl_3$) δ 7,81 (m, 3 H), 7,38 (m, 2 H), 3,94 (m, 2 H), 3,07 (s a, 1 H), 2,73 (t, 2 H, J = 6 Hz), 2,34 (s, 3 H); ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 155,9, 145,0, 140,5, 139,8, 134,5, 129,9, 125,9, 125,1, 124,7, 123,7, 122,7, 61,9, 28,5, 10,4; MS (EI) 260,1 $(M + H)^+$.

2-(2-Benzo[b]tiofen-2-il-5-metil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



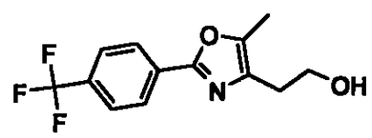
^1H RMN ($CDCl_3$) δ 7,85 (m, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,67 (d, 2 H, J = 8 Hz), 7,39 (m, 2 H), 7,21 (m, 2 H), 4,31 (t, 2 H, J = 2 Hz), 2,83 (t, 2 H, J = 6 Hz), 2,32 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H).

2-(5-Metil-2-naftalen-2-il-oxazol-4-il)-etanol



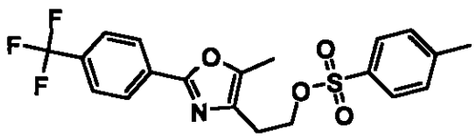
HRMS calculado para $C_{16}H_{16}NO_2$: m/z 254,1181. Encontrado: 254,1167.

2-[5-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etanol



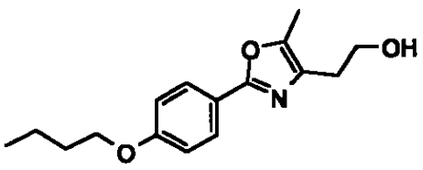
MS (EI) 272 $(M + H)^+$.

2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



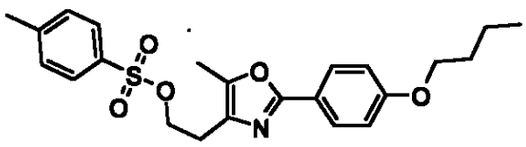
MS (EI) 426 $(M + H)^+$; p.f. 110,2°C.

2-[2-(4-Butoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol



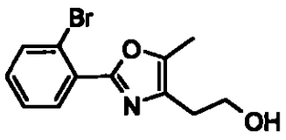
MS (EI) 276 $(M + H)^+$.

2-[2-(4-butoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



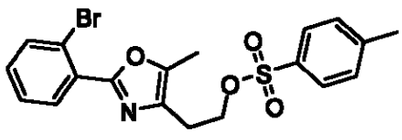
MS (EI) 430 $(M + H)^+$; p.f. 84,9°C.

2-(2-Bromofenil-5-metil-oxazol-4-il)-etanol



MS (EI) 282,1 $(M + H)^+$.

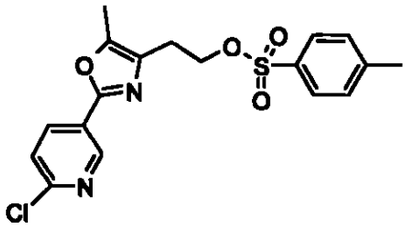
2-(2-bromofenil-5-metil-oxazol-4-il)etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



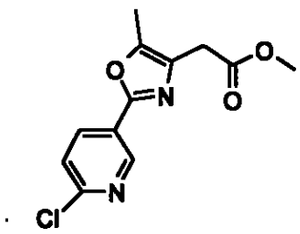
MS (EI) 438,1 $(M + H)^+$.

Preparación 4

2-[2-(6-cloro-piridin-3-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

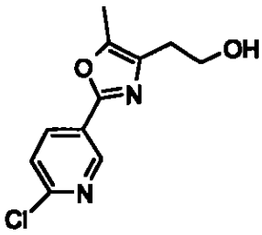


Etapa A: Éster metílico del ácido 3-[2-(6-cloro-piridin-3-il)-5-metil-oxazol-4-il]-acético



De acuerdo con la Preparación 3, Etapas A a C, se convirtió ácido 6-ácido cloronicotínico en el compuesto del título. MS (ESI) m/z 267 $(M+H)^+$.

Etapa B: 3-[2-(6-Cloro-piridin-3-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol



Una solución de éster metílico del ácido 3-[2-(6-cloro-piridin-3-il)-5-metil-oxazol-4-il]-acético (500 mg, 1,88 mmol) en THF (20 ml) a 0°C se trató con LAH

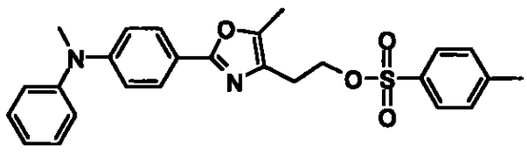
(90 mg, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y inactivó con agua (0,1ml), NaOH al 15% (0,1 ml), y agua (0,3 ml). La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró para dar el alcohol del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 239 $(M+H)^+$.

Etapa C: 2-[2-(6-Cloro-piridin-3-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

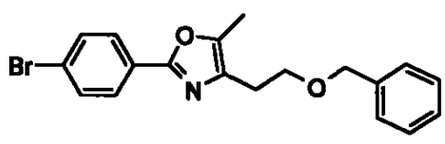
Una solución de 3-[2-(6-cloro-piridin-3-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol bruto (1,88 mmol max) en CH_2Cl_2 (10 ml) se trató con cloruro de *para*-toluenosulfonilo (0,4 g, 2,3 mmol), DMAP (40 mg), y trietilamina (0,4 ml, 2,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml). La mezcla se lavó con agua, y la capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 10/1 a 2/1) para producir el compuesto del título (295 mg, 40% en dos etapas). MS (ESI) m/z 393 $(M+H)^+$.

Preparación 5

2-{5-metil-2-[4-(metil-fenil-amino)-fenil]-oxazol-4-il}-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

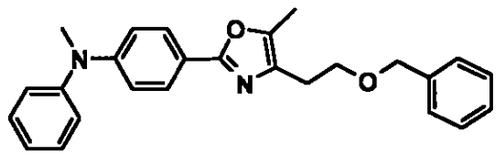


Etapa A: 4-(2-Benciloxi-etil)-2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol



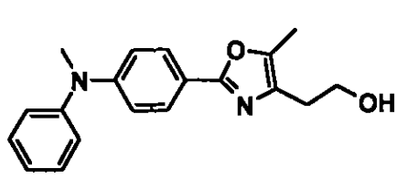
Una solución de 2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol (3,17 g, 11,2 mmol) en DMF (25 ml) se trató con NaH (0,67 g, dispersión en aceite al 60%) a 0°C y se agitó durante 5 min. Se añadió bromuro de bencilo (2,90 g, 16,9 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se interrumpió con agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se concentraron, y se purificaron por cromatografía en una columna de gel de sílice (10% EtOAc/hexanos) para producir el compuesto del título en forma de un aceite (2,50 g, 60%).

Etapa B: {4-[4-(2-Benciloxi-etil)-5-metil-oxazol-2-il]-fenil}-metil-fenil-amina



Una solución de 4-(2-benciloxi-etil)-2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol (200 mg, 0,538 mmol) en tolueno (5,0 ml) en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de gas nitrógeno se trató con $Pd(OAc)_2$ (50 mg), 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (20 mg), N-metil anilina (115 mg, 1,08 mmol), y t-butóxido sódico (104 mg, 1,08 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 105 °C durante 14 h. La mezcla se enfrió y se purificó directamente por cromatografía en columna de gel de sílice (30-50% EtOAc/hexanos) para producir el compuesto del título (195 mg, 91%). MS (ESI) m/z 399,3 $(M+H)^+$.

Etapa C: 2-{5-Metil-2-[4-(metil-fenil-amino)-fenil]-oxazol-4-il}-etanol



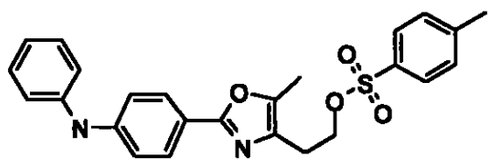
Una solución de {4-[4-(2-benciloxi-etil)-5-metil-oxazol-2-il]-fenil}-metil-fenil-amina (195 mg, 0,490 mmol) en THF (2 ml) y EtOH (10 ml) se trató con una suspensión de Pd/C (200 mg) en EtOH (2 ml). La mezcla resultante se trató con hidrógeno en una presión de globo durante 14 h y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró, y el producto bruto se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice (50% EtOAc/hexanos) para producir el compuesto del título (91 mg, 60%).

Etapa D: 2-{5-metil-2-[4-(metil-fenil-amino)-fenil]-oxazol-4-il}-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

Una solución de 2-{5-metil-2-[4-(metil-fenil-amino)-fenil]-oxazol-4-il}-etanol (91 mg, 0,30 mmol) en CH_2Cl_2 (4,0 ml) se trató con cloruro de *para*-toluenosulfonilo (68 mg, 0,36 mmol), trietilamina (0,20 ml) y unos pocos cristales de DMAP. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 h y se inactivó con agua (0,2 ml). La mezcla se purificó directamente por cromatografía en columna de gel de sílice (40% EtOAc/hexanos) para producir el compuesto del título (120 mg, 83%). MS (ESI) m/z 463,1 $(M+H)^+$.

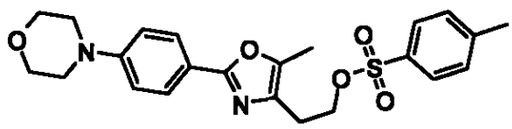
Los siguientes compuestos intermedios se prepararon de una forma sustancialmente similar a la de la Preparación 5.

2-[5-metil-2-(4-fenilamino-fenil)-oxazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



MS (ESI) m/z 449,1 $(M+H)^+$.

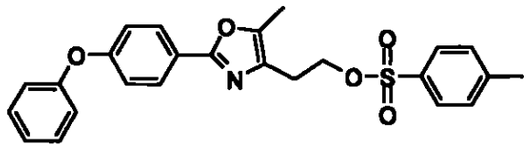
2-[5-metil-2-(4-morfolin-4-il-fenil)-oxazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



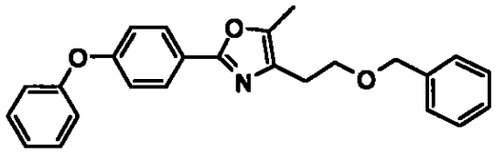
MS (ESI) m/z 443,1 $(M+H)^+$.

Preparación 6

2-[5-metil-2-(4-fenoxi-fenil)-oxazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



Etapa A: 4-(2-Benciloxi-etil)-5-metil-2-(4-fenoxi-fenil)-oxazol



Una mezcla de 4-(2-benciloxi-etil)-2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol (0,025 mol, 9,2 g), fenol (0,03 mol, 2,8 g), K_3PO_4 (0,05 mol, 10,6 g), 2-(di-*terc*-butilfosfino)bifenilo (1,8 mmol, 0,54 g) y $Pd(OAc)_2$ (1,2 mmol, 0,28 g) en tolueno (350 ml) se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 100°C durante 18 h. Se añadieron más $Pd(OAc)_2$ (0,5 g) y ligando de fosfina (1,0 g) y la mezcla se calentó durante 5 h a 100°C. La reacción se concentró y se purificó directamente por cromatografía en gel de sílice (4/1 hexanos/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (7,6 g).

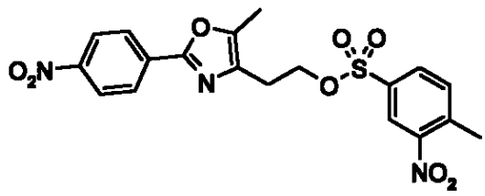
1245

Etapa B: 2-[5-metil-2-(4-fenoxi-fenil)-oxazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

De acuerdo con la Preparación 5, Etapas C a D, se convirtió 4-(2-benciloxi-etil)-5-metil-2-(4-fenoxi-fenil)-oxazol en el compuesto del título. ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,37 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 7,15 (m, 3H), 7,12 (m, 4H), 4,39 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,81 (t, 2H, 6,4 Hz), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Preparación 7

2-[5-Metil-2-(4-nitro-fenil)-oxazol-4-il]-etil éster del ácido 4-metil-3-nitro-bencenosulfónico

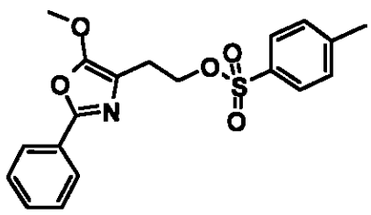


Una mezcla de nitrato potásico (3,0 g, 30 mmol, 2,7 equiv) y ácido sulfúrico (10 ml, 18 g, 94 mmol, 17 equiv) se enfrió a 0°C. Se añadió 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (4,00 g, 11,2 mmol, 1 equiv) y el baño de hielo se retiró. La mezcla de reacción se calentó con una pistola de calor hasta que se disolvió el tosilato. Después de 30 min, la solución se vertió en H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró (75°C) hasta un aceite naranja (4,41 g). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (30-50% EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (3,64 g, 73%). MS (ESI) m/z 447 $(M+H)^+$.

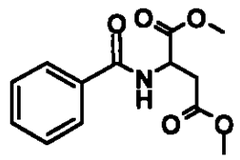
Preparación 8

1246

2-(5-metoxi-2-fenil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

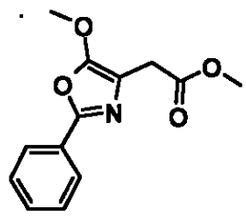


Etapa A: Dimetil éster del ácido 2-benzoilamino-succínico



Una mezcla de cloruro de benzoílo (3,20 ml, 27,7 mmol), Éster dimetílico del ácido L-aspártico (5,0 g, 25,2 mmol) y trietilamina (5,3 ml, 38 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con agua. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 1/1) para producir un sólido blanco (5,3 g, 79%). MS (ESI) m/z 266 $(M+H)^+$.

Etapa B: Éster metílico del ácido 3-(5-metoxi-2-fenil-oxazol-4-il)-acético

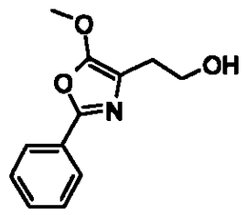


Una mezcla de éster dimetílico del ácido 2-benzoilamino-succínico (5,3 g, 20 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 ml) se trató con P_2O_5 (5,3g, 30 mmol) y Celite (3,2 g) y se calentó a 85°C durante 2 h. El disolvente se decantó y se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso

1247

saturado. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 10/1 a 3/1) para producir el compuesto del título (2,9 g, 59%). MS (ESI) m/z 247 $(M+H)^+$.

Etapa C: 3-(5-Metoxi-2-fenil-oxazol-4-il)-etanol



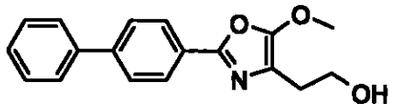
A suspension de LAH (0,56 g, 14,1 mmol) en THF (100 ml) a -78°C se trató gota a gota con una solución de éster metílico del ácido 3-(5-metoxi-2-fenil-oxazol-4-il)-acético (2,9 g, 11,7 mmol) en THF (100 ml). Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, se enfrió a -20°C, y se inactivó con H_2O (0,8 ml), NaOH al 15% (0,8 ml), y H_2O (2,4 ml). La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite. MS (ESI) m/z 220,3 $(M+H)^+$.

Etapa D: 2-(5-metoxi-2-fenil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

Una solución de 3-(5-metoxi-2-fenil-oxazol-4-il)-etanol bruto (11,7 mmol max) en CH_2Cl_2 (100 ml) se trató con cloruro de *para*-toluenosulfonilo (2,7 g, 14,0 mmol), DMAP (100 mg), y trietilamina (2,5 ml, 17,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se lavó con agua. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 10/1 a 1/1) para producir el compuesto del título (2,0 g, 46% en dos etapas). MS (ESI) m/z 374 $(M+H)^+$.

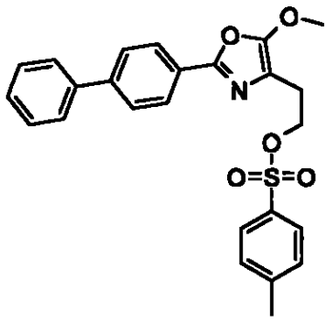
Los siguientes compuestos intermedios se prepararon de una forma sustancialmente similar a la de la Preparación 8.

2-(2-Bifenil-4-il-5-metoxi-oxazol-4-il)-etanol



MS (ESI) m/z 296,0 $(M+H)^+$.

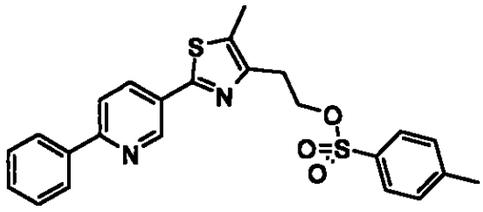
2-(2-Bifenil-4-il-5-metoxi-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



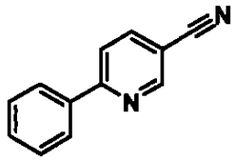
MS (ESI) m/z 450,1 $(M+H)^+$.

Preparación 9

2-[5-Metil-2-(6-fenil-piridin-3-il)tiazol-4-il]etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



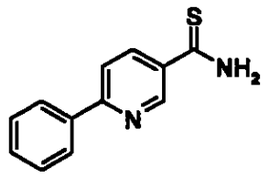
Etapa A: 2-Fenil-5-cianopiridina



1249

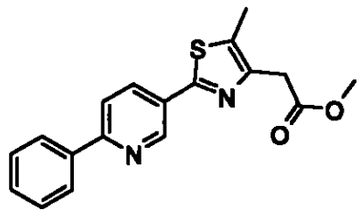
Se calentaron 5-ciano-2-cloropiridina (5,0 g, 36,1 mmol), ácido fenilborónico (6,6 g, 54 mmol), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,5 g), y Na_2CO_3 acuoso (7,6 g), en tolueno (100 ml) a 90°C durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 2/1) para producir el compuesto del título (6,1 g, 94%). MS (ESI) m/z 181 $(M+H)^+$.

Etapa B:



Una mezcla de 2-fenil-5-cianopiridina (6,0 g, 33 mmol) y tioacetamida (4,0 g, 53 mmol) en HCl 4 N en 1,4-dioxano (50 ml) se calentó a 98°C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado. El precipitado se recogió, se lavó con agua, y se secó al vacío (60°C) para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (7,0 g, 99%).

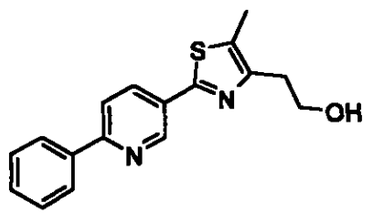
Etapa C: Éster metílico del ácido [5-metil-2-(6-fenil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-acético



Una mezcla de 6-fenil-tionicotinamida (7,0 g) y éster metílico del ácido 4-bromo-3-oxo-pentanoico (9,15 g, 35 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se calentó a

reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 2/1) para producir el compuesto del título (6,0 g, 56%). MS (ESI) m/z 325 $(M+H)^+$.

Etapa D: [5-Metil-2-(6-fenil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-etanol



Una solución de éster metílico del ácido [5-metil-2-(6-fenil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-acético (6,0 g, 18,5 mmol) en THF (500 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de LAH (0,90 g, 22,2 mmol) en THF (300 ml) a -78°C. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se enfrió a -20 °C, y se inactivó secuencialmente con H_2O (1,1 ml), NaOH al 15% (1,1 ml), y H_2O (3,3 ml). La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite que se usó directamente en la siguiente etapa.

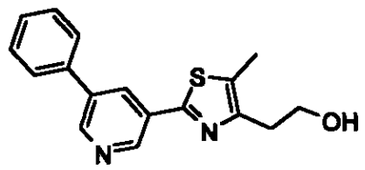
Etapa E: 2-[5-Metil-2-(6-fenil-piridin-3-il)tiazol-4-il]etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

Una mezcla de [5-metil-2-(6-fenil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-etanol (18,5 mmol max), cloruro de *para*-toluenosulfonilo (3,89 g, 20,5 mmol), DMAP (500 mg), y trietilamina (4,0 ml, 28,0 mmol) en CH_2Cl_2 (300 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se

purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 10/1 a 1/1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido (2,0 g, 46% en dos etapas). MS (ESI) m/z 451 $(M+H)^+$.

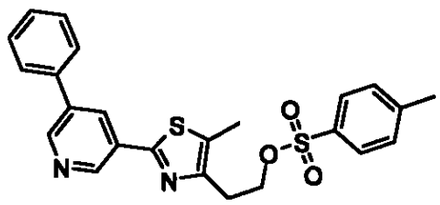
Los siguientes compuestos intermedios se prepararon de una forma sustancialmente similar a la de la Preparación 9.

2-[5-Metil-2-(5-fenil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-etanol



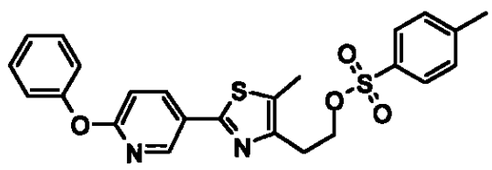
MS (ESI) m/z 297 $(M+H)^+$.

2-[5-Metil-2-(5-fenil-piridin-3-il)tiazol-4-il]etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



MS (ESI) m/z 451 $(M+H)^+$.

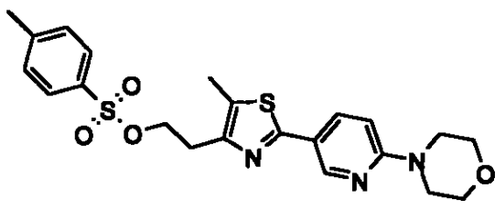
2-[5-Metil-2-(6-fenoxi-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



^{1}HRMN 400 MHz ($CDCl_3$) δ 8,52 (2, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,42 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 7,2 (m,5H), 6,91 (1H, d, J = 7,7 Hz), 4,37 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,02 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,39 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

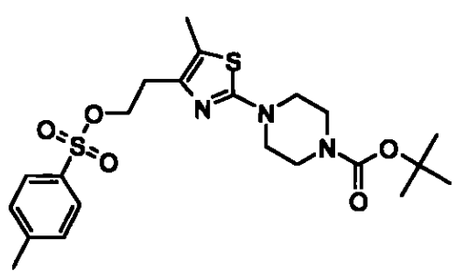
1252

2-[5-Metil-2-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



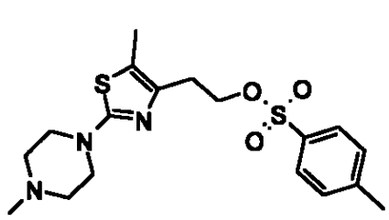
^{1}HRMN 400 MHz ($CDCl_3$) δ 8,51 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,19 (d, 2h, J = 7,8 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,37 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 3,82 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,58 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 2,99 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 2,35 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Éster terc-butílico del ácido 4-[5-Metil-4-[2-(tolueno-4-sulfoniloxi)-etil]-tiazol-2-il]-piperazina-1-carboxílico



MS (ESI) m/z 482 $(M+H)^+$.

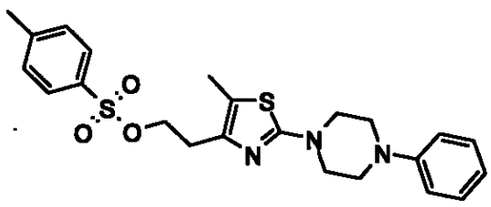
2-[5-Metil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



MS (ESI) m/z 396,1 $(M+H)^+$.

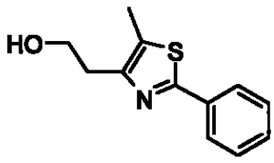
Y253

2-[5-Metil-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-tiazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



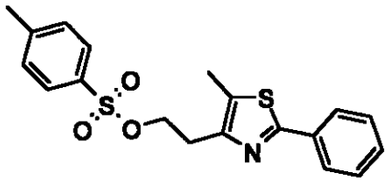
MS (ESI) m/z 458,1 $(M+H)^+$.

2-(5-Metil-2-fenil-tiazol-4-il)-etanol



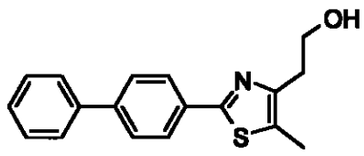
MS (ESI) m/z 220 $(M+H)^+$.

2-(5-Metil-2-fenil-tiazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico:



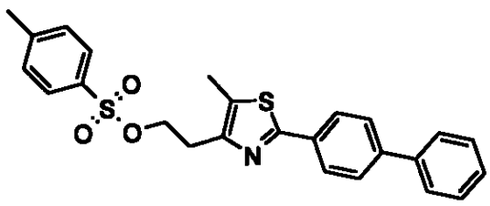
MS (ESI) m/z 374 $(M+H)^+$.

2-(2-Bifenil-4-il-5-metil-tiazol-4-il)-etanol



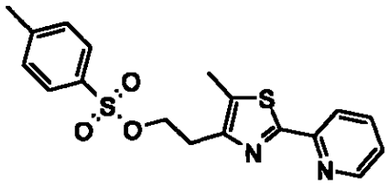
MS (ESI) m/z 296 $(M+H)^+$.

2-(2-Bifenil-4-il-5-metil-tiazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



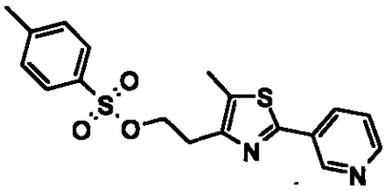
MS (ESI) m/z 450 $(M+H)^+$.

2-(5-Metil-2-piridin-2-iltiazol-4-il) etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



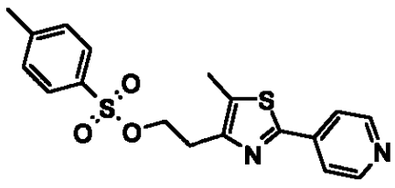
MS (ESI) m/z 375,1 $(M+H)^+$.

2-(5-Metil-2-piridin-3-iltiazol-4-il) etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



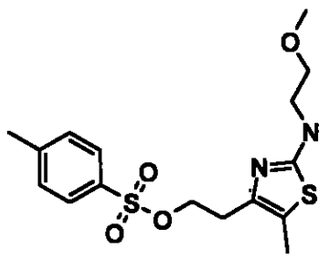
MS (ESI) m/z 375,1 $(M+H)^+$.

2-(5-Metil-2-piridin-4-iltiazol-4-il) etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



MS (ESI) m/z 375 $(M+H)^+$. MS (ESI) m/z 383,1 $(M+H)^+$.

2-[2-(2-Metoxietilamino)-5-metiltiazol-4-il] etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

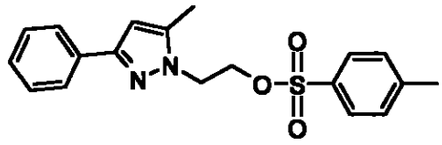


MS (ESI) m/z 371 $(M+H)^+$.

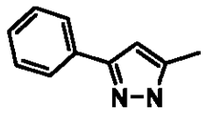
Pirazoles

Preparación 10

2-(5-Metil-3-fenil-pirazol-1-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

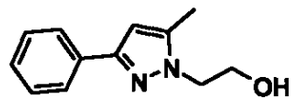


Etapa A: 5-Metil-3-fenil-1*H*-pirazol



Se añadió hidracina hidrato (9,0 ml, 99 mmol, 35% en peso en H_2O; 0,64 equiv) a una solución de benzoilacetona (25,00 g, 154,1 mmol, 1 equiv) en etanol (250 ml). Después de agitar durante 14 h, se añadió más hidracina hidrato (8,0 ml, 88 mmol, 0,57 equiv). Después de 2 h, la solución de reacción se concentró (95°C) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (24,31 g, 99,7%). HRMS Calculado para $C_{10}H_{11}N_2$: m/z 159,0922. Encontrado: 159,0917

Etapa B: 2-(5-Metil-3-fenil-pirazol-1-il)-etanol



Se añadió hidruro sódico (2,5 g, 1,5 g NaH, 62 mmol, 1,1 equiv) durante un periodo de 3 min a una solución de 5-metil-3-fenil-1*H*-pirazol (9,00 g, 56,9 mmol, 1 equiv) en DMF (90 ml) y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Después de agitar durante 15 min, se añadió carbonato de etileno (7,6 ml, 10 g, 110 mmol, 2,0 equiv). El baño se retiró, y la mezcla de reacción se agitó durante 15 h. La mezcla se trató con K_2CO_3 ac. 4 M (90 ml), se calentó a reflujo durante 5 h, y se diluyó con H_2O (200 ml). Después de dejar que la mezcla caliente se enfriara durante 15 min, se añadió más H_2O (100 ml) y después hexanos (100 ml). La mezcla se agitó vigorosamente y después se dejó separar. Los cristales formados se combinaron con la capa orgánica superior. La capa acuosa se separó, y los cristales se recogieron por filtración al vacío y se lavaron con hexanos (2 x 50 ml). Los cristales se disolvieron en Et_2O/EtOAc (1:1; 200 ml), y la solución se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró (75 °C) para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanquecino (6,86 g, 59,6%). HRMS Calculado para $C_{12}H_{15}N_2O$: m/z 203,1184. Encontrado: 203,1168

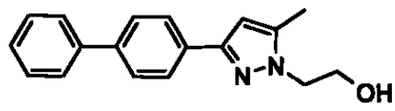
Etapa C: 2-(5-Metil-3-fenil-pirazol-1-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

De acuerdo con la Preparación 9, Etapa E, se convirtió 2-(5-metil-3-fenil-pirazol-1-il)-etanol en el compuesto del título. MS (ESI) m/z 357 $(M+H)^+$.

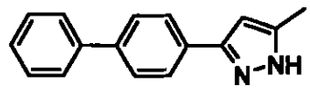
Preparación 11

2-(3-Bifenil-4-il-5-metil-pirazol-1-il)-etanol

1257



Etapa A: 5-Bifenil-4-il-3-metil-1*H*-pirazol



A una mezcla agitada de NaH (1,98 g, .049 mol, dispersión en aceite al 60%) en THF seco (30 ml) se le añadió gota a gota durante 15 min. una suspensión de dietoxifosforilacetona tosil hidrazona (8,97 g, .024 mol; N Almirante *Syn. Lett.* 1999, 302,) en una mezcla de THF (35 ml) y DMF (5,0 ml). La solución amarilla se agitó a 0-5°C durante 30 min y se trató con a carboxaldehído de 4-bifenilo (3,10 g, .0169 mol) en THF seco (30 ml) a 0-5°C durante 15 min. La solución naranja se calentó y se agitó a reflujo durante 4 h y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en NaH_2PO_4 ac. al 5% (350 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron para dar un semi-sólido amarillo. Este material se trituró con EtOAc caliente (20 ml) y se filtró. El sólido se lavó con EtOAc (2 x 10 ml) y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título (2,61 g, 47%): HRMS Calculado para $C_{16}H_{15}N_2$: m/z 235,1235. Encontrado: 235,1230,

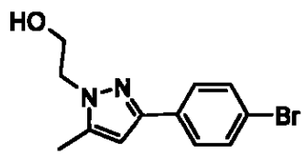
Etapa B: 2-(3-Bifenil-4-il-5-metil-pirazol-1-il)-etanol

El compuesto del título se preparó a partir de 5-bifenil-4-il-3-metil-1*H*-pirazol de acuerdo con la Preparación 10, Etapa B. HRMS Calculado para $C_{18}H_{18}N_2O$: m/z 279,1497. Encontrado: 279,1496,

Los siguientes compuestos intermedios se prepararon sustancialmente de una forma similar a la descrita en las Preparaciones 10 y 11.

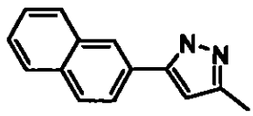
1258

2-[3-(4-Bromo-fenil)-5-metil-pirazol-1-il]-etanol



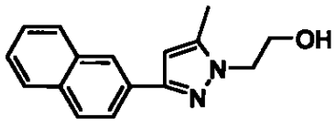
HRMS Calculado para $C_{12}H_{14}BrN_2O$: m/z 281,0289. Encontrado: 281,0288.

3-Metil-5-naftalen-2-il-1*H*-pirazol



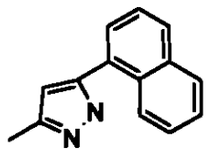
HRMS Calculado para $C_{14}H_{12}N_2$: m/z 208,1001. Encontrado: 208,0981.

2-(5-Metil-3-naftalen-2-il-pirazol-1-il)-etanol



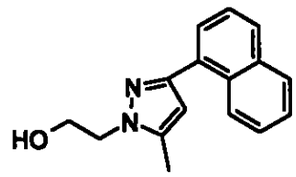
HRMS Calculado para $C_{16}H_{17}N_2O$: m/z 253,1341. Encontrado: 253,1339.

3-Metil-5-naftalen-1-il-1*H*-pirazol



Anal Calculado para $C_{14}H_{12}N_2$: C, 80,74; H, 5,81; N, 13,45. Encontrado: C, 80,93; H, 5,70; N, 13,42; p.f. 115-117°C.

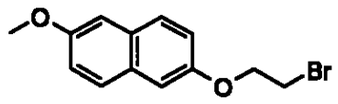
2-(5-Metil-3-naftalen-1-il-pirazol-1-il)-etanol.



Preparaciones de bromuro de éter arílico

Preparación 12

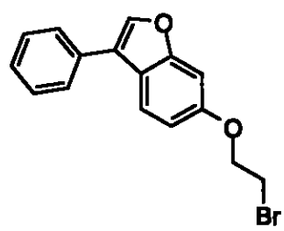
2-(2-Bromo-etoxi)-6-metoxinaftaleno



A una solución de 6-metoxinaftalen-2-ol (1,07 g, 6,14 mmol) en DMF (4 ml) se le añadieron carbonato de cesio (3,11 g, 9,55 mmol) y dibromoetano (2,5 ml, 29 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 55°C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró, se diluyó con EtOAc, y se lavó con salmuera (2 x 30 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto bruto se purificó usando cromatografía radial (2:98 a 25:75 de EtOAc:Hex) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,52 g, 30 %): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,61 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,30 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 7,01-7,08 (m, 4H), 7,56 (dd, J = 12,0, 9,0 Hz, 2H).

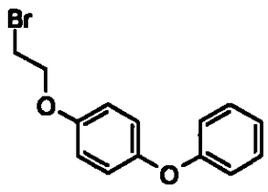
Los siguientes compuestos intermedios se prepararon de una forma sustancialmente similar a la de la Preparación 12.

6-(2-Bromoetoxi)-3-fenilbenzofurano



El compuesto anterior se prepara a partir de 3-fenilbenzofurano-6-ol (véase *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 942 (1962)). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,88 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,63 (d, J = 9,8 Hz, 2H).

4-(2-Bromoetoxi)-1-fenoxibenceno



^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,55 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,19 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 6,80-6,90 (m, 6H), 6,96 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,17-7,24 (m, 2H).

4-(3-Bromoetoxi)bifenil: MS (ESI) m/z 295 $(M+NH_3)^+$.

3-(2-Bromoetoxi)bifenil: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,58 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,27 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,81 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,34-7,37 (m, 2H), 7,43-7,50 (m, 2H).

6-(4-Bromopropoxi)-3-fenilbenzofurano: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,26-2,33 (m, 2H), 3,57 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 6,89 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,57-7,65 (m, 2H).

2-(4-Bromopropoxi)-6-metoxinaftaleno: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,29 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,81 (4,11 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 7,01-7,14 (m, 4H), 7,52-7,57 (m, 2H).

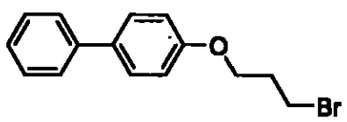
3-(4-Bromopropoxi)bifenil: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,27 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 6,81 (dd, J = 2,9, 1,0

1261

Hz, 1H), 7,05 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22-7,24 (m, 2H), 7,26-7,37 (m, 2H), 7,43-7,52 (m, 3H).

1262

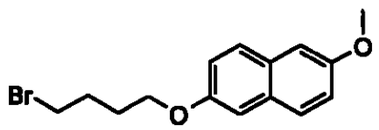
4-(3-Bromopropoxi)-bifenil:



^{1}H-RMN (200,15 MHz, $CDCl_3$): đ 7,57-7,29 (m, 7H), 6,98 (dd, 2H, J = 6,72, 1,88), 4,15 (t, 2H, J = 5,92), 3,62 (t, 2H, J = 6,44), 2,34 (qn, 2H, J = 5,92).

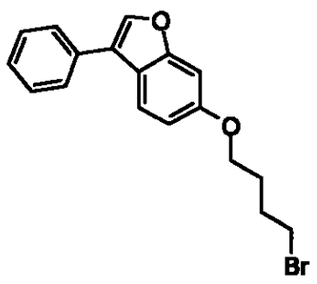
4-(3-Bromopropoxi)-1-fenoxibenceno: ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): đ 7,3 (2H, m), 7,1 (2H, m), 7,0(2H, m), 6,9 (2H, m), 4,1 (2H, m); 3,6 (2H, m); 2,3 (2H, m).

2-(4-Bromobutoxi)-6-metoxinaftaleno



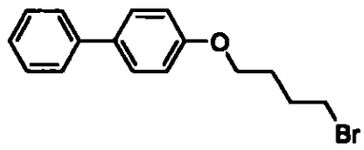
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,88-1,97 (m, 2H), 1,99-2,10 (m, 2H), 3,41-3,48 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,00 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 7,00-7,05 (m, 3H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 2H).

6-(4-Bromobutoxi)-3-fenilbenzofurano



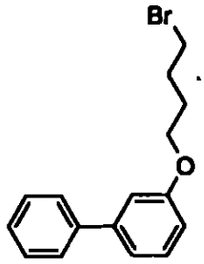
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,90-1,98 (m, 2H), 2,01-2,04 (m, 2H), 3,41-3,44 (m, 2H), 3,94-3,99 (m, 2H), 6,83-6,91 (m, 1H), 6,96-6,97 (m, 1H), 7,27-7,29 (m, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,53-7,62 (m, 4H).

4-(4-Bromobutoxi)bifenilo



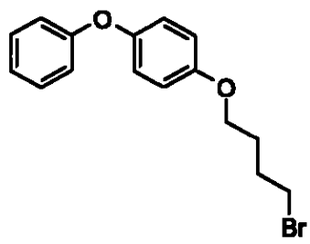
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,03 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,17-7,23 (m, 3H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42-7,47 (m, 4H).

3-(4-Bromobutoxi)bifenilo



^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,86-1,95 (m, 2H), 1,96-2,05 (m, 2H), 2,42 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 6,79 (dd, J = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,03-7,11 (m, 1H), 7,26 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,42-7,51 (m, 2H).

4-(4-Bromobutoxi)-1-fenoxibenceno



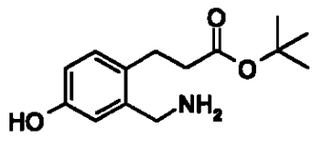
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,83-2,03 (m, 2H), 1,96-2,03 (m, 2H), 3,41 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,90 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 6,76-6,78 (m, 2H), 6,79-6,90 (m, 4H), 6,94-6,97 (m, 1H), 7,19-7,23 (m, 2H).

Preparaciones de Piezas de Cabeza

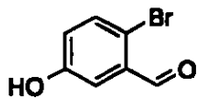
1264

Preparación 13

Éster terc-butílico del ácido 3-(2-Aminometil-4-hidroxi-fenil)-propiónico

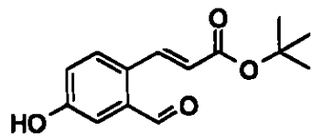


Etapa A: 2-Bromo-5-hidroxibenzaldehído



A una suspensión de 3-hidroxibenzaldehído (1 kg, 8,2 mol) en CH_2Cl_2 (10 l) se le añadió una solución de bromo (1,3 kg, 8,2 mol) en CH_2Cl_2 (620 ml) durante 1 h. Después de agitar durante aproximadamente 22 h, los sólidos se aislaron por filtración, se lavaron con CH_2Cl_2 (4 l), y se secaron al vacío para producir de 2-bromo-5-hidroxibenzaldehído en forma de un sólido castaño (1,05 kg, 63%).

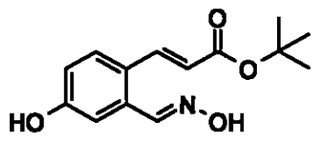
Etapa B: Éster terc-butílico del ácido 3-(2-formil-4-hidroxi-fenil)-acrílico



A una solución de 2-bromo-5-hidroxibenzaldehído (200 g, 1,0 mole) en propionitrilo (6 l) en una atmósfera de N_2 se le añadió tri-o-tolil fosfina (75,4 g, 0,25 mol) y diisopropiletilamina (350 ml, 260 g, 2,0 mol). La solución se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A esta solución se le añadió acrilato de terc-butilo (440 ml, 385 g, 3,0 mol) y trímero de acetato de paladio (27,8 g, 0,12 mol). La mezcla se desgasificó tres veces y se calentó a 80°C durante 30 min. Después de 30 min, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se

filtró. Los sólidos se lavaron con acetonitrilo. El filtrado se transfirió a un embudo de decantación con acetonitrilo (4 l total) y se extrajo con hexanos (4 x 5 l). La capa de propionitrilo/acetonitrilo se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en tolueno (4 l) y se lavó sucesivamente con HCl 1 N (1 l), agua (1 l), y salmuera (1 l). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró para producir el producto bruto en forma de un sólido pardo húmedo (293 g). El producto bruto se disolvió en CH_2Cl_2 (600 ml) con agitación. A esta solución se le añadieron hexanos (1,8 l) durante ~2 h, y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se agitó durante 1 h. El producto se aisló por filtración, se lavó con hexanos, y se secó al vacío para producir el producto en forma de un sólido castaño (199,5 g, 80,6%).

Etapa C: Éster terc-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(hidroxiimino-metil)-fenil]-acrílico



Una suspensión de clorhidrato de hidroxilamina (8,33 g, 0,12 mol), piridina (9,49 g, 0,12 mol), y etanol (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió éster terc-butílico del ácido 3-(2-formil-4-hidroxi-fenil)-acrílico (14,90 g, 0,06 mol) seguido de un aclarado de etanol (49 ml). La solución parda resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró. El residuo se suspendió en agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (2 x 100 ml), se secaron (Na_2SO_4), y se filtraron a través de un lecho de gel de sílice para retirar pequeñas cantidades de

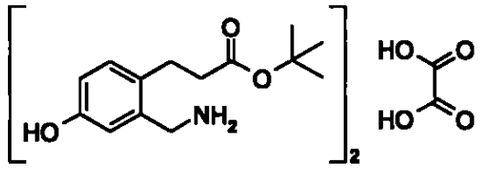
impurezas polares. El filtrado se concentró para dar el producto bruto (16,04 g). Una muestra de 13,56 g del material bruto se cristalizó en heptano (70 ml) y acetato de etilo (80 ml) para dar el compuesto del título (7,41 g, 55%), p.f. 146-149°C. ^{1}H RMN (CD_3OD): d1,53 (s, 9H), 4,83 (s, 2H), 6,15-6,23 (d, 1H), 6,82-6,87 (dd, 1H), 7,10-7,12 (d, 1H), 7,52-7,55 (d, 1H), 7,98-8,03 (d, 1H), 8,37 (s, 1H). MS (ES^+) m/z 286,1 ($[M+Na]^+$). MS (ES^-) m/z 262,2 ($[M-H]^-$). Anal. Calculado para $C_{14}H_{17}NO_4$: C: 63,8658; H: 6,5081; N: 5,3198. Encontrado: C: 63,71; H: 6,38; N: 5,51,

Etapa D: Éster terc-butílico del ácido 3-(2-aminometil-4-hidroxi-fenil)-propiónico

Una solución de éster terc-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(hidroxiimino-metil)-fenil]-acrílico (0,50 g, 1,9 mmol) en etanol (50 ml) se trató con paladio al 10% sobre carbono (0,25 g). La suspensión resultante se trató con hidrógeno usando un aparato agitador Parr a temperatura ambiente y 50 psi (344,73 kPa) durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se aclaró con etanol (20 ml), y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución al 10% de K_2CO_3 (2 x 25 ml) y NaOH 1 N (2 x 25 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró. El residuo se cristalizó en acetato de isopropilo para dar el compuesto del título (0,14 g, 40%), p.f. 154-157°C. ^{1}H RMN (CD_3OD): d1,37 (s, 9H), 2,44-2,50 (t, 2H), 2,80-2,85 (t, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,83 (s, 3H), 6,57-6,63 (dd, 1H), 6,75-6,77 (d, 1H), 6,95-7,00 (d, 1H). MS (ES^+) m/z 252,1 ($[M+H]^+$). MS (ES^-) m/z 250,2 ($[M-H]^-$). Anal. Calculado para $C_{14}H_{21}NO_3$: C: 66,9069; H: 8,4222; N: 5,5731. Encontrado: C: 66,57; H: 8,29; N: 5,60.

Preparación 14

Etandioato del éster terc-butílico del ácido 3-(2-aminometil-4-hidroxi-fenil)-propiónico (2: 1)

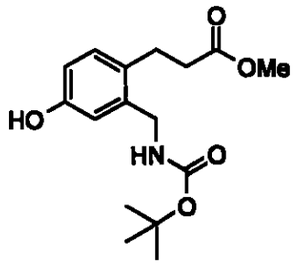


Alternativo a la cristalización de éster terc-butílico del ácido 3-(2-aminometil-4-hidroxi-fenil)-propiónico en acetato de isopropilo. El terc-butil-3-[2-(aminometil)-4-hidroxifenil]propanoato bruto (0,50 g, 0,002 mol) se disolvió en acetato de etilo a reflujo (10 ml). Se añadió una solución de ácido oxálico (0,18 g, 0,002 mol) disuelto en acetato de etilo (5 ml) e inmediatamente se produjo un precipitado. La suspensión resultante se enfrió a 0°C y se filtró. El producto aislado se suspendió en etanol (5 ml), se enfrió a 0°C, y se filtró para dar etandioato del éster terc-butílico del ácido 3-(2-aminometil-4-hidroxi-fenil)-propiónico (2:1) (0,41 g, 69%). p.f. 188-190°C. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): d1,36 (s, 18H), 2,39-2,45 (t, 4H), 2,47-2,52 (m, 4H), 2,70-2,76 (t, 4H), 3,83 (s, 4H), 6,61-6,65 (dd, 2H), 6,77-6,82 (d, 2H), 6,97-7,01 (d, 2H). MS (ES^+) m/z 252,1 ($[M+H]^+$). MS (ES^-) m/z 250,2 ($[M-H]^-$). Anal. Calculado para $C_{30}H_{44}N_2O_{10}$: C: 60,80; H: 7,48; N: 4,73. Encontrado: C: 60,79; H: 7,51; N: 4,81,

1268 fgd

Preparación 15

Metil éster del ácido 3-[2-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-4-hidroxi-fenil]-propiónico

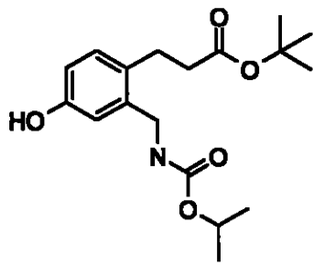


Una solución de éster terc-butílico del ácido 3-(2-aminometil-4-hidroxi-fenil)-propiónico (1,00 g, 3,98 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se trató con agua (12 gotas) y después con TFA (10 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 h y se concentró. El residuo se diluyó con 2,2-dimetoxipropano (40 ml), HCl conc. (4 ml), y después con MeOH (10 ml). La solución se agitó durante 18 h y se concentró para dar ácido 3-(2-aminometil-4-hidroxi-fenil)-propiónico: sal HCl en forma de un sólido castaño. MS (ES^-) m/z 208 [M-1].

El sólido se diluyó con THF (20 ml) y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (12 ml) y se trató con dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,09 g, 5,00 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h y se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc (75 ml) y HCl 1 N (30 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), y se concentró para dar el compuesto del título (1,16 g, 94 %). MS (ES^-) m/z 308 [M-1].

Preparación 16

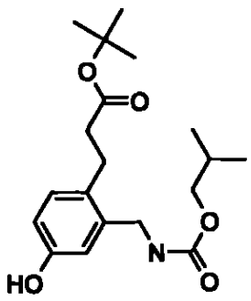
Éster terc-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



Una suspensión de éster terc-butílico del ácido 3-(2-aminometil-4-hidroxi-fenil)-propiónico (75,4 g, 0,3 mol) en CH_2Cl_2 (900 ml) a 1°C se trató con trietilamina (60,7 g, 0,6 mol). Se añadió cloroformiato de isopropilo (300 ml, 0,3 mol, 1M en tolueno) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 12°C. La solución resultante se agitó 16 h a temperatura ambiente. Después de 16 h, se añadió más cloroformiato de isopropilo (15 ml, 0,015 mol, 1,0M en tolueno) y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con HCl 1 N (2 x 200 ml) y una solución de $NaHCO_3$ saturado (2 x 200 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por filtración a través de gel de sílice Merck 62 (750 gramos, CH_2Cl_2/MeOH 100/0 a 96/4) para dar el compuesto del título (95,48 g, 94,3%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): d1,20-1,24 (d, 6H), 1,40 (s, 9H), 2,46-2,52 (t, 2H), 2,81-2,86 (t, 2H), 4,29-4,32 (d, 2H), 4,86-4,97 (m, 1H), 5,19-5,28 (m, 1H), 6,67-6,72 (dd, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,97-7,00 (d, 1H). MS (ES^-) m/z 336,1 $[M-H]^-$.

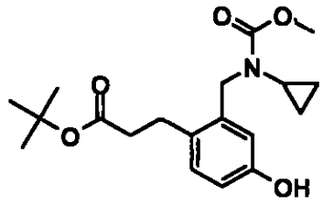
Los siguientes compuestos intermedios se prepararon de una forma sustancialmente similar a la de la Preparación 16.

<u>Éster terc-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(isobutoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico</u>



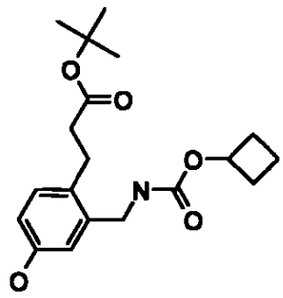
MS (ES$^-$) m/z 350 [M-H]$^-$.

Éster terc-butílico del ácido 3-[2-(ciclopropilmetoxicarbonilamino-metil)-4-hidroxi-fenil]-propiónico



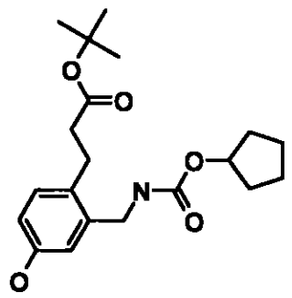
HRMS Calculado para $C_{19}H_{26}NO_5$: m/z 348,1811. Encontrado: 348,1817.

Éster terc-butílico del ácido 3-[2-(ciclobutoxicarbonilamino-metil)-4-hidroxi-fenil]-propiónico



HRMS Calculado para $C_{19}H_{26}NO_5$: m/z 348,1811. Encontrado: 348,1817.

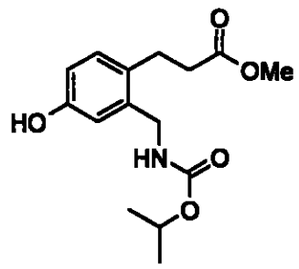
Éster terc-butílico del ácido 3-[2-(ciclopentiloxicarbonilamino-metil)-4-hidroxi-fenil]-propiónico



MS (ES^-) m/z 362 $[M-H]^-$.

Preparación 17

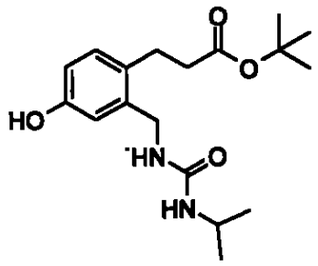
Éster metílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



Una solución de éster terc-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (3,0 mmol, 1,0g) en CH_2Cl_2 (10 ml) se trató con CF_3CO_2H al 90%/H_2O (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 h y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (20 ml), se trató con H_2SO_4 conc. (1 ml), y se calentó a reflujo durante 14 h. La mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en agua/acetato de etilo y se neutralizó con K_2CO_3. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), y se concentró para dar el compuesto del título (0,76 g, 86 %). HRMS Calculado para $C_{15}H_{22}NO_5$: m/z 296,1498. Encontrado: 296,1504,

Preparación 18

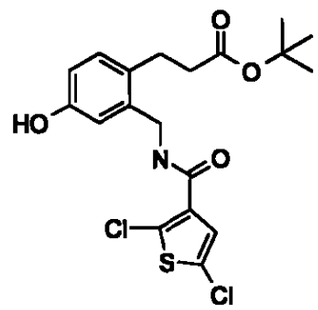
Éster terc-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(3-isopropil-ureidometil)-fenil]-propiónico



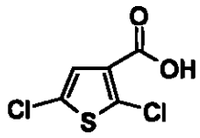
Una suspensión de éster terc-butílico del ácido 3-(2-aminometil-4-hidroxi-fenil)-propiónico (2,24 g, 8,91 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) se trató con isocianato de isopropilo (1,1 ml, 11 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con agua, el CH_2Cl_2 se retiró a presión reducida, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,6 g, 87%). MS (ES^+) m/z 337 $[M+H]^+$.

Preparación 19

Éster terc-butílico del ácido 3-(2-{[(2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-amino]-metil}-4-hidroxi-fenil)-propiónico



Etapa A: Ácido 2,5-dicloro-tiofeno-3-carboxílico



Una mezcla de te 1-(2,5-dicloro-tiofen-3-il)-etanona (10 g, 51,26 mmol) y NaOCl al 9,5% (150 ml, 230 mmol, 4,5 eq., blanco comercial) se trató con NaOH 5 N (1 ml, 5 mmol, 0,1 eq.). La mezcla se agitó vigorosamente y se calentó a 55 °C. La temperatura interna se controló minuciosamente y se retiró el calor para controlar la exotermia. Después de 6 h a 61°C, el material de partida se había consumido completamente. La mezcla se enfrió a 0°C y se inactivó cuidadosamente con una solución acuosa al 20% de $NaHSO_3$ (20 ml). a 0°C y se añadió HCl 6 M (12 ml) para ajustar el PH a 1,5. La mezcla se extrajo con EtOAc (300 ml y 3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron para dar un sólido blanco (8,8 g).

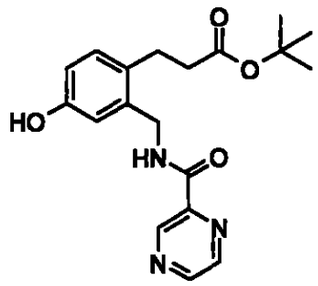
Etapa B: Éster terc-butílico del ácido 3-(2-{[(2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-amino]-metil}-4-hidroxi-fenil)-propiónico

Una solución del ácido 2,5-dicloro-tiofeno-3-carboxílico (12,9 g, 65,5 mmol) y 4-metilmorfolina (7,17 ml, 65,2 mmol) en THF seco (400 ml) se enfrió a -15°C. se añadió cloroformiato de isobutilo (8,46 ml, 65,2 mmol). La mezcla se agitó durante 3 min y se añadió trietilamina (9,1 ml, 65 mmol). Se añadió una solución de éster terc-butílico del ácido 3-(2-aminometil-4-hidroxi-fenil)-propiónico (16,4 g, 65,3 mmol) en DMF (130 ml) pre-enfriada a -15°C, mediante una cánula durante 15 min. Después de agitar durante 1 h, La TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con

THF (100 ml). El filtrado se diluyó con Et_2O (500 ml) y se lavó con agua (250 ml) y después con salmuera (150 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El aceite pardo bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 2/1) y recristalización (tolueno) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino (22,3 g, 79,6%). MS (ES^+) m/z 430,1 $[M+H]^+$.

Preparación 20

Éster terc-butílico del ácido 3-(4-hidroxi-2-{[(pirazina-2-carbonil)-amino]-metil}-fenil)-propiónico

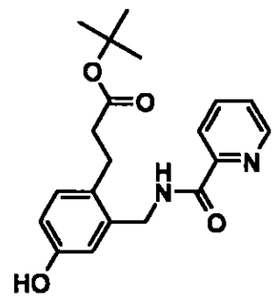


A una solución de ácido pirazina-2-carboxílico (0,570 g, 4,60 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) se le añadió EDC (0,960 g, 5,01 mmol) y HOBt (0,620 g, 4,60 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 min, y se añadió éster terc-butílico del ácido 3-(2-aminometil-4-hidroxi-fenil)-propiónico (1,05 g, 4,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, se trató con agua (50 ml), y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron, y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos, 1:1 a 1:0) para obtener el compuesto del título (1,05 g, 70%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): d1,40 (s, 9H), 2,52 (t, 2 H, J = 7,6 Hz), 2,91 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 4,66 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 6,73 (dd, 1H, J = 2,9, 7,8 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,07 (d, 1H, J =

8,3 Hz), 8,17 (s a, 1H), 8,49 (dd, 1H, *J* = 1,5, 2,4 Hz), 8,73 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 9,41 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz). MS (ES) m/z 356,1 ([M-H]⁻).

Los siguientes compuestos intermedios se prepararon de una forma sustancialmente similar a la de la Preparación 20.

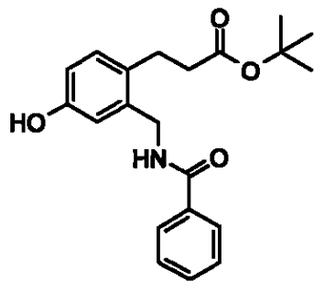
Éster terc-butílico del ácido 3-(4-hidroxi-2-{[(piridina-2-carbonil)-amino]-metil}-fenil)-propiónico



^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,40 (s, 9H), 2,51 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,91 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,64 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 6,72 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,38 (s a, 1H), 8,50 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H); MS (ES) m/z 348 (M+H).

Preparación 21

Éster terc-butílico del ácido 3-[2-(benzoilamino-metil)-4-hidroxi-fenil]propiónico

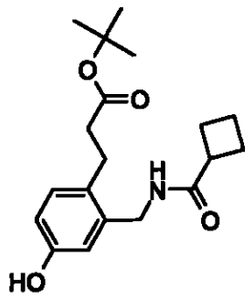


Una suspensión de éster terc-butílico del ácido 3-(2-aminometil-4-hidroxi-fenil)-propiónico (0,36 g, 1,43 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se enfrió en un

baño de agua enfriada con hielo y se trató con trietilamina (0,40 ml, 0,28 mmol) y después gota a gota con cloruro de benzoílo (0,18 ml, 1,55 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 min, y el baño de refrigeración se retiró. Después de 30 min, la solución se concentró, y el residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y HCl 1 N (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4), y se concentró para dar un sólido. La mezcla bruta se purificó por cromatografía radial (hexanos:EtOAc 3:1 a 2:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (325 mg, 64%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,26 (s, 9H), 2,54 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,55 (d, J = 2H), 6,68 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,49 (s a, 1H), 7,16-7,79 (m, 2H); MS (ES) m/z 356,2 (M+H).

El siguiente compuesto intermedio se prepara de una forma similar a la descrita en la Preparación 21.

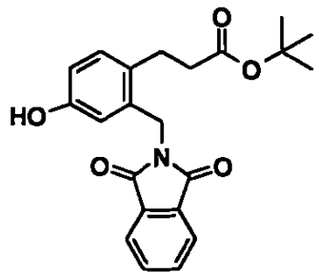
Éster terc-butílico del ácido 3-[2-[(ciclobutanocarbonil-amino)-metil]-4-hidroxi-fenil]-propiónico



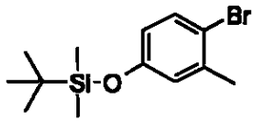
MS (ESI) m/z 334,2 $(M+H)^+$.

Preparación 22

Éster terc-butílico del ácido 3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-4-hidroxi-fenil]-propiónico

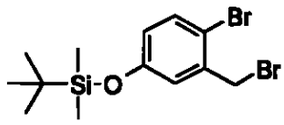


Etapa A: (4-Bromo-3-metil-fenoxi)-terc-butil-dimetil-silano



Un matraz de 12 l se cargó con 4-bromo-3-metil fenol (428 g, 2,29 mol), CH_2Cl_2 (7,5 l), trietilamina (480 ml, 3,45 mol), y cloruro de terc-butildimetilsililo (324 g, 2,15 mol). A la solución se le añadió 4-dimetilaminopiridina (15,0 g, 0,123 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se lavó con cloruro amónico saturado (2,2 l) y después agua DI (0,9 l). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró para dar el producto bruto (699 g). Este material se purificó por cromatografía en gel de sílice (heptano) para dar el compuesto del título (637 g, 98,5%).

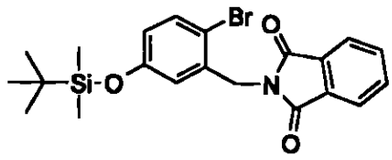
Etapa B: (4-Bromo-3-bromometil-fenoxi)-terc-butil-dimetil-silano



Se combinaron (4-bromo-3-metil-fenoxi)-terc-butil-dimetil-silano (255 g, 0,846 mol), dicloroetano (2,5 l), N-bromosuccinimida (165 g, 0,927 mol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (19,0 g, 0,116 mol) en un matraz de 5 l. La mezcla se desgasificó por evacuación y purga con N_2 (5 x). La mezcla de reacción se calentó a 47°C, y el calor se retiró. Se produjo una exotermia a 76°C. El

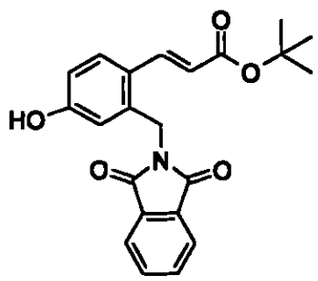
análisis por GC mostró un 6,5% de material de partida sin reaccionar. El calor se aplicó de nuevo, y la reacción se mantuvo a reflujo (83°C) durante 15 min. Después de enfriar a 8°C, se añadió heptano (1,0 l). La suspensión resultante se agitó a 4 °C durante 30 min y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se trató con heptano (1 l), se puso en el liofilizador durante una noche, y se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (326 g, 101%).

Etapa C: 2-[2-Bromo-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-bencil]-isoindol-1,3-diona



Un matraz de 12 l se cargó con (4-bromo-3-bromometil-fenoxi)-terc-butil-dimetil-silano (568 g 1,49 mol), DMF (3,1 l), y ftalimida potásica (316 g 1,71 mol). Se produjo una exotermia a 34 °C. Después de 40 min, la mezcla de reacción se enfrió a 18°C. Se añadieron éter (6,2 l) y agua DI (4,9 l) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (2 l), se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró. El residuo se recristalizó en heptano (1,5 l) para dar el compuesto del título (454 g, 68%).

Etapa D: Éster terc-butílico del ácido 3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-4-hidroxi-fenil]-acrílico



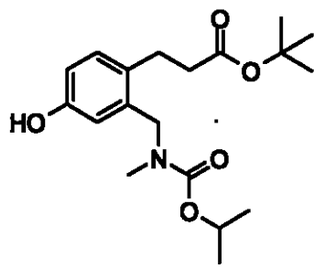
Un matraz de 12 l se cargó con 2-[2-bromo-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-bencil]-isoindol-1,3-diona (461 g, 1,03 mol), propionitrilo (7 l), tri-*orto*-tolil fosfina (76,0 g, 0,250 mol) y diisopropil etil amina (365 ml, 2,10 mol). La mezcla de reacción se desgasificó/se purgó con N_2 (3x), y se añadió acrilato de terc-butilo (465 ml, 3,17 mol). Después de desgasificar/purgar una vez, se añadió acetato de paladio (II) (28,0 g, 0,125 mol). La mezcla agitada se desgasificó/purgó con N_2 tres veces y se calentó a 95°C durante 20 h. La mezcla se filtró a través de una torta hyflo, se lavó con acetonitrilo, y se concentró hasta un aceite pardo (841 g). El residuo se disolvió en THF (3,5 l), y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF, 650 ml, 0,65 mol, 1M en THF). Después de 1 h, se añadió más TBAF (95 ml). La mezcla se agitó en el evaporador rotatorio durante 10 min y se concentró para dar el producto bruto (987 g). Este material se purificó por cromatografía en gel de sílice (tolueno/acetato de etilo, 100/0 a 75/25) para dar el compuesto del título (340 g, 86,8%).

Etapa E: Éster terc-butílico del ácido 3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-4-hidroxi-fenil]-propiónico

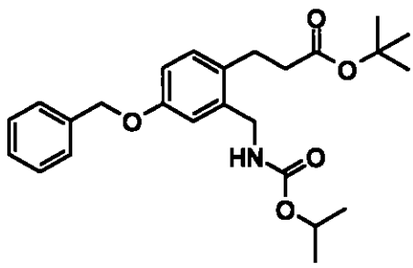
Un autoclave de 1 galón se cargó con éster terc-butílico del ácido 3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-4-hidroxi-fenil]-acrílico (196 g, 0,517 mol), acetato de etilo (2,6 l) y paladio al 5% sobre carbono (75 g). El autoclave se mantuvo a 25°C en 60 psi (413,68 kPa) de hidrógeno durante 21 h. La temperatura de la reacción se aumentó a 40 °C, y la presión se aumentó a 75 psi (517,10 kPa) durante 5 h. La mezcla se filtró a través de una capa de hyflo y se concentró para dar el compuesto del título (186 g, 94,4 %): MS (ESI) m/z 380,2 $(M-H)^-$.

Preparación 23

Éster terc-butílico del ácido 3-{4-hidroxi-2-[(isopropoxicarbonil-metil-amino)-metil]-fenil}-propiónico



Etapa A: Éster terc-butílico del ácido 3-[5-benciloxi-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



A una solución de éster terc-butílico del ácido 3-[5-hidroxi-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (14,8 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (29,6 mmol) y bromuro de bencilo (16,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (200 ml). La mezcla se lavó con salmuera (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar un aceite amarillo (6,8 g). MS [ES] m/z 428 $(M+H)^+$.

Etapa B: Éster terc-butílico del ácido 3-{5-hidroxi-2-[(isopropoxicarbonil-metil-amino)-metil]-fenil}-propiónico

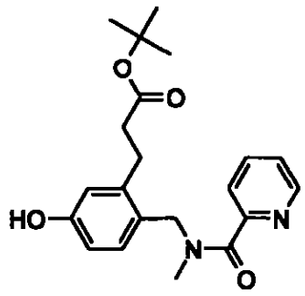
A una solución de éster terc-butílico del ácido 3-[5-benciloxi-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (6,3 g, 0,015mol) en DMF (100

1281

ml) se le añadió NaH (29,4 mmol, dispersión en aceite al 60%). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min, se trató con yoduro de metilo (4,18 g, 29,4 mmol), y se agitó durante una noche en una atmósfera de N_2 a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se trituró con hexanos (200 ml). El residuo se diluyó con EtOAc (200 ml), y la solución se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó (Na_2SO_4), y se concentró para dar un aceite amarillo (5,2 g). El material se disolvió en EtOAc (100 ml), y se añadió Pd al 5%/C (0,725 g). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno en un aparato Parr a 60 psi (413,68 kPa) durante una noche a 40°C. La mezcla se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (2,1 g). MS [ES] m/z 352 $(M+H)^+$.

El siguiente compuesto intermedio se prepara de una forma sustancialmente similar a la descrita en la Preparación 23.

Éster terc-butílico del ácido 3-(5-hidroxi-2-{[metil-(piridina-2-carbonil)-amino]-metil}-fenil)-propiónico



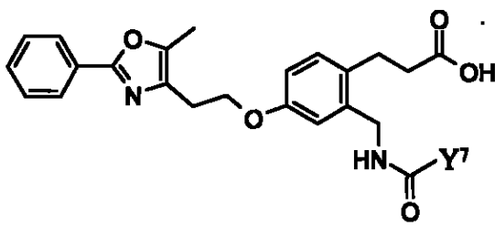
MS [ES] m/z 371 $(M+H)^+$.

Se usan los Siguientes Procedimientos Generales para preparar los compuestos de la presente invención, como se muestra a continuación.

Procedimientos Generales I y II

Procedimiento General I

Procedimiento General para la Síntesis Paralela de Carboxamidas a partir de Ácidos Carboxílicos

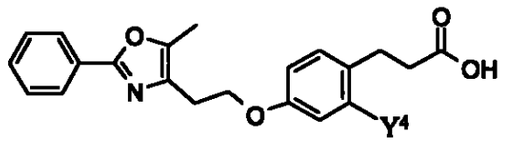


Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-[2-aminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico:sal de ácido acético (704 mg, 1,4 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) y se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (15 ml). La capa orgánica se secó ($NaSO_4$), se filtró, y se concentró para dar éster terc-butílico del ácido 3-{2-aminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico (636 mg, 1,4 mmol). Esta amina (0,1 mmol, 0,1 M en CH_2Cl_2) se añadió a ácido carboxílico (1,4 eq) en un vial de dracma (1,772 gramos). Se añadieron N-hidroxibenzotriazol hidrato (1,4eq, 0,17 M en CH_2Cl_2/DMF 10/1; HOBt) y EDC (1,4 eq, 0,18 M CH_2Cl_2), y los viales se taparon y se agitaron durante 18 h. DMF (0,5 ml) y se añadió trietilamina (0,5 ml) y los viales se agitaron durante 72 h. Se añadió salmuera (1 ml) y las mezclas se transfirieron a un cartucho ChemElute y se eluyeron con CH_2Cl_2. El disolvente se retiró en una atmósfera de N_2. El residuo se trató con una mezcla de CH_2Cl_2/TFA/agua 60/35/5 (1 ml), se agitó durante un corto espacio de tiempo, y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró en una atmósfera de N_2. El residuo se trató con CCl_4 al 10%/CH_2Cl_2 (1 ml) y se concentró en una atmósfera de N_2 (2x). Los productos brutos se secaron al vacío y se purificaron por HPLC dirigida de masas.

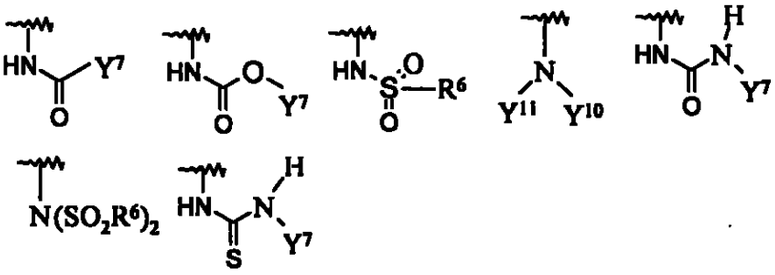
Procedimiento General II

1283

Procedimiento General para la Síntesis Paralela de Carboxamidas, Carbamatos, Sulfonamidas, Ureas y Tioureas a partir de Cloruros de Ácido Carboxílico, Cloroformiatos, Cloruros de Sulfonilo, Isocianatos e Isotiocianatos



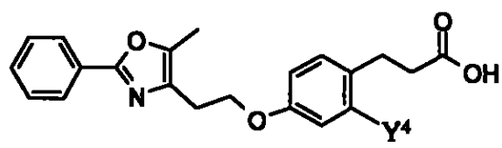
Y^4 is:



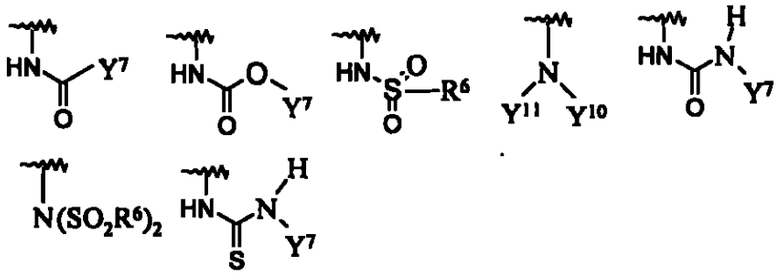
Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-[2-aminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico: sal del ácido acético (720 mg, 1,4 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) y se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (15 ml). La capa orgánica se secó ($NaSO_4$), se filtró, y se concentró para dar éster terc-butílico del ácido 3-[2-aminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico (586 mg, 92%). Esta amina (0,1 mmol, 0,1 M en CH_2Cl_2) y cloruro de ácido carboxílico, cloroformiato, cloruro de sulfonilo, isocianato o isotiocianato (1 eq), y trietilamina (0,2 ml) se pusieron en un vial de 1 dracma. Los viales se taparon y se agitaron durante 18 h. Se añadió DMF (0,5 ml) a las mezclas de reacción incompletas y los viales se agitaron durante 2 h. Se añadió salmuera (1 ml) y la mezclas se transfirieron a un cartucho ChemElute y se eluyeron con CH_2Cl_2. El disolvente se retiró en una atmósfera de N_2. El residuo se trató con una mezcla de CH_2Cl_2/TFA/agua 60/35/5 (1 ml), se agitó durante un corto espacio de tiempo, y se dejó en reposo a temperatura

ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró en una atmósfera de N_2. El residuo se trató con CCl_4 al 10%/CH_2Cl_2 (1 ml) y se concentró en una atmósfera de N_2 (2x). Los productos brutos se secaron al vacío y se purificaron por HPLC dirigida de masas.

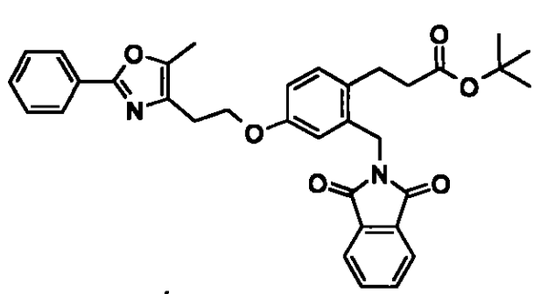
Ejemplo 1



Y^4 is:



Etapa A: Éster terc-butílico del ácido 3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

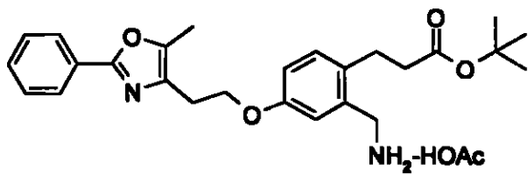


Un matraz de 3 bocas, 2 l, se cargó con éster terc-butílico del ácido 3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-4-hidroxi-fenil]-propiónico (67,9 g, 0,178mol), 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (76,6 g, 0,214 mol) y DMF (680 ml). Se añadió carbonato de cesio

1285

(75,4 g, 0,231 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 18 h. Después de enfriar, se añadieron acetato de etilo (890 ml) y agua DI (1200 ml), la mezcla se agitó, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (740 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaOH 1 N (375 ml) y después con una solución saturada de NaCl (2 x 375 ml). La solución orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró hasta un aceite (107 g). El aceite bruto se disolvió en tolueno (50 ml), y se añadió heptano (~100 ml) hasta que permaneció la turbidez incluso con agitación. La mezcla se calentó a 50 °C sobre un evaporador rotatorio para producir una solución. Se añadieron cristales seminales y se continuó la rotación a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión de producto se puso en el congelador durante una noche y se filtró. El compuesto del título se secó en una estufa de vacío a 35 °C (71,4 g, 70,8 %).

Etapa B: Éster terc-butílico del ácido 3-{2-aminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico: sal del ácido acético

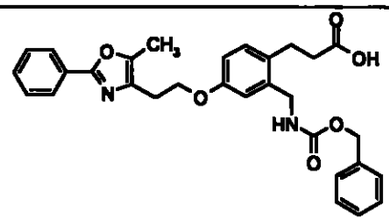


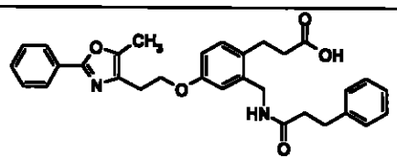
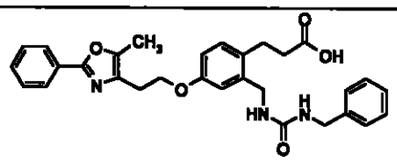
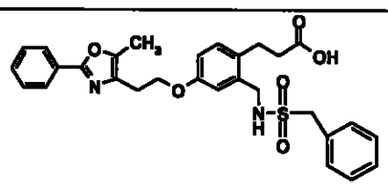
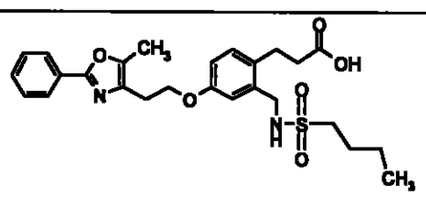
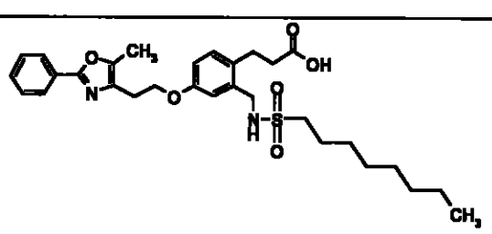
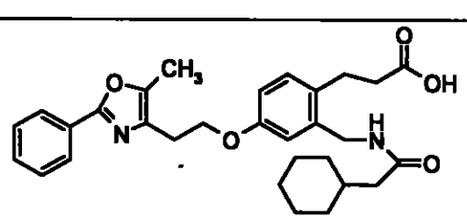
Un matraz de 3 bocas y 3 l se cargó con éster terc-butílico del ácido 3-{2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico (71,0 g, 0,125 mol) e isopropanol (IPA, 1,35 l). Después de calentar a 40 °C y añadir IPA (250 ml), aún no se obtuvo una solución. Después de enfriar a <30 °C, se añadió cuidadosamente en porciones borohidruro sódico (25,6 g, 0,677 mol). Al baño se le añadió agua corriente y la reacción se dejó en agitación durante una noche. Se usó una espátula para

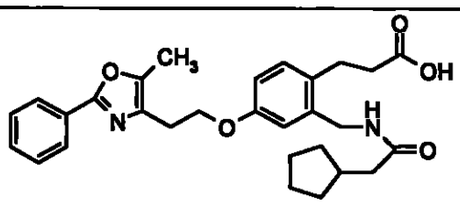
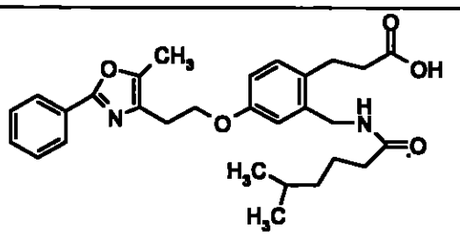
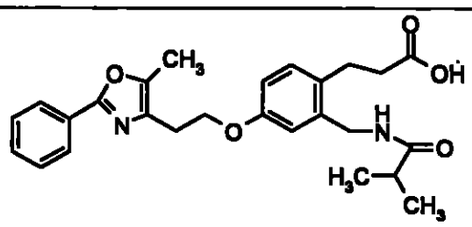
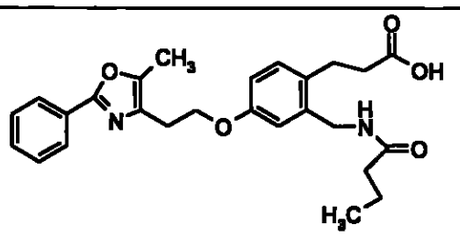
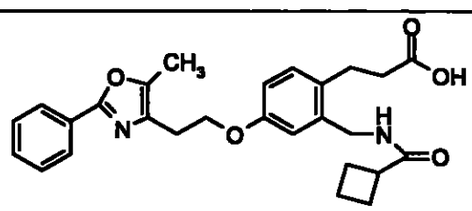
romper los sólidos en la suspensión espesa, y se añadió IPA (200 ml). Se añadió ácido acético glacial (130 ml, 2,27 mol) gota a gota durante 2 h. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 h, se dejó enfriar durante el fin de semana, y se concentró para dar el producto bruto (237 g). Se añadió CH_2Cl_2 (100 ml) para dar un gel espeso que se vertió en una columna de gel de sílice 60 equilibrada con CH_2Cl_2. Se usó metanol para disolver el material bruto. La elución con CH_2Cl_2/MeOH (1/1) dio la mezcla del producto (182 g). Se añadió acetato de etilo (200 ml) y se formó un precipitado. La mezcla se calentó a 40 °C, y la solución se enfrió a 0 °C. El producto bruto se filtró, se lavó con heptano/EtOAc (1:1, 2 x 100 ml), y se secó para producir un sólido esponjoso blanco (35,4 g, 57%). El filtrado se concentró (116 g) y se purificó de nuevo por cromatografía en gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 100/0 a 80/20) para dar más producto en forma de un aceite de color ámbar (13,9 g, 22%).

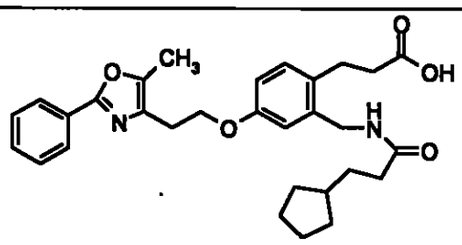
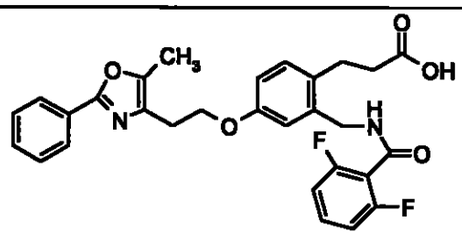
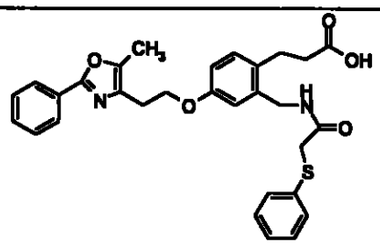
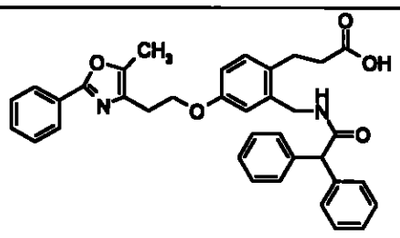
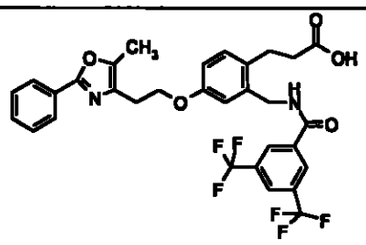
Ejemplos 2- 230

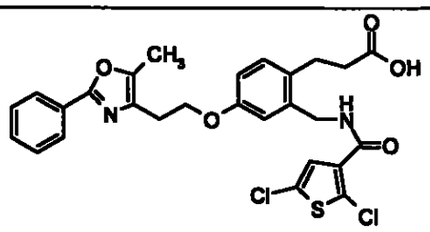
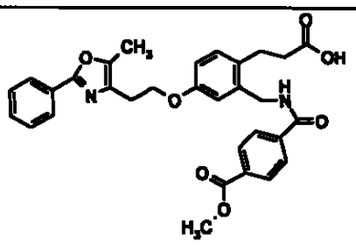
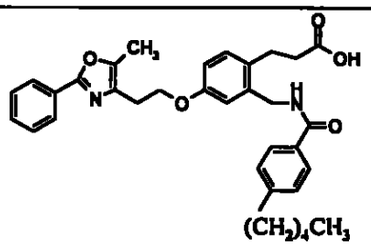
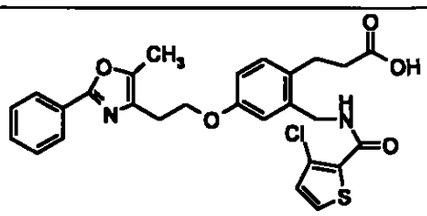
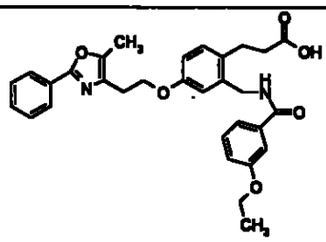
Los Ejemplos 2-230 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 1 y en los Procedimientos Generales I y II.

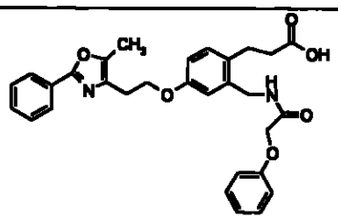
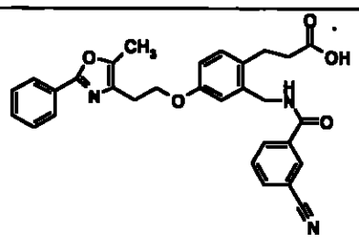
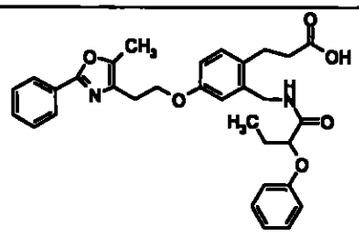
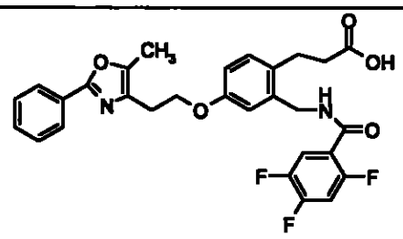
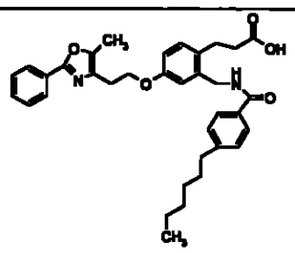
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
2		515,5 FIA	II

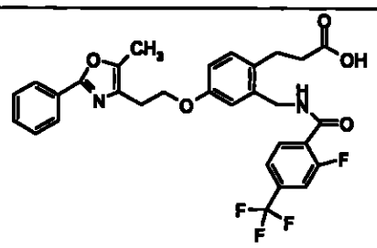
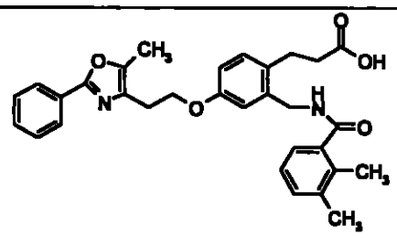
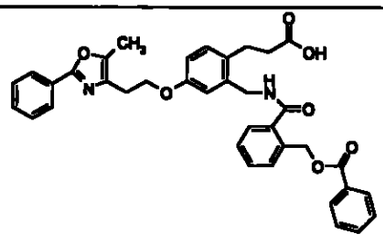
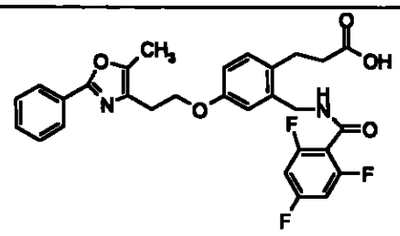
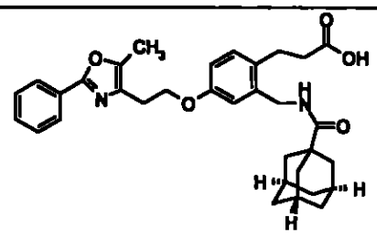
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
3		513,5 FIA	I
4		514,4 FIA	II
5		535,2 FIA	II
6		501,3 FIA	II
7		557,1 FIA	II
8		505,3	II

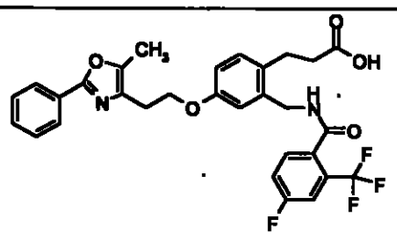
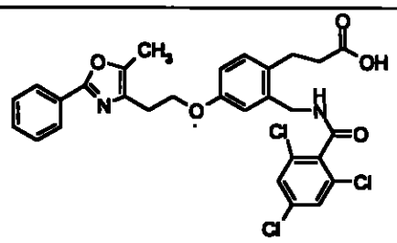
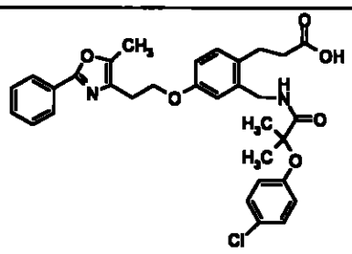
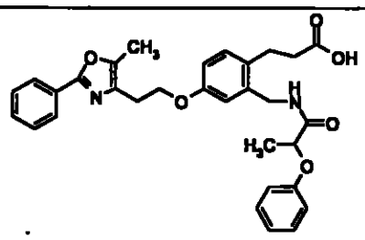
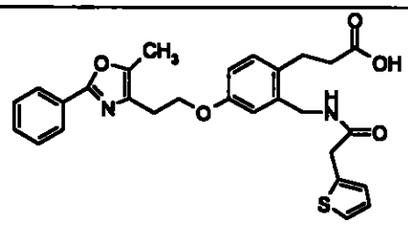
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
9		491,3	I
10		493,3	I
11		451,2	I
12		451,2	II
13		463,3	II

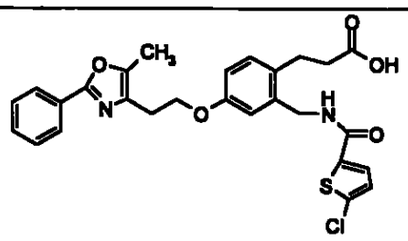
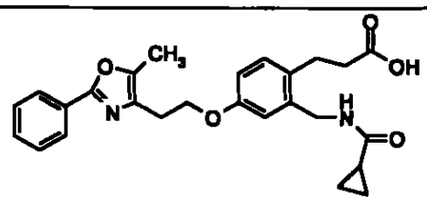
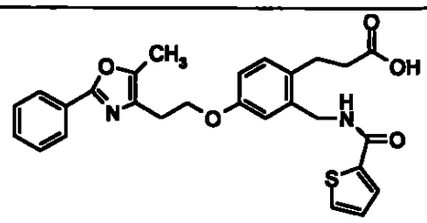
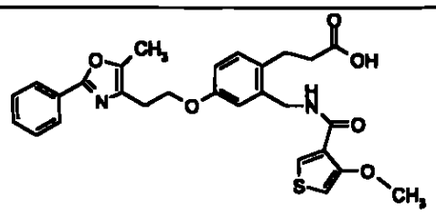
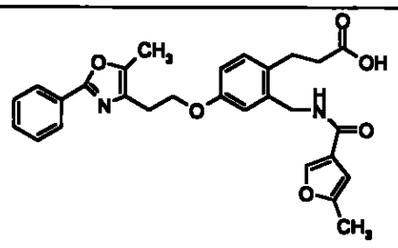
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
14		505,3	II
15		521,6	II
16		531,6	II
17		575,7	II
18		621,6	II

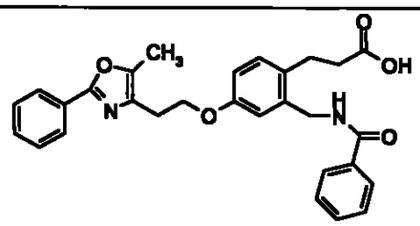
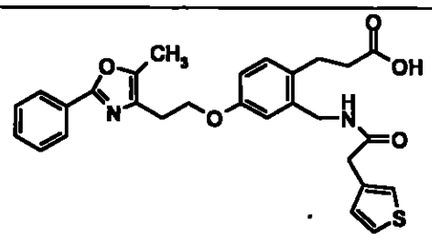
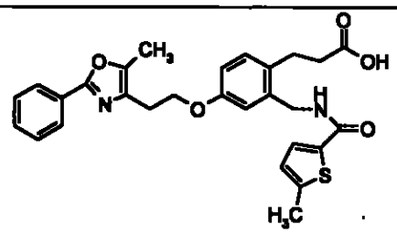
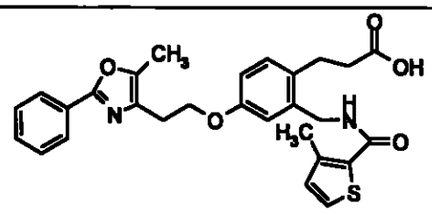
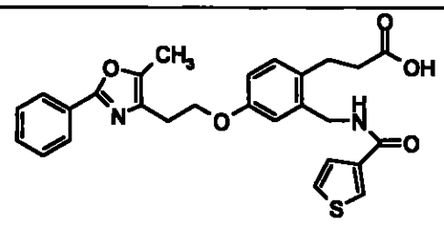
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
19		559,8	II
20		543,7	II
21		555,4	II
22		525,2	II
23		529,3	II

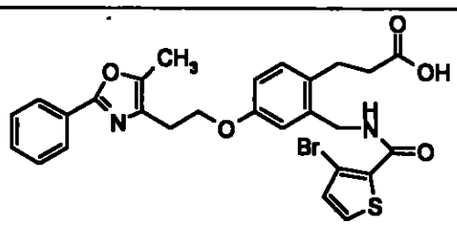
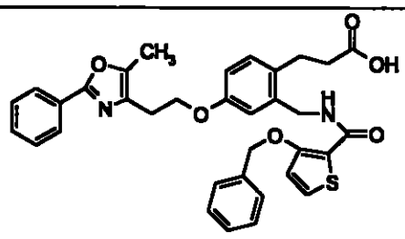
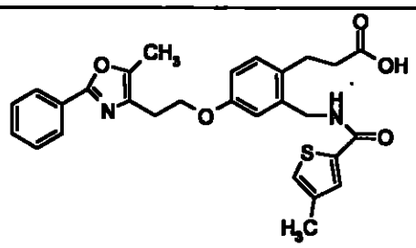
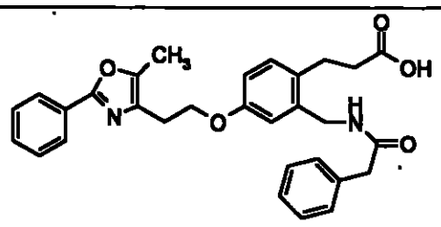
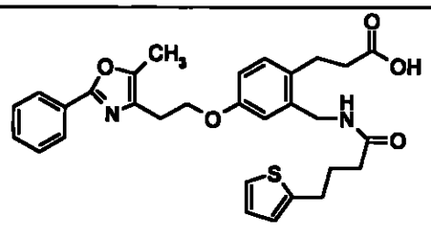
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
24		515,3	II
25		510,6	II
26		543,7	II
27		539,3	II
28		569,4	II

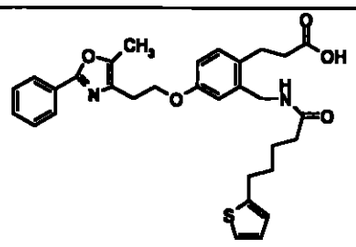
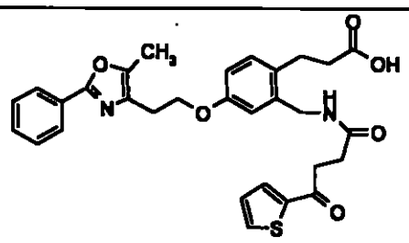
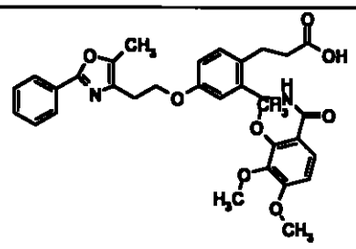
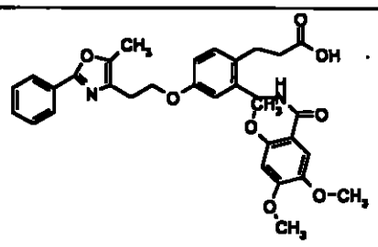
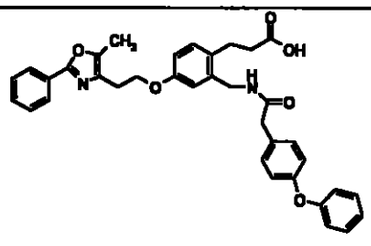
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
29		571,3	II
30		513,4	II
31		619,4	II
32		539,3	II
33		543,4	II

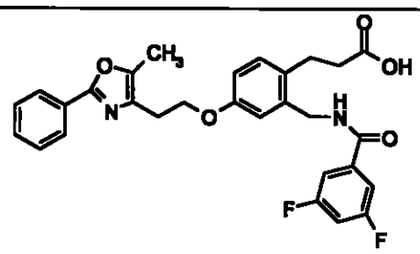
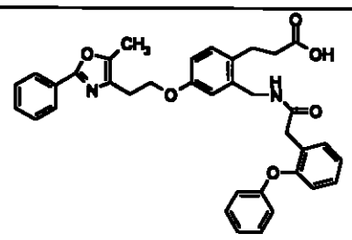
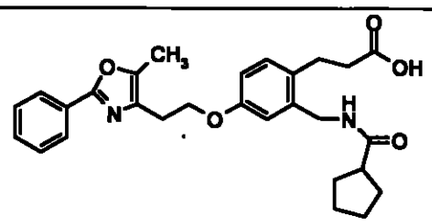
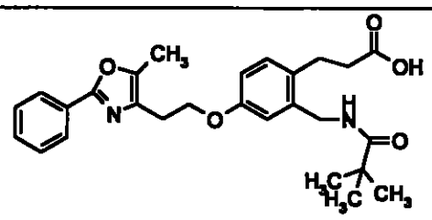
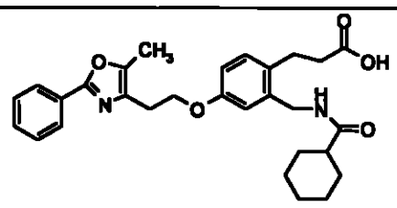
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
34		571,3	II
35		589,2	II
36		577,3	II
37		529,7	I
38		505,3	I

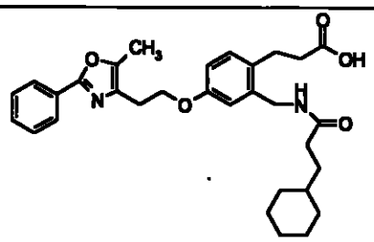
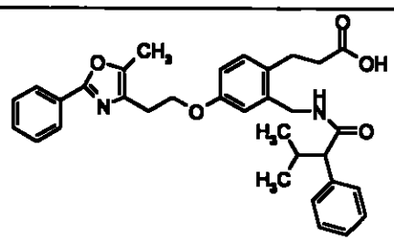
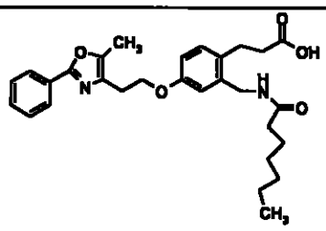
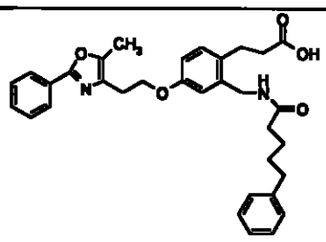
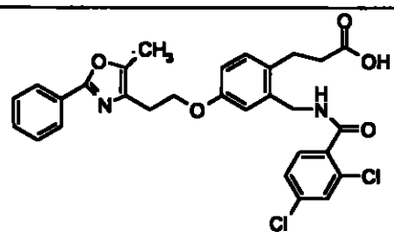
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
39		525,2	I
40		549,3	I
41		491,3	I
42		521,3	I
43		489,3	I

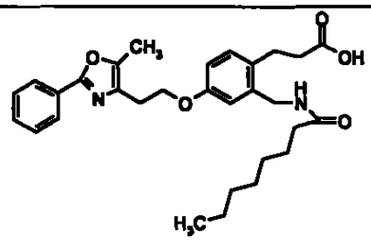
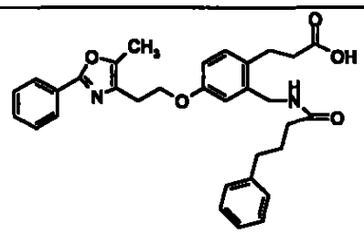
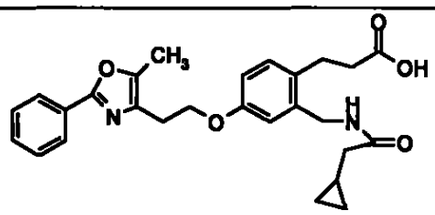
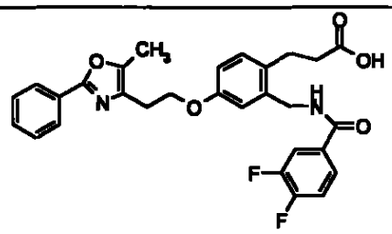
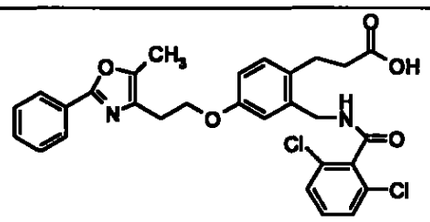
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
44		485,3	I
45		505,3	I
46		505,3	I
47		505,3	I
48		491,3	I

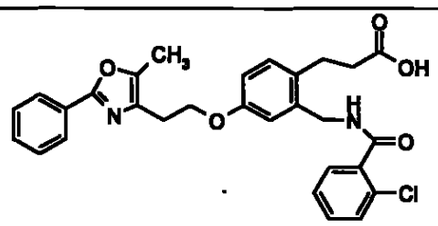
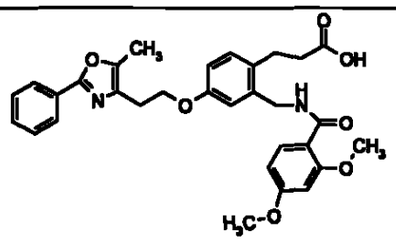
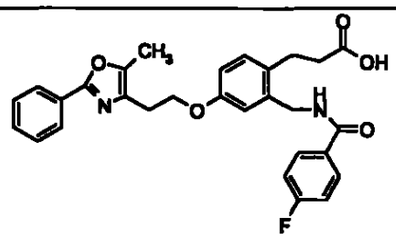
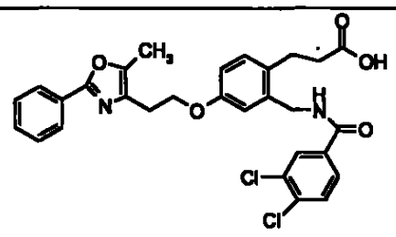
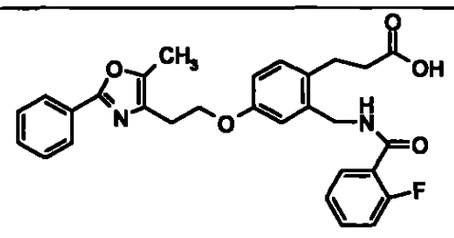
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
49		571,2	I
50		597,4	I
51		505,3	I
52		499,3	I
53		533,3	I

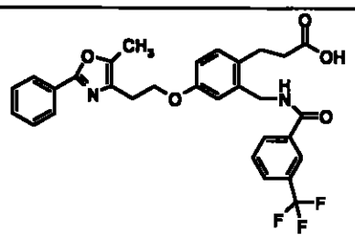
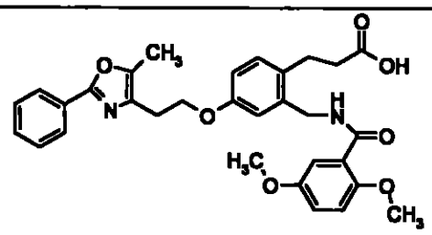
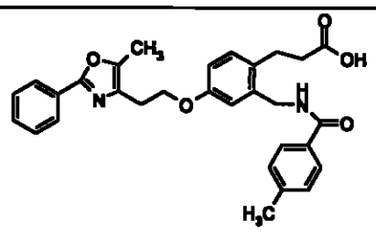
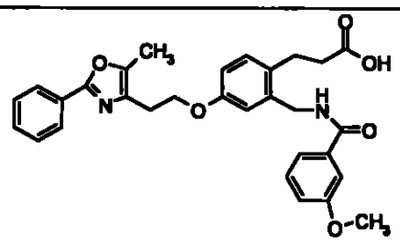
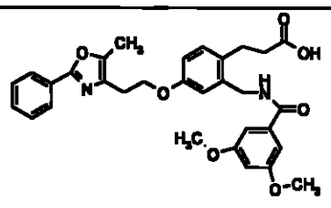
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
54		547,3	I
55		547,3	I
56		575	I
57		575	I
58		591	I

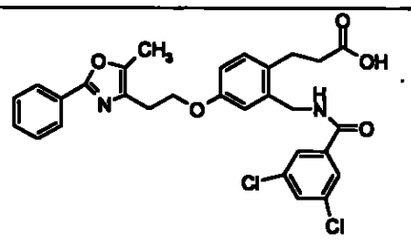
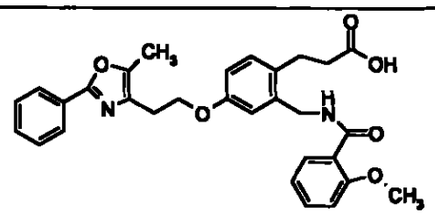
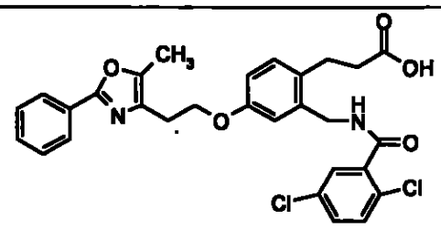
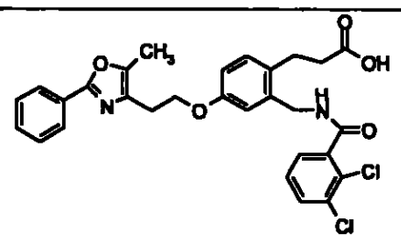
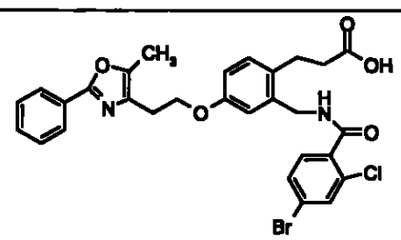
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
59		521	I
60		591	I
61		477,2	I
62		465	I
63		491	I

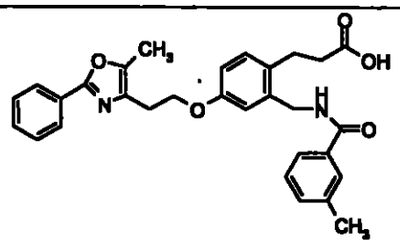
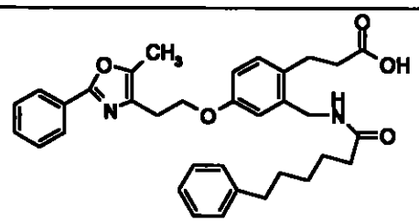
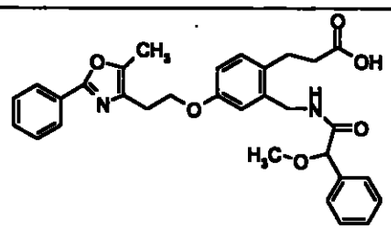
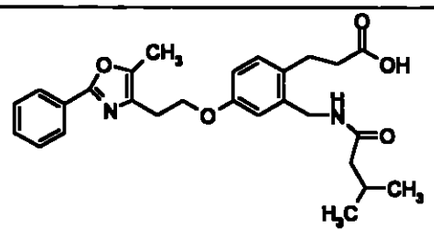
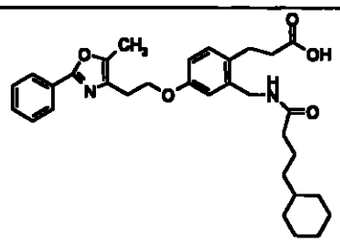
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
64		519	I
65		541	I
66		493	I
67		541	I
68		554	I

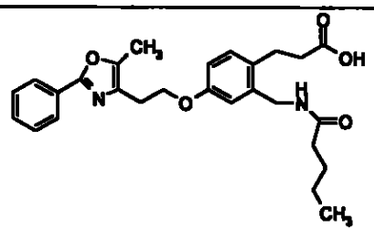
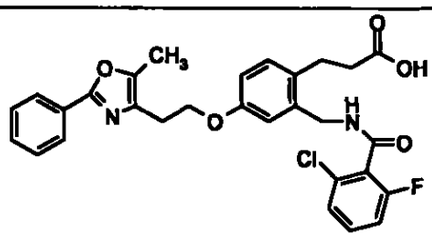
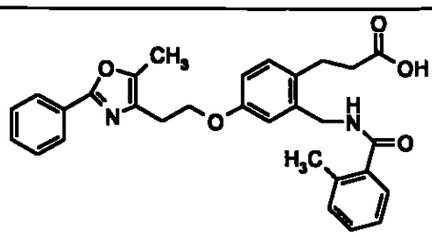
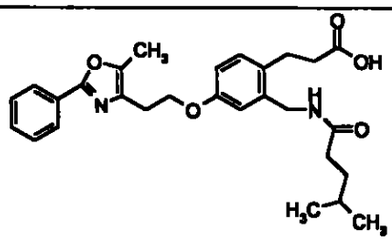
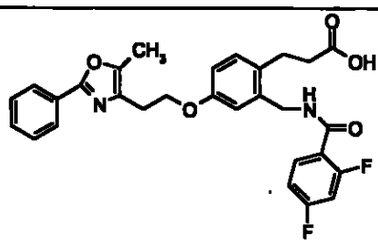
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
69		507	I
70		527	I
71		463	I
72		521	I
73		554	I

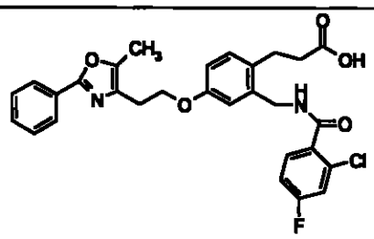
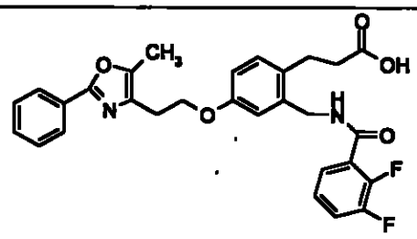
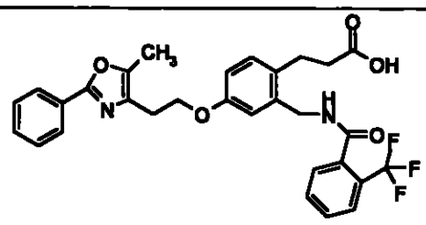
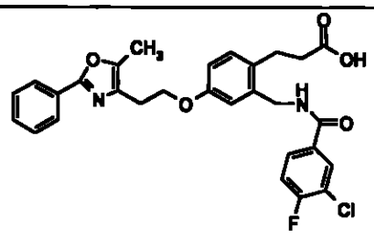
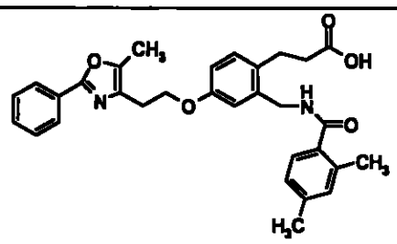
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
74		520	I
75		545	I
76		503	I
77		554	I
78		503	I

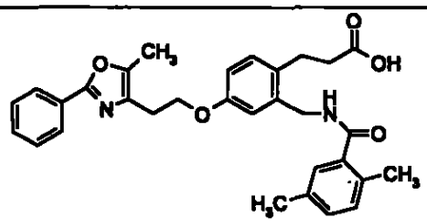
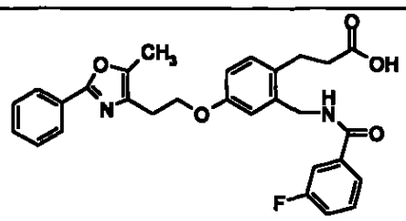
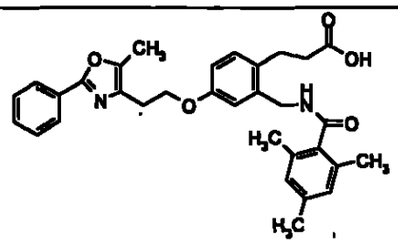
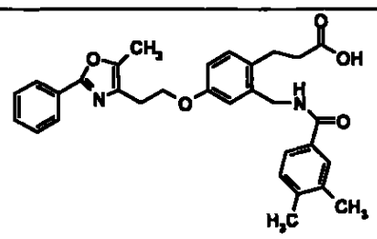
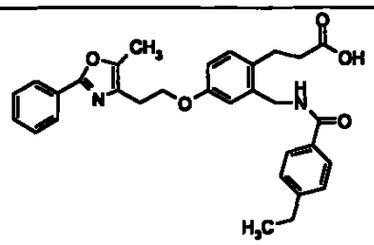
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
79		553	I
80		545	I
81		499	I
82		515,2	I
83		545,3	I

No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
84		554	I
85		515	I
86		554	I
87		554	I
88		598	I

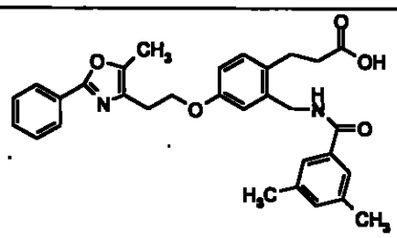
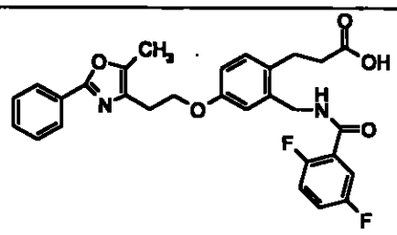
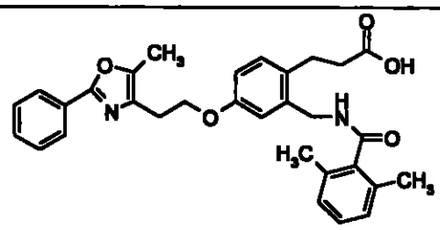
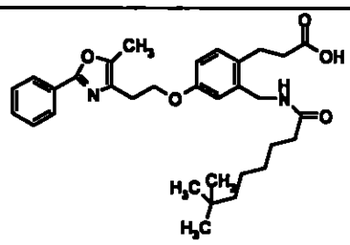
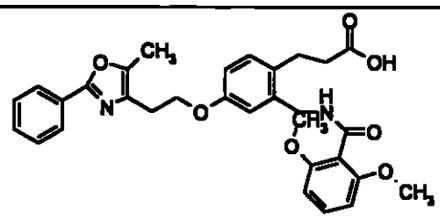
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
89		499	I
90		555	I
91		529	I
92		465	I
93		533	I

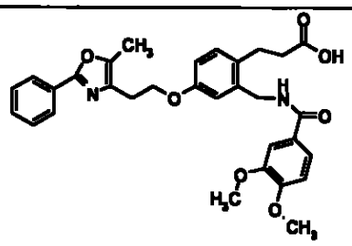
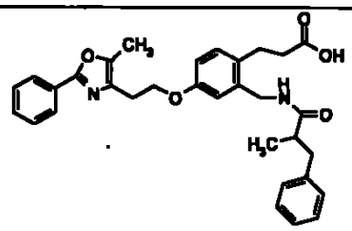
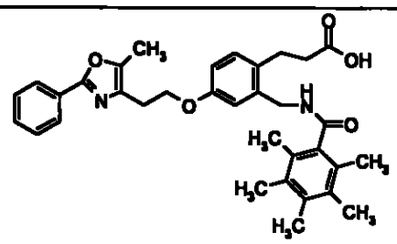
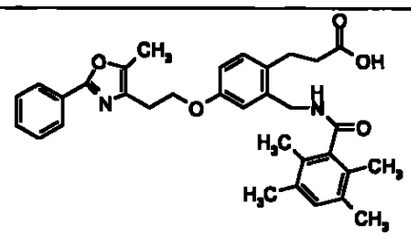
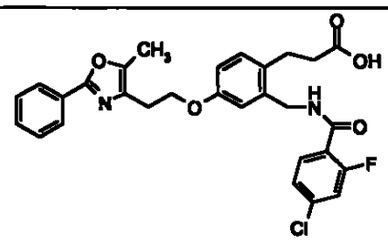
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
94		465	I
95		538	I
96		499	I
97		479	I
98		521	I

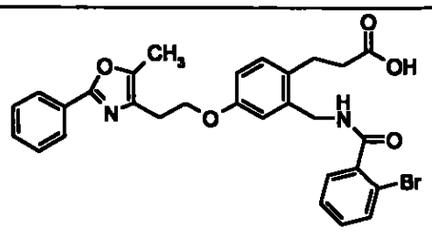
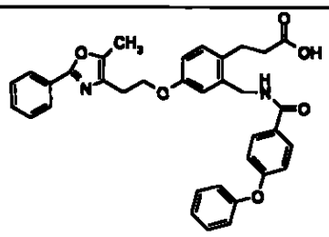
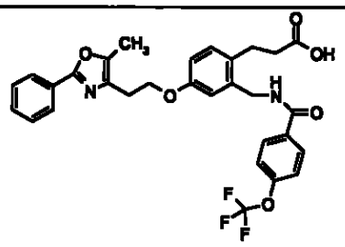
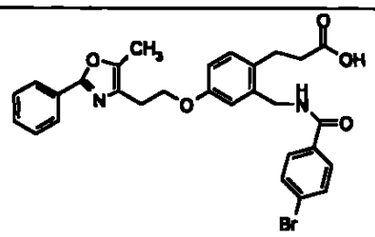
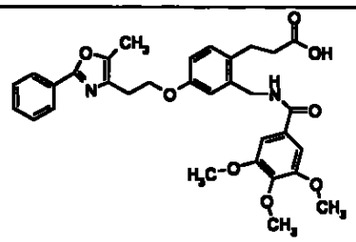
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
99		538	I
100		521	I
101		553	I
102		538	I
103		513	I

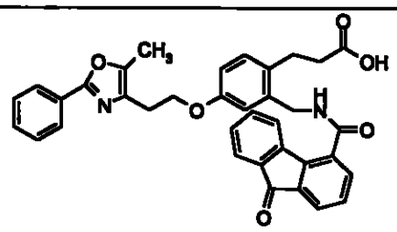
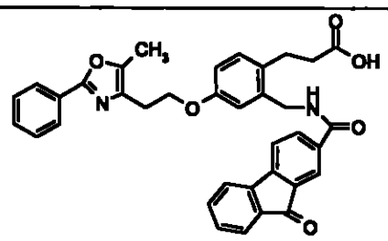
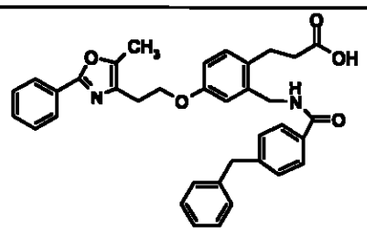
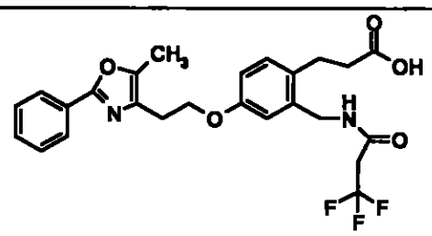
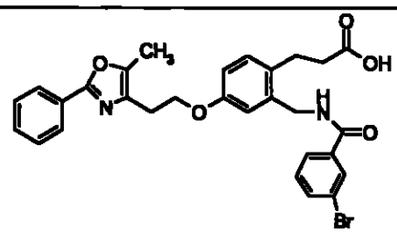
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
104		513	I
105		503	I
106		527	I
107		513	I
108		513	I

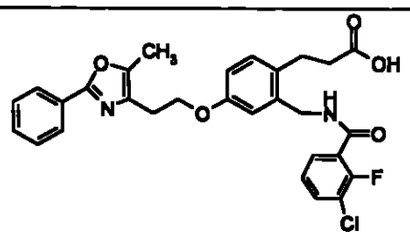
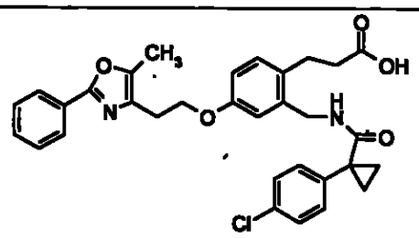
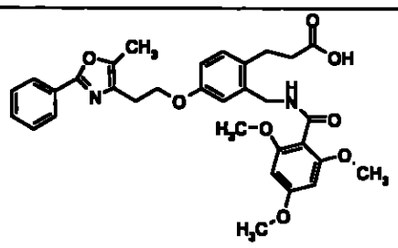
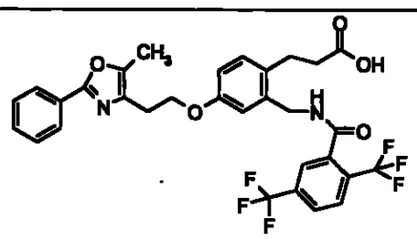
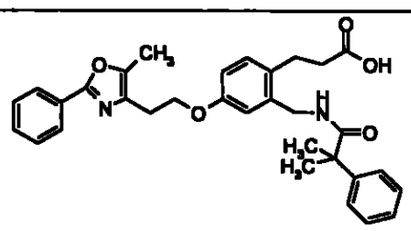
1308734

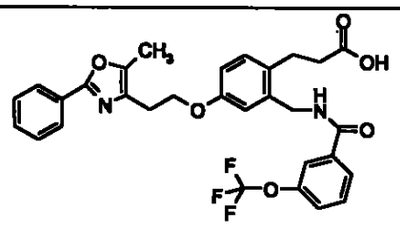
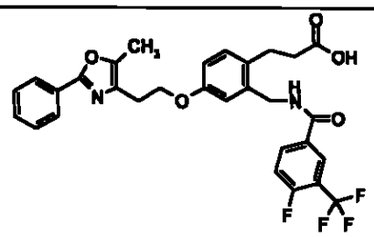
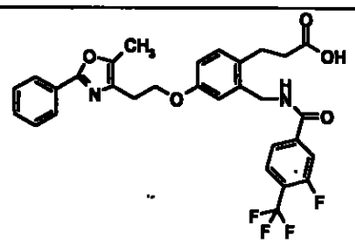
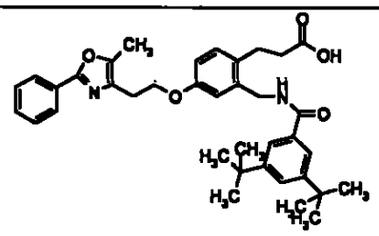
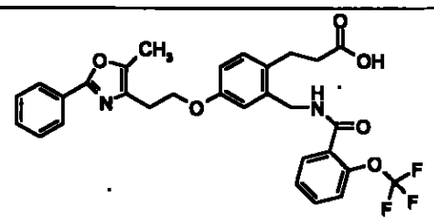
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
109		513	I
110		521	I
111		513	I
112		535	I
113		545	I

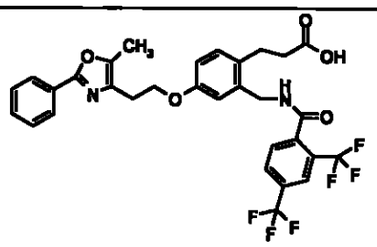
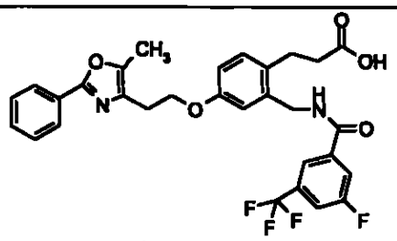
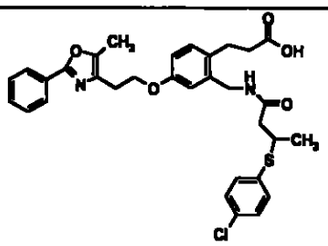
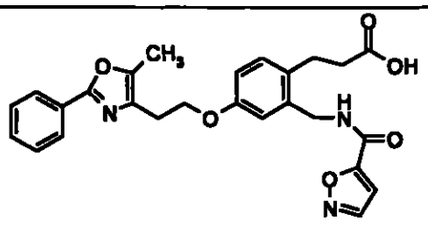
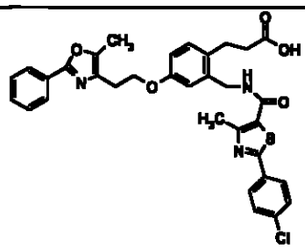
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
114		545	I
115		527	I
116		555	I
117		541	I
118		538	I

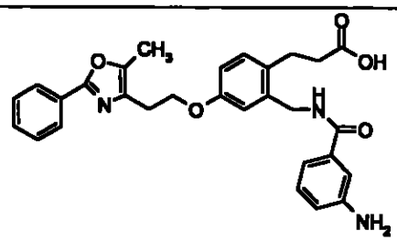
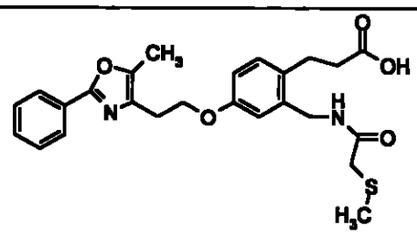
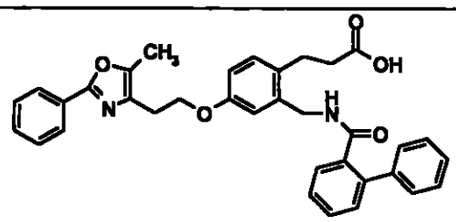
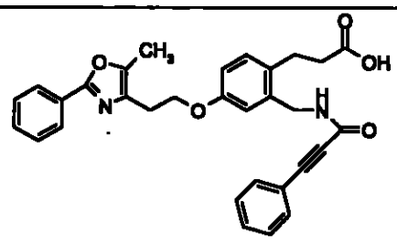
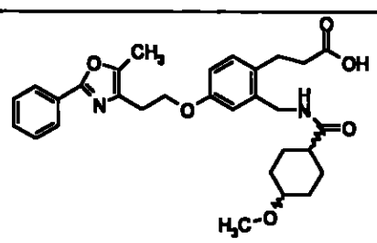
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
119		564	I
120		577	I
121		569	I
122		564	I
123		575	I

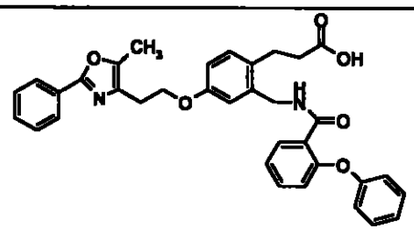
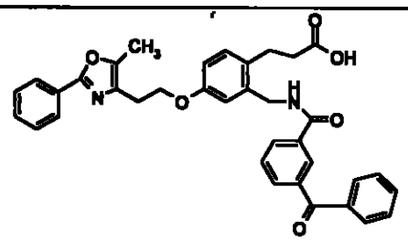
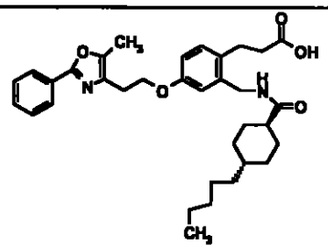
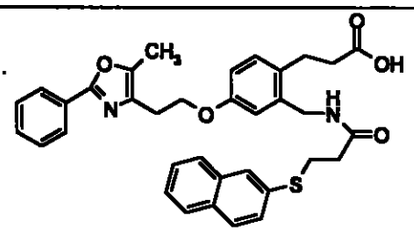
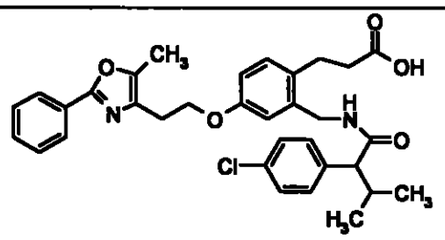
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
124		587	I
125		587	I
126		575	I
127		491	I
128		564	I

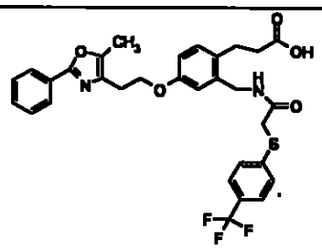
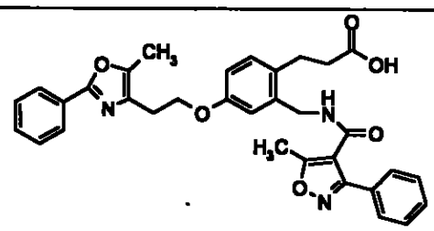
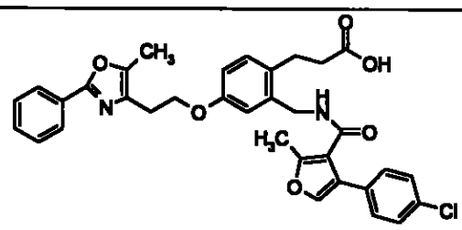
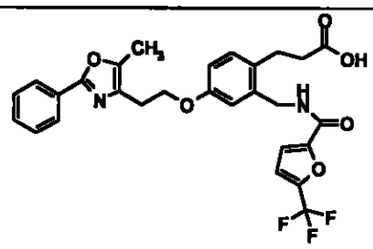
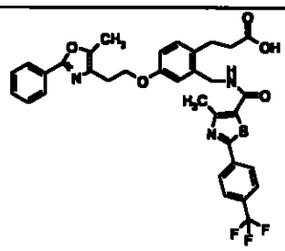
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
129		538	I
130		560	I
131		575	I
132		621	I
133		527	I

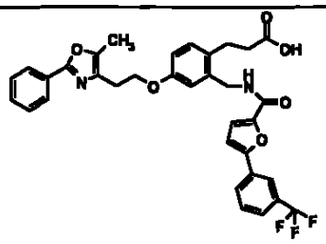
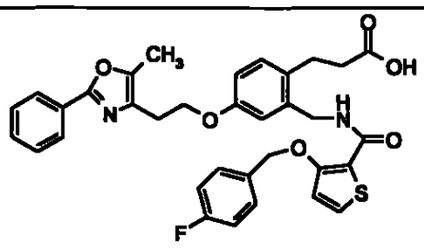
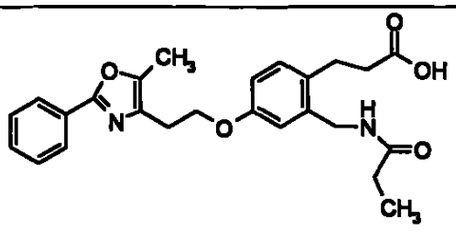
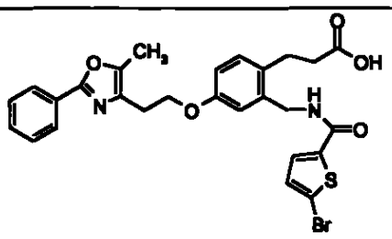
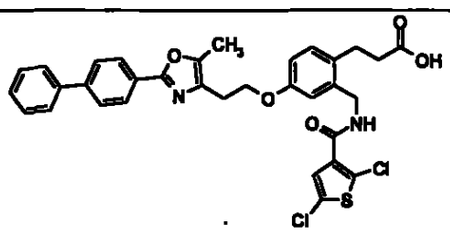
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
134		569	I
135		571	I
136		571	I
137		597	I
138		569	I

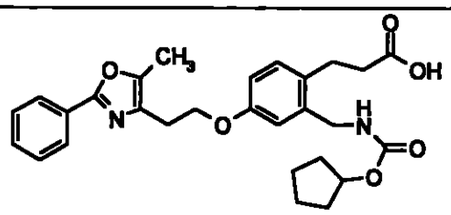
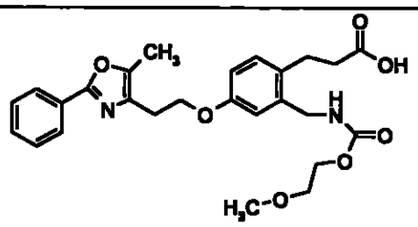
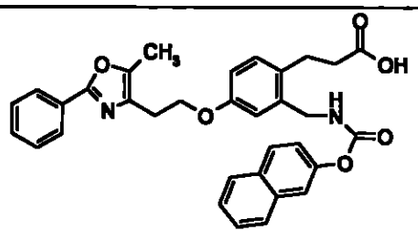
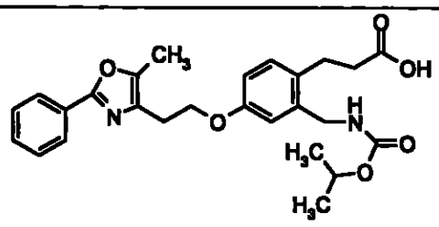
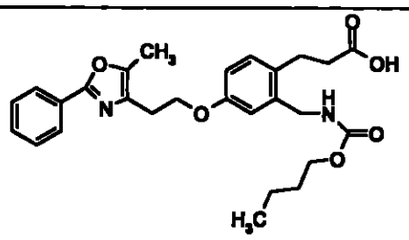
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
139		621	I
140		571	I
141		594	I
142		476	I
143		617	I

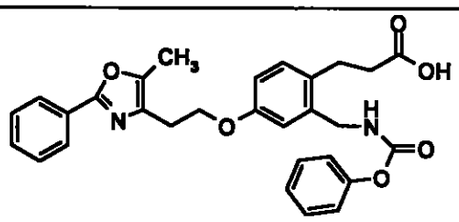
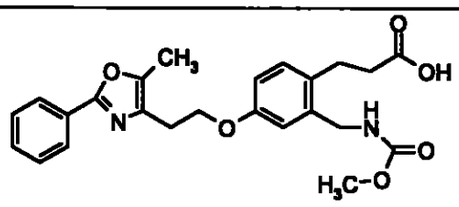
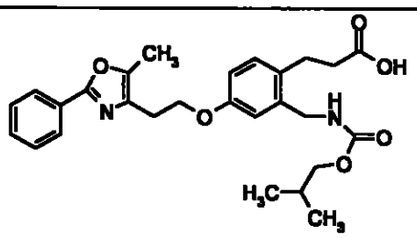
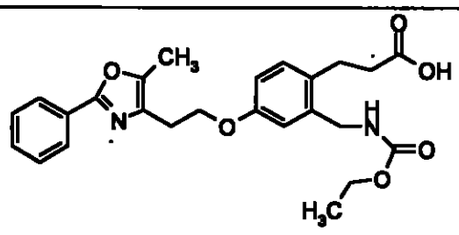
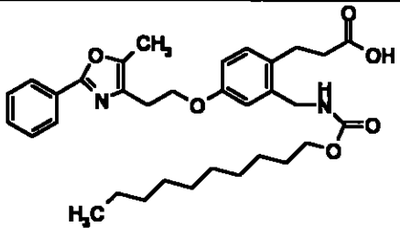
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
144		500	I
145		469	I
146		561	I
147		509	I
148		521	I

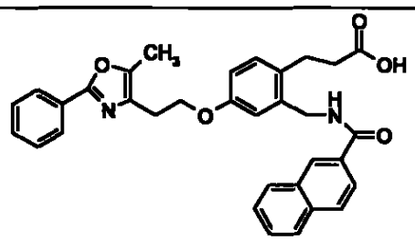
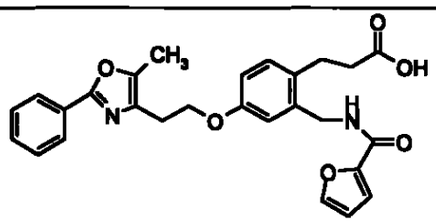
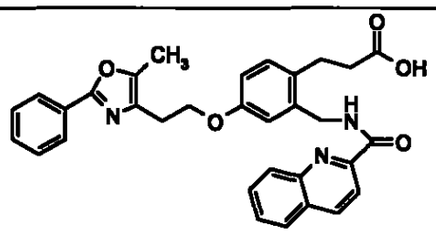
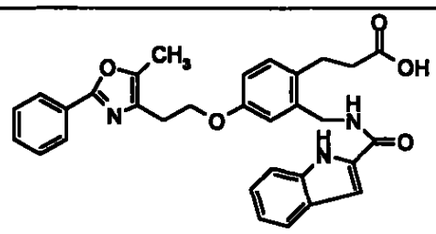
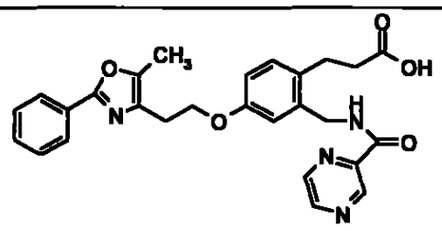
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
149		577	I
150		589	I
151		561	I
152		595	I
153		575	I

No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
154		599	I
155		566	I
156		599	I
157		543	I
158		650	I

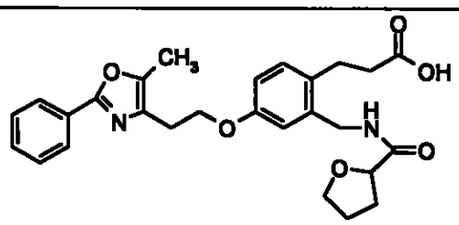
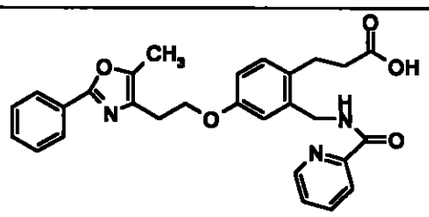
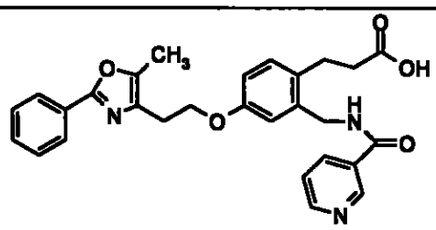
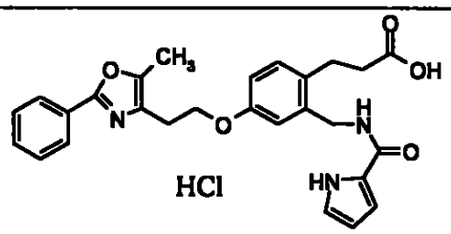
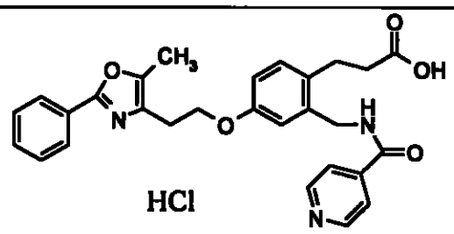
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
159		619	I
160		615	I
161		437,2	I
162		571,2	I
163		véase el texto	I

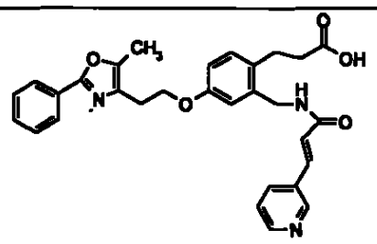
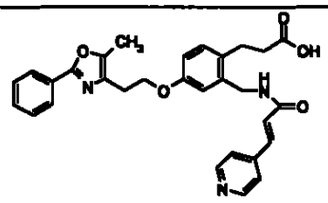
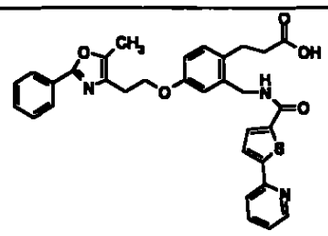
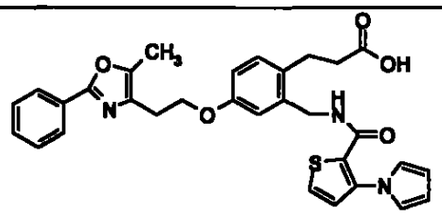
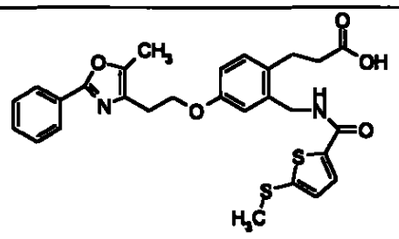
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
164		493,2	II
165		483,2	II
166		551,2	II
167		467,2	II
168		481,2	II

No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
169		501,2	II
170		439,2	II
171		481,3	II
172		453,2	II
173		565,4	II

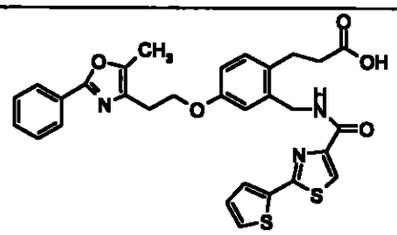
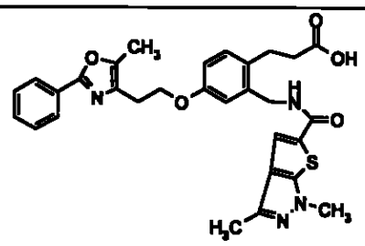
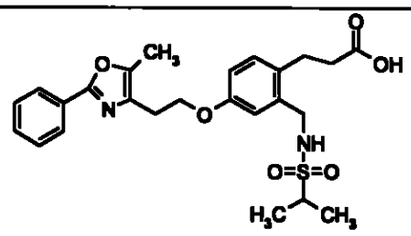
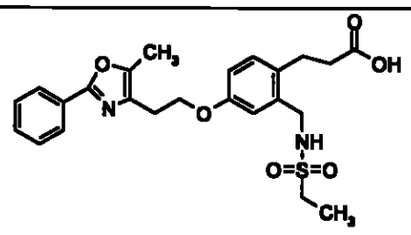
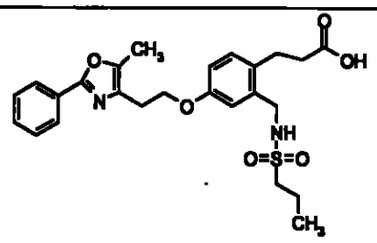
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
174		535,2	II
175		475,2	I
176		536,2	I
177		524,2	I
178		487,2	I

748.
1322

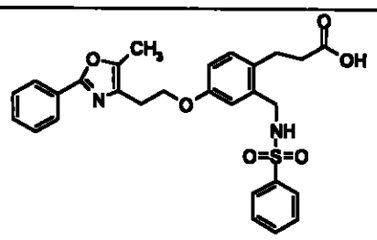
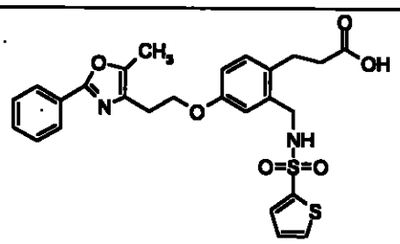
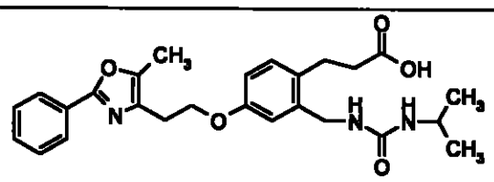
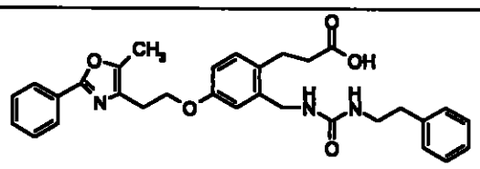
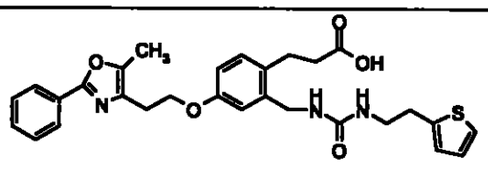
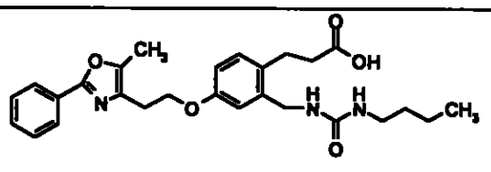
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
179		479,2	I
180		486,2	I
181		486,2	I
182		474,2	I
183		486,2	I

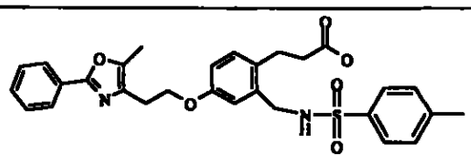
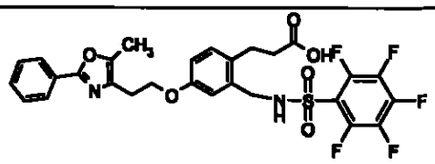
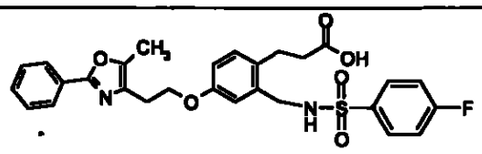
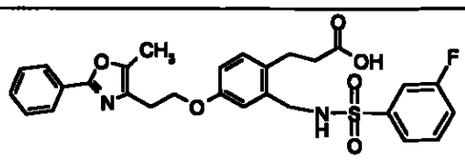
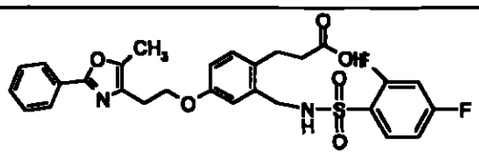
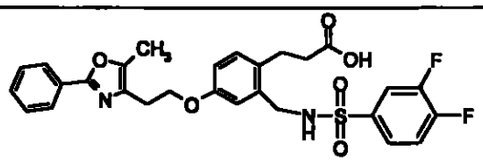
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
184		512	I
185		512,2	I
186		568,1	I
187		556,1	I
188		537,1	I

1324

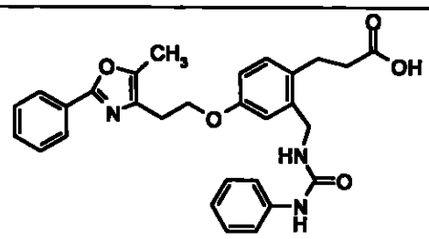
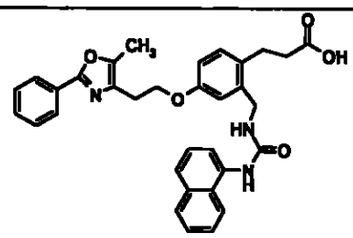
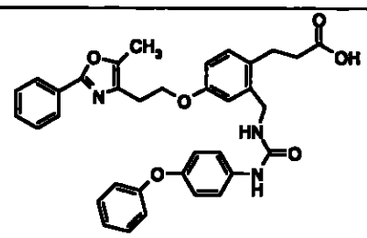
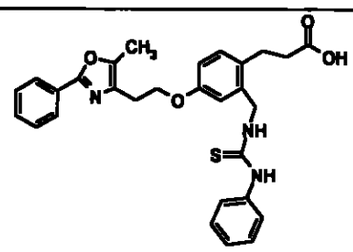
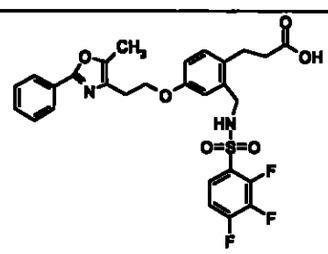
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
189		574,1	I
190		559,1	I
191		487,3	II
192		473,0	II
193		487,3	II

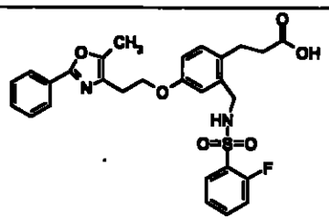
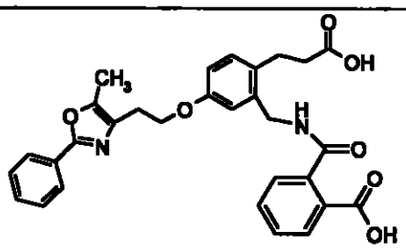
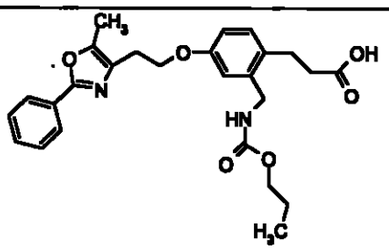
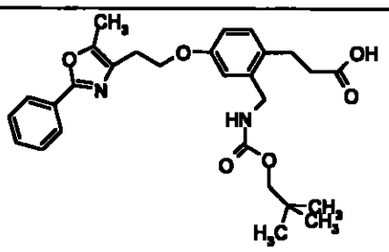
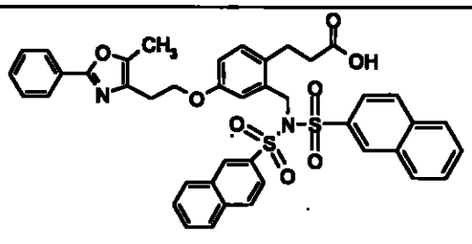
1335

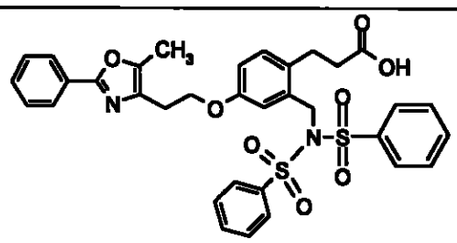
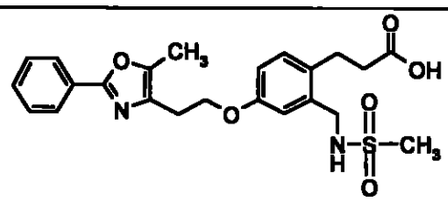
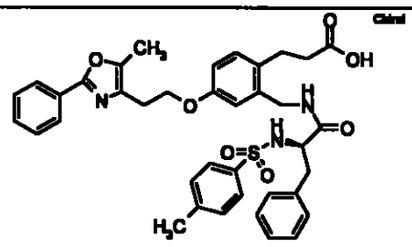
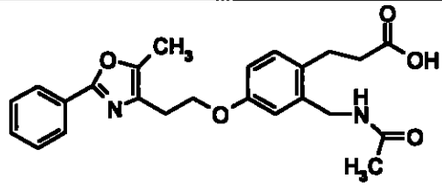
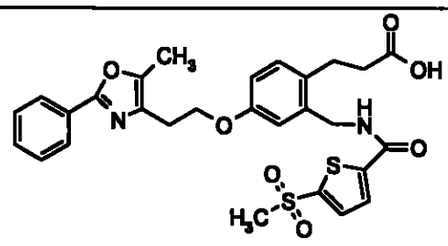
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
194		521,3	II
195		527,2	II
196		466,3	II
197		528,3	II
198		534,3	II
199		480,3	II

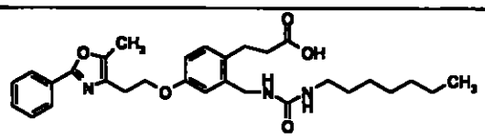
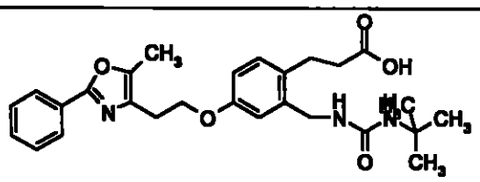
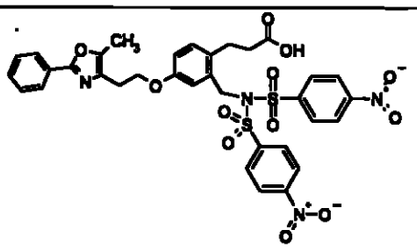
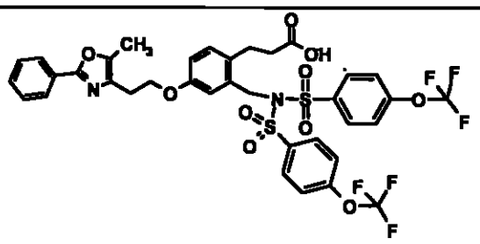
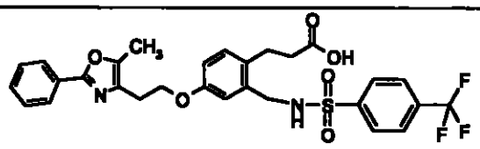
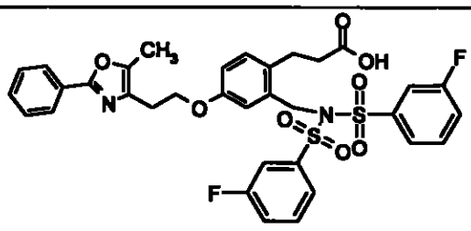
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
200		535,2	II
201		611,1	II
202		539,2	II
203		539,1	II
204		557,1	II
205		557,1	II

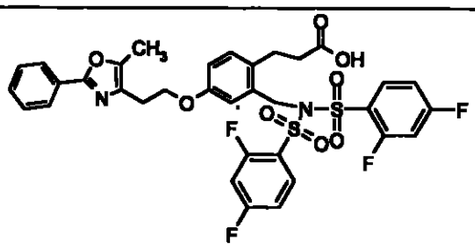
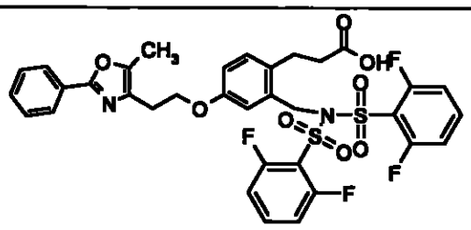
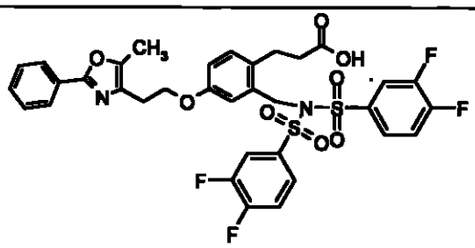
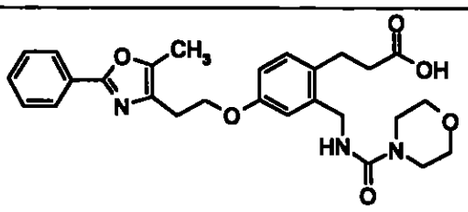
1327

No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
206		500,2	II
207		550,2	II
208		592,2	II
209		516,1	II
210		575,1	II

No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
211		539,2	II
212		529	II
213		467,3	II
214		495,3	II
215		761,2 (FIA)	II

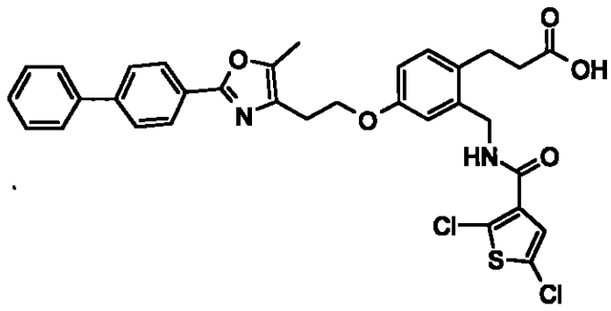
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
216		661,1 (FIA)	II
217		459,4 (FIA)	II
218		682	II
219		423	I
220		569	I

No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
221		552	II
222		480	II
223		751	II
224		829	II
225		589	II
226		697	II

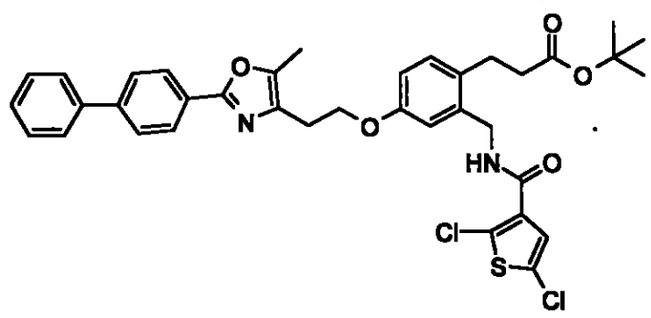
No	Compuestos	MS (ES+)	Procedimiento General
227		733	II
228		733	II
229		733	II
230		494,1	II

Ejemplo 231

Ácido 3-(4-[2-(2-Bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-{[(2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-amino]-metil}-fenil)-propiónico



Etapa A: Éster terc-butílico del ácido 3-(4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-{[(2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-amino]-metil}-fenil)-propiónico



Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 3-(2-{[(2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-amino]-metil}-4-hidroxi-fenil)-propiónico (280 mg, 0,651 mmol) y 2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (498 mg, 1,15 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el Procedimiento Convencional A para dar, después de cromatografía radial (hexanos/ EtOAc 98:2 a 90:10), el compuesto del título en forma de un sólido blanco (367 mg, 82%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): d1,36 (s, 9 H), 2,37 (s, 3 H), 2,55 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,87 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,96 (t, 2 H, J = 6,6 Hz), 4,22 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 4,58 (d, 2H, J

= 5,4 Hz), 6,80 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, J = 2,4 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 6,97 (t, 1H, J = 5,9 Hz), 7,10 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,13 (s, 1 H), 7,36 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,45 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 7,63 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 8,02 (d, 2H, J = 7,8 Hz). MS (ES) m/e 691,2 [M+1].

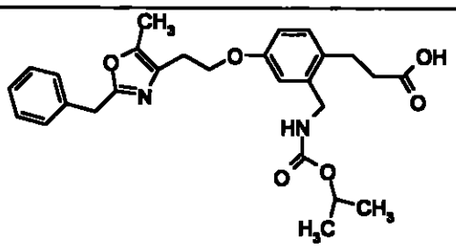
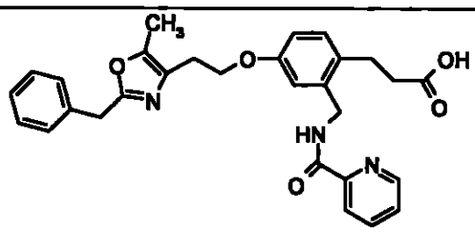
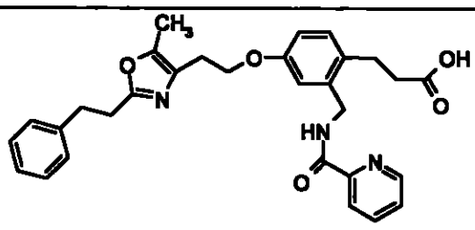
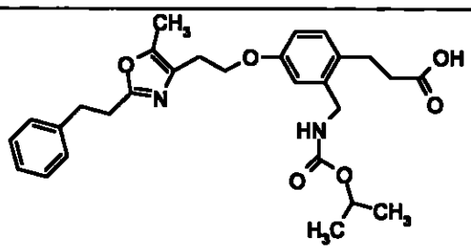
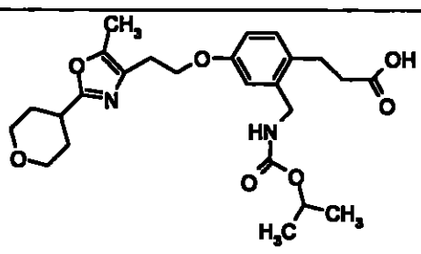
Etapa B: Ácido 3-(4-[2-(2-Bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-{[(2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-amino]-metil}-fenil)-propiónico

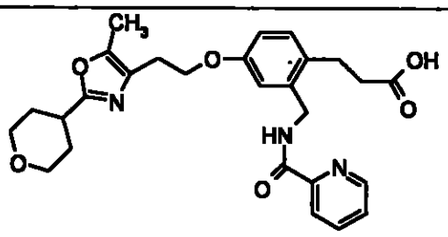
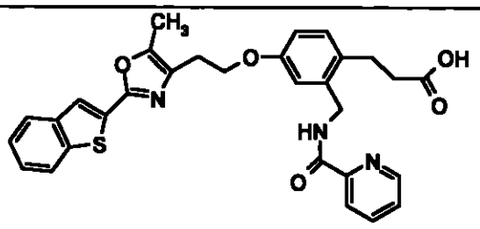
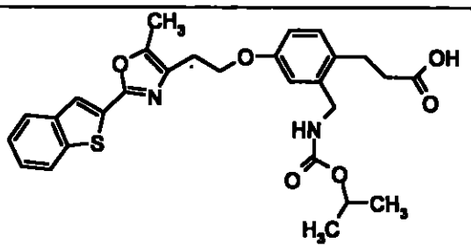
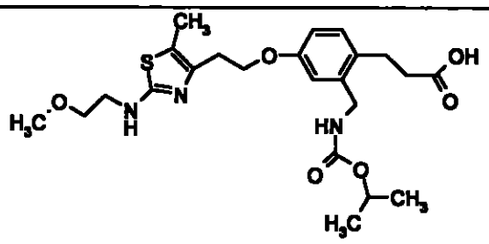
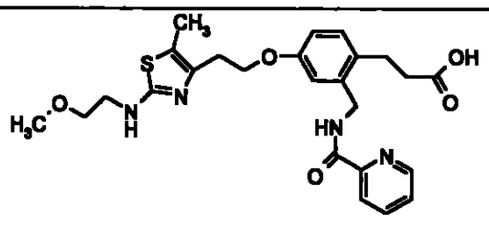
Una solución de éster terc-butílico del ácido 3-(4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-{[(2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-amino]-metil}-fenil)-propiónico (367 mg, 0,531 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se trató con anisol (2,0 ml) y después con TFA (6,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró. El residuo se co-evaporó tres veces con CCl_4, se secó al vacío, se trituró con éter, y se filtró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (301 mg, 73%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): d2,25 (s, 3 H), 2,38 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 2,71 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,82 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 4,07 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,28 (d, 2H, J = 4,9 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,77 (s, 1H), 7,00 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,24 (s, 1H), 7,29 (t, 1 H, J = 5,9 Hz), 7,39 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 7,63 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 7,71 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,88 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 8,69 (t, 2H, J = 5,9 Hz). MS (ES) m/e 635,1 [M+1].

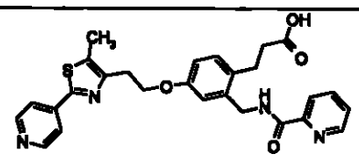
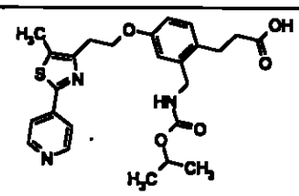
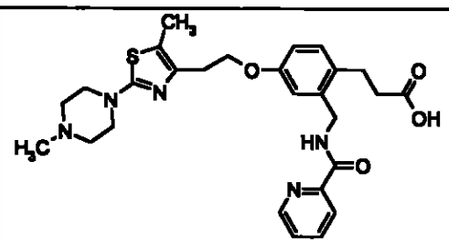
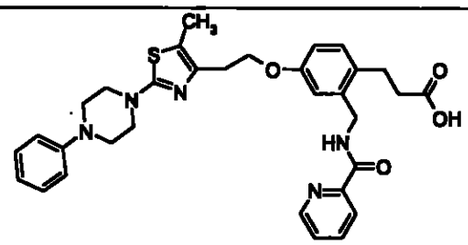
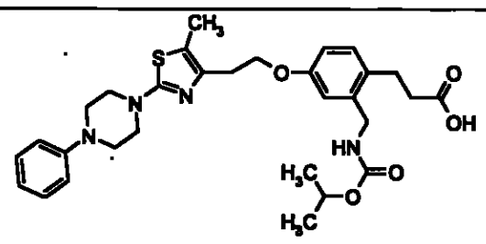
Ejemplos 232-318

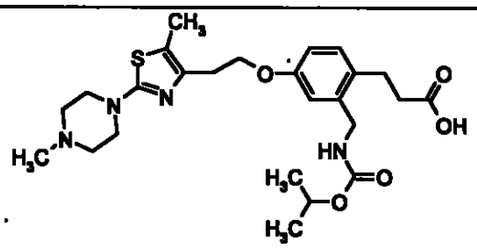
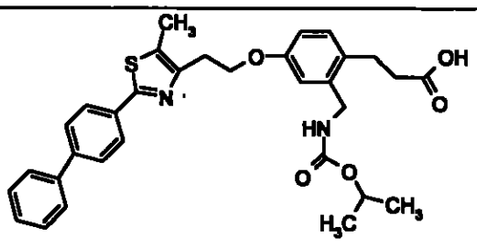
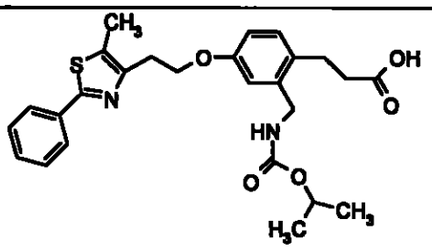
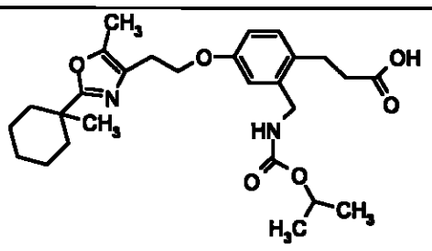
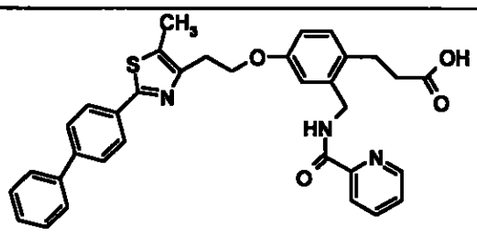
Los ejemplos 232-318 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 231 y el procedimiento de acoplamiento convencional A y los procedimientos de hidrólisis convencional C a E.

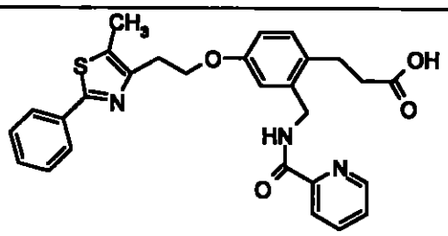
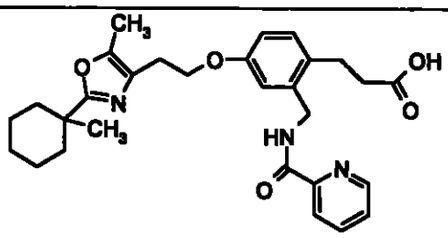
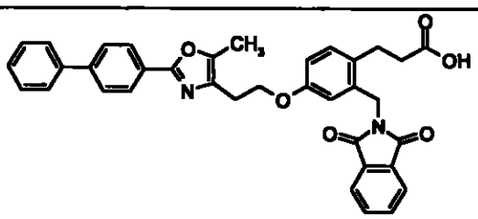
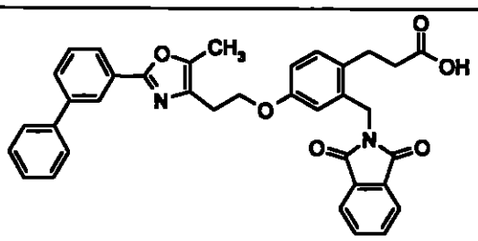
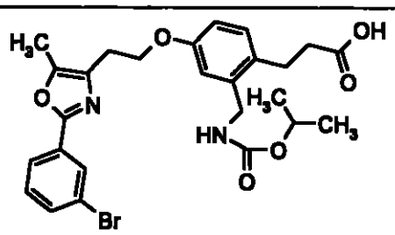
No.	Compuestos	MS (ES+)

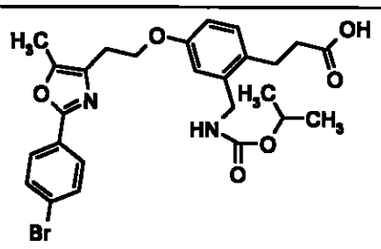
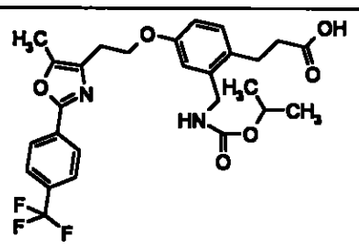
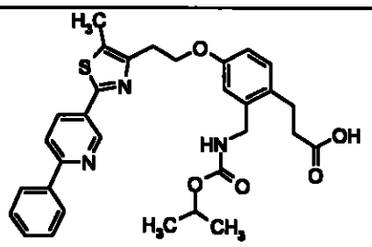
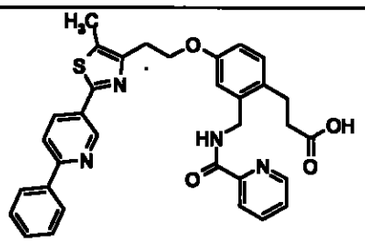
No.	Compuestos	MS (ES+)
232		481,3
233		500,3
234		514,3
235		495,3
236		475,1

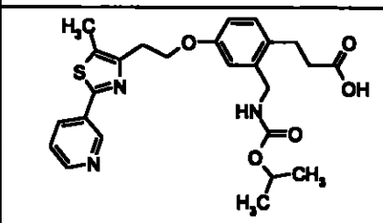
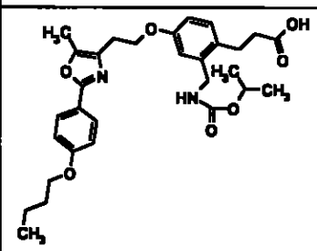
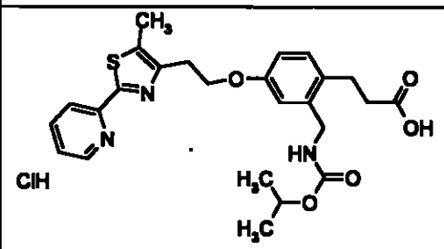
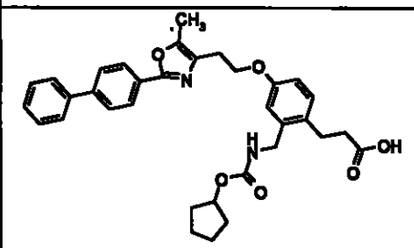
No.	Compuestos	MS (ES+)
237		494,3
238		542,2
239		523,3
240		480,3
241		499,2

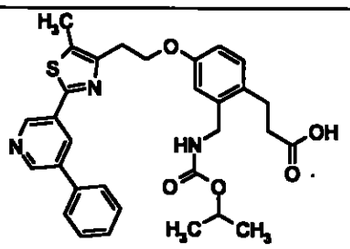
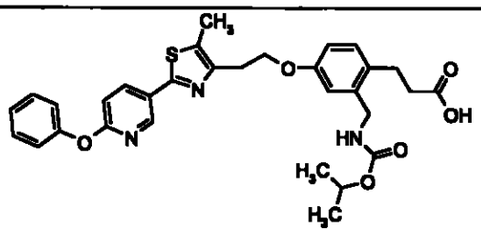
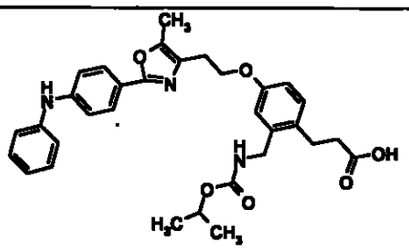
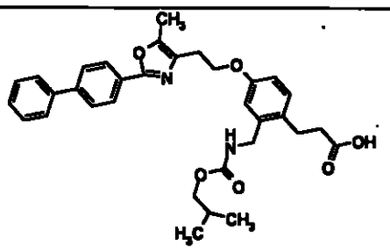
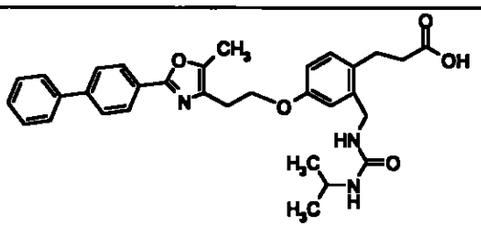
No.	Compuestos	MS (ES+)
242	 CIH CIH	503
243	 CIH	484
244		524,4
245		586,3
246		567,3

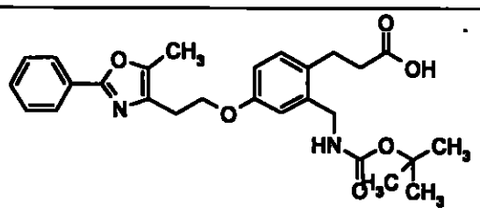
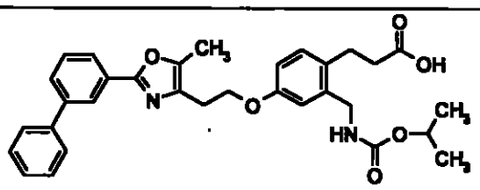
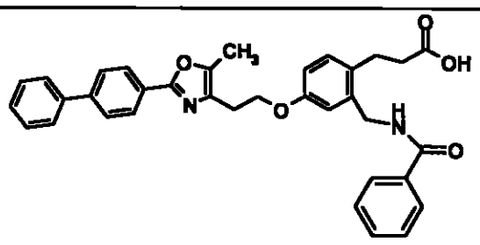
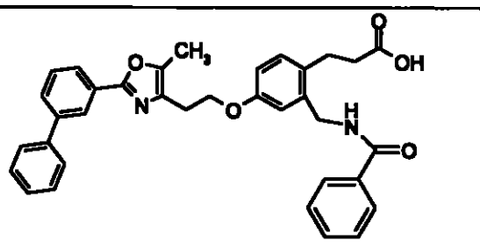
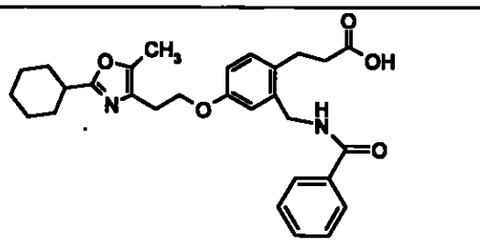
No.	Compuestos	MS (ES+)
247		505,3
248		559,2
249		483,2
250		487,3
251		578,3

No.	Compuestos	MS (ES+)
252		502,2
253		503,3
254		587,2
255		587,2
256		545/547

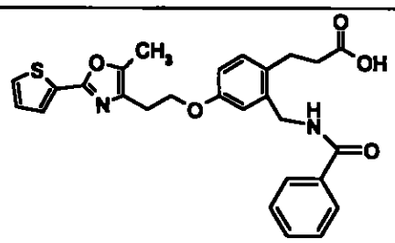
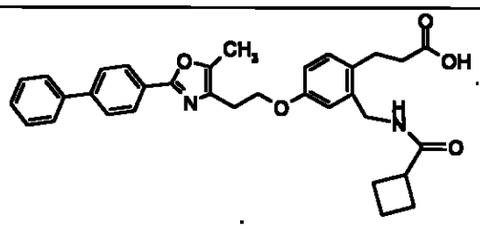
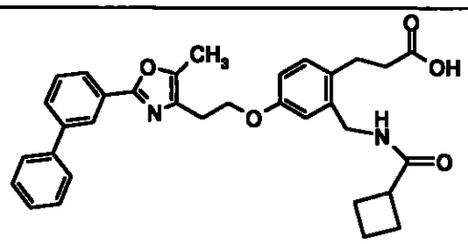
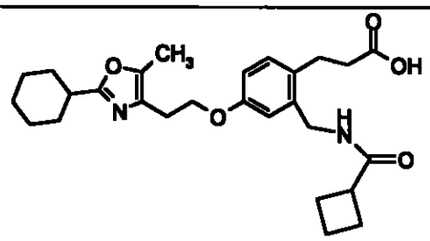
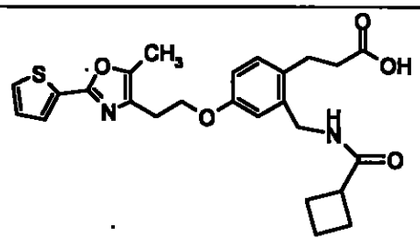
No.	Compuestos	MS (ES+)
257		545/547
258		535
259		560
260		579

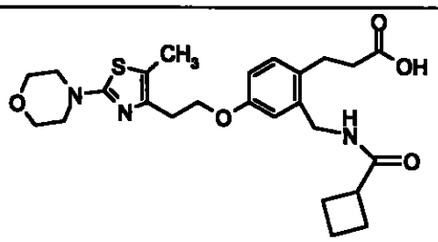
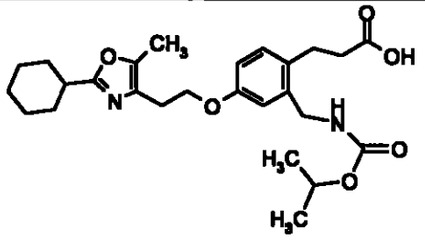
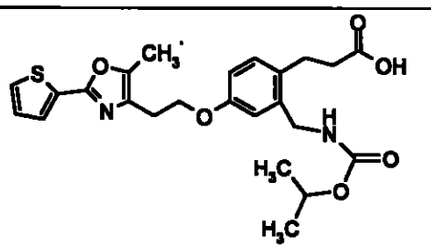
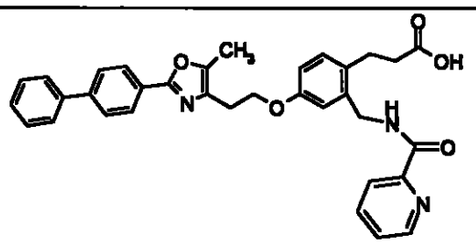
No.	Compuestos	MS (ES+)
261	 ClH	484
262		539
263	 ClH	484
264		569

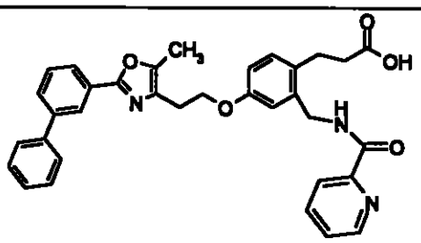
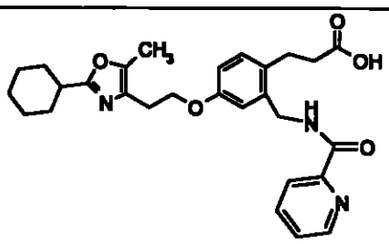
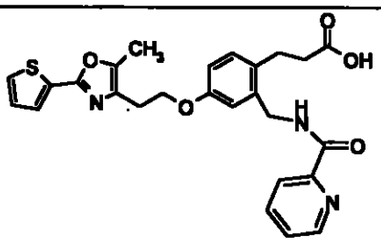
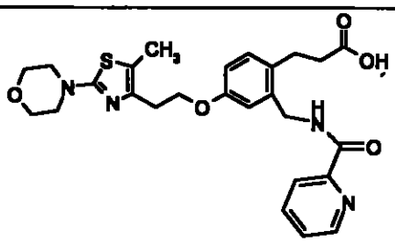
No.	Compuestos	MS (ES+)
265		560
266		576,1
267		558,4
268		557,2
269		542

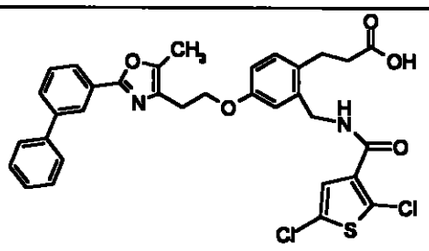
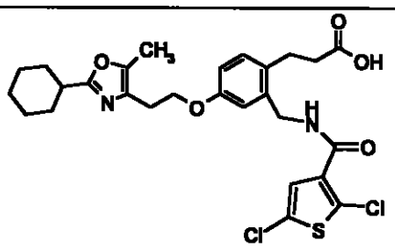
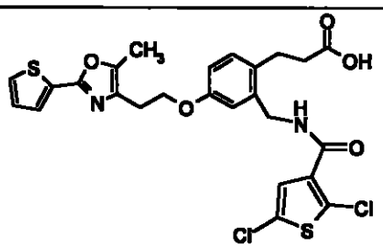
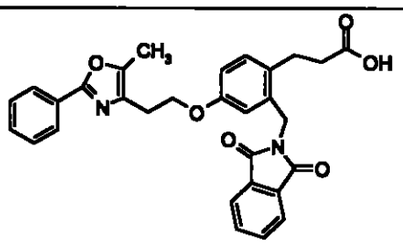
No.	Compuestos	MS (ES+)
270		481,3
271		543,2
272		561,3
273		561,3
274		491,3

1343769

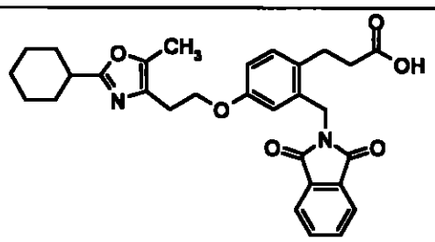
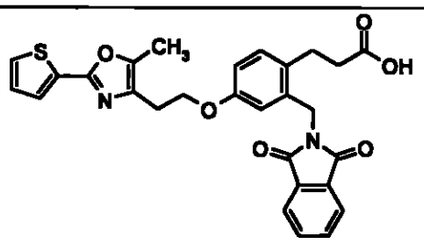
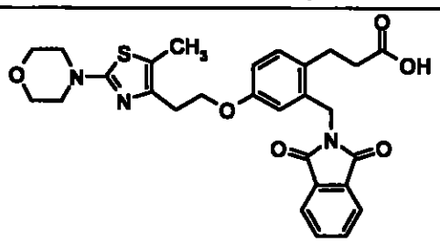
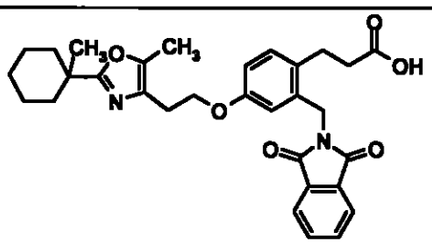
No.	Compuestos	MS (ES+)
275		491,2
276		539,3
278		539,3
279		469,3
280		469,3

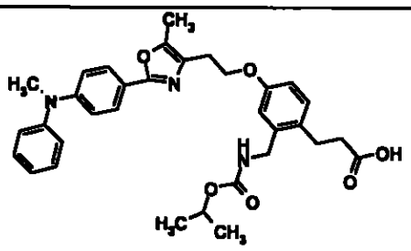
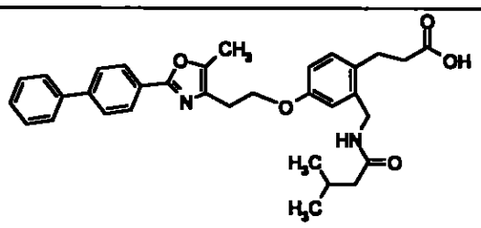
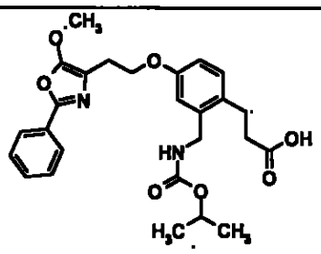
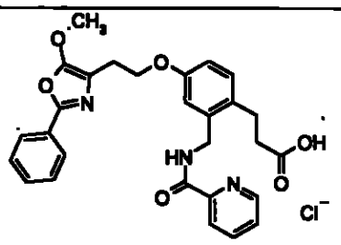
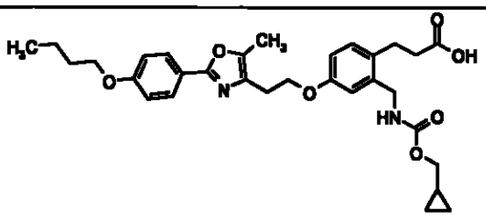
No.	Compuestos	MS (ES+)
281		488,1
282		473,3
283		473,2
284		562,2

No.	Compuestos	MS (ES+)
285		562,3
286		492,2
287		492,2
288		511,2

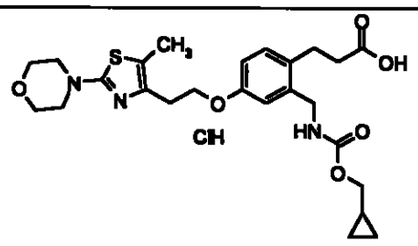
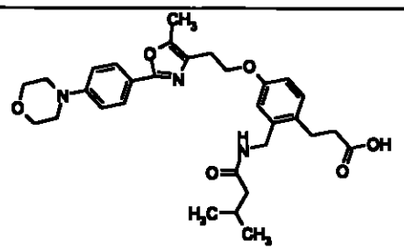
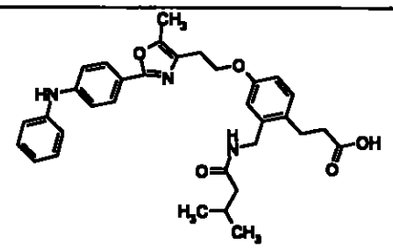
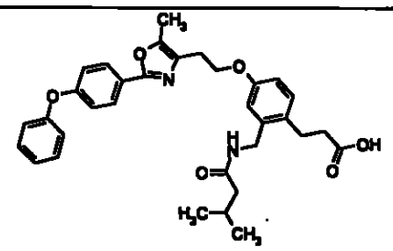
No.	Compuestos	MS (ES+)
289		635,2
290		565,2
291		565
292		511

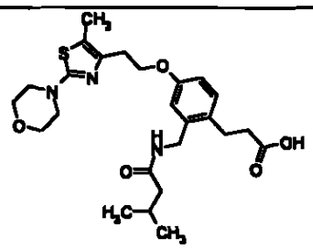
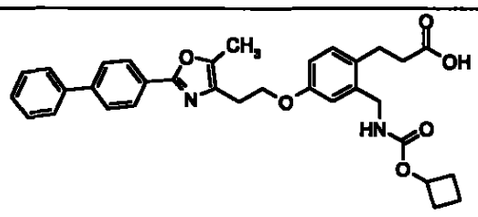
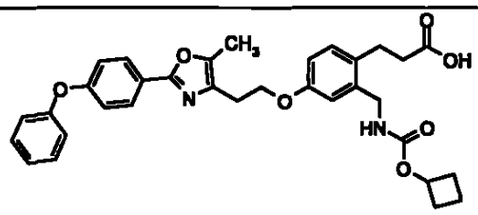
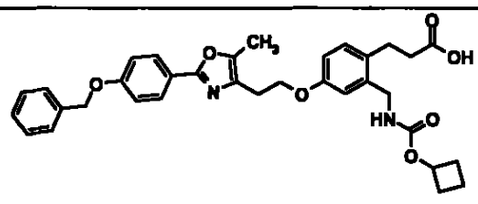
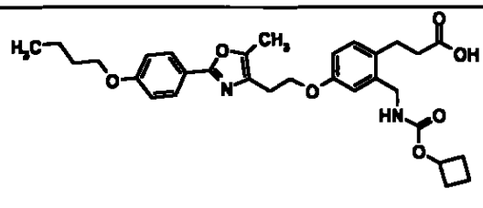
1347-273

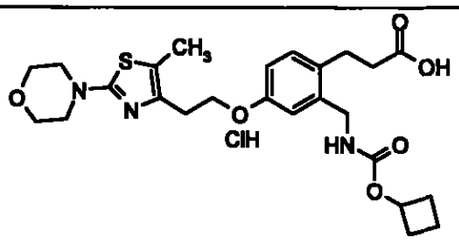
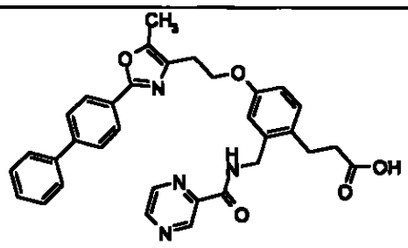
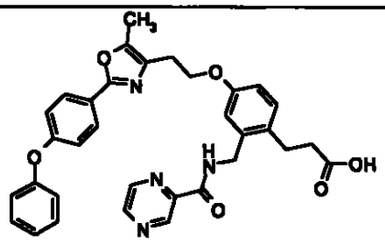
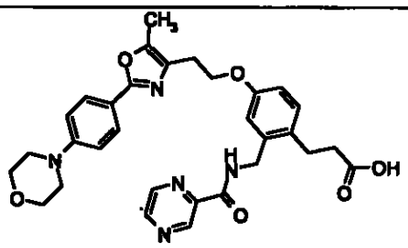
No.	Compuestos	MS (ES+)
293		517
294		517
295		536
296		531

No.	Compuestos	MS (ES+)
297		572,2
298		541
299		483
300		502
301		551,2770 (HRMS)

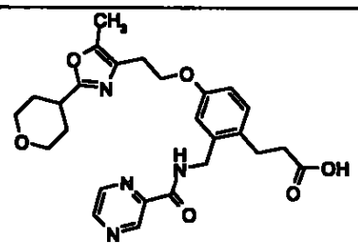
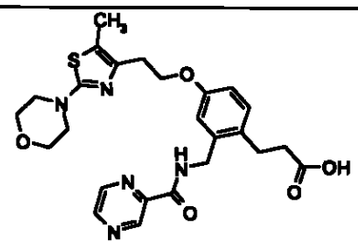
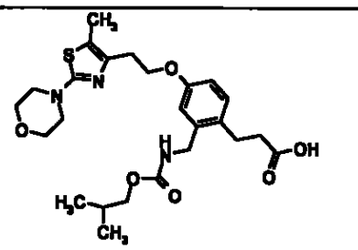
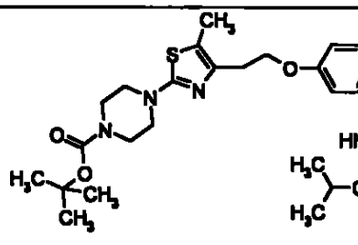
1349 25

No.	Compuestos	MS (ES+)
302		504,2171 (HRMS)
303		550,2
304		554
305		557,2

No.	Compuestos	MS (ES+)
306		490,2
307		555,2426 (HRMS)
308		571,2436 (HRMS)
309		585,2595 (HRMS)
310		551,2753 (HRMS)

No.	Compuestos	MS (ES+)
311		504,2144 (HRMS)
312		563,2
313		579,2
314		572,2

1352/98

No.	Compuestos	MS (ES+)
315		495,2
316		512,2
317		506,2
318		^{1}H RMN

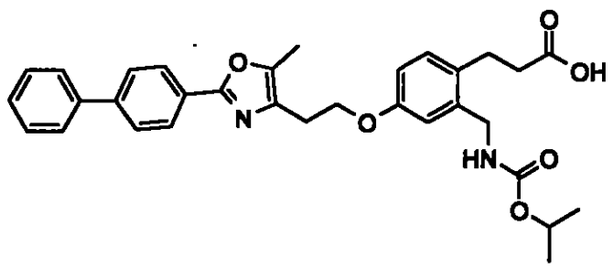
^{1}H RMN datos para el Ejemplo 318:

(400 MHz, $CDCl_3$): d 6,98 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,71 (1H, s), 6,68 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,97 (1H, m), 4,86 (2H, m), 4,31 (2H, s a), 4,08 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,45

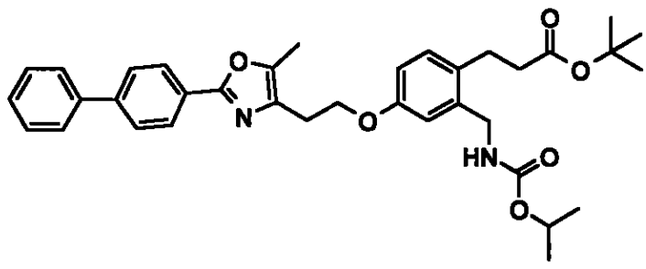
(4H, m), 3,27 (4H, m), 2,86 (4H, m), 2,55 (2H, s a), 2,18 (3H, s), 1,42 (9H, s), 1,16 (6H, d, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 319

Ácido {4-[2-(5-Metil-2-(4-fenil)fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(isopropilcarbamato)-metil}-propiónico



Etapa A: Éster terc-butílico del ácido {4-[2-(5-metil-2-(4-fenil)fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(isopropilcarbamato)metil}-propiónico



Se hicieron reaccionar éster terc-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (258 mg, 0,763 mmol) y 2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (654 mg, 1,51 mmol) de acuerdo con el Procedimiento Convencional A. La purificación por cromatografía radial (CH_2Cl_2/EtOAc 98/2 a 90/10) dio el compuesto del título con un rendimiento cuantitativo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): d1,14 (d, 6H, J = 5,9 Hz), 1,31 (s, 9 H), 2,30 (s, 3 H), 2,39 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,89 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,14 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,25 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 4,85 (heptuplete,

1354 080

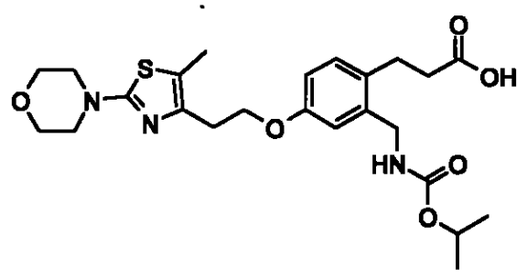
1H, J = 5,8 Hz), 6,67 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, J = 2,4 Hz), 6,75 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,26-7,30 (m, 1 H), 7,37 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 7,53-7,58 (m, 4 H), 7,95 (d, 2H, J = 8,3 Hz). MS (ES) m/e 599,4 [M+1].

Etapa B: Ácido {4-[2-(5-metil-2-(4-fenil)fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(isopropilcarbamato)metil}-propiónico

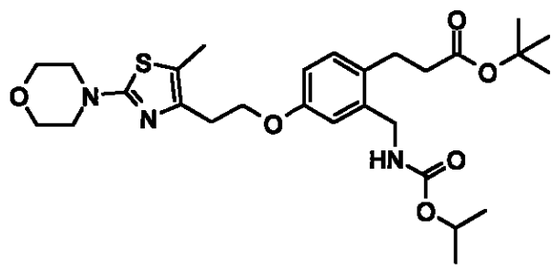
Una solución de ácido {4-[2-(5-metil-2-(4-fenil)fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(isopropilcarbamato)metil}-propiónico (414 mg, 0,763 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se trató con anisol (1,0 ml) y después con ácido trifluoroacético (TFA, 3,0 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró. El residuo se co-evaporó dos veces con CCl_4, se secó al vacío, se trituró con éter, y se filtró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (287 mg, 69%). ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 1,11 (d, 6H, J = 5,9 Hz), 2,28 (s, 3 H), 2,46 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,79 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,86 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,11 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 4,24 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 4,82 (heptuplete, 1H, J = 6,1 Hz), 5,05 (s a, 1 H), 6,66 (dd, 1H, J = 2,4, 8,3 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,24-7,28 (m, 1 H), 7,35 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 7,51-7,56 (m, 4 H), 7,98 (d, 2H, J = 8,3 Hz). MS (ES) m/e 543,1 [M+1].

Ejemplo 320

Ácido 3-{2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-il-tiazol-4-il)etoxi]-fenil}propiónico



Etapa A: Éster terc-butílico del ácido 3-{2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-il-tiazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



Se hicieron reaccionar éster terc-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (272 mg, 0,806 mmol) y 2-(5-metil-2-morfolin-4-il-tiazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (522 mg, 1,36 mmol) de acuerdo con el Procedimiento Convencional A. La purificación usando cromatografía radial (CH_2Cl_2/EtOAc 98:2 a 75:25) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (387 mg, 98%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ1,14 (d, 6H, J = 5,9 Hz), 1,32 (s, 9 H), 2,16 (s, 3 H), 2,39 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,77 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,84 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 3,28 (t, 4H, J = 4,9 Hz), 3,70 (t, 4H, J = 4,9 Hz), 4,08 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 4,25 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 4,83 (heptuplete, 1H, J = 4,9 Hz), 6,66 (dd, 1H, J = 2,4, 8,3 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8,3 Hz). MS (ES) m/e 548,3 [M+1].

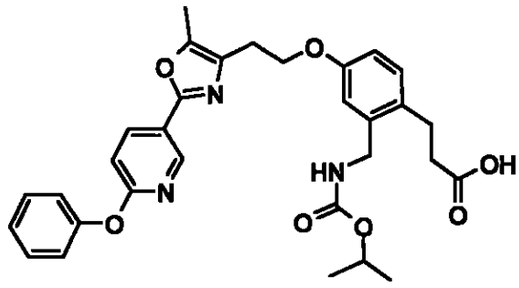
Etapa B: Ácido 3-{2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-il-tiazol-4-il)etoxi]-fenil}propiónico

Una solución de éster terc-butílico del ácido 3-{2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-il-tiazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico (387 mg, 0,706 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se trató con anisol (1 ml) y después con TFA (3 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró. El residuo se co-evaporó dos veces con CCl_4, se

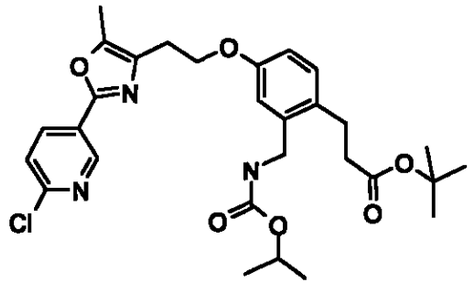
secó al vacío, se trituró con éter, y se filtró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (236 mg, 60%), aislado como la sal del ácido trifluoroacético: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,12 (d, 6H, J = 6,4 Hz), 2,16 (s, 3H), 2,47 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,79 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,87 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,35 (t, 4H, J = 4,9 Hz), 3,70 (t, 4H, J = 4,9 Hz), 4,07 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,23 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 4,82 (heptuplete, 1H, J = 6,1 Hz), 5,07 (s a, 1H), 6,63 (dd, 1H, J = 2,7, 8,6 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8,3 Hz). MS (ES) m/e 492,1 [M+1].

Ejemplo 321

Ácido 3-(2-(2-isopropoxicarbonil-etil)-4-{2-[5-metil-2-(6-fenoxi-piridin-3-il)-oxazol-4-il]etoxi}-fenil)-propiónico



Etapa A: Éster t-butílico del ácido 3-(2-(2-isopropoxicarbonil-etil)-4-{2-[5-metil-2-(6-cloro-piridin-3-il)-oxazol-4-il]etoxi}-fenil)-propiónico



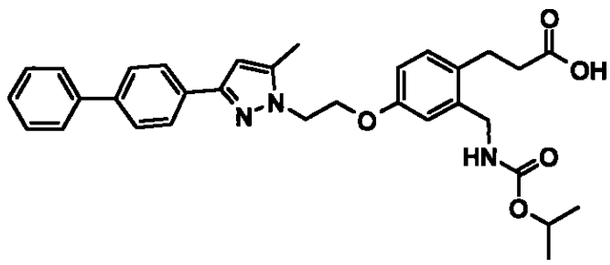
Tosilato de 2-[2-(6-cloro-piridin-3-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (290 mg, 0,74 mmol) y éster t-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(2-isopropoxicarbonil-etil)-fenil]-propiónico (274 mg, 0,81 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (183 mg, 44 %) de acuerdo con el Procedimiento Convencional A. MS (ESI) m/z 559 $(M+H)^+$.

Etapa B: Ácido 3-(2-(2-isopropoxicarbonil-etil)-4-{2-[5-metil-2-(6-fenoxi-piridin-3-il)-oxazol-4-il]etoxi}-fenil)-propiónico

A una suspensión de NaH (20 mg, 0,48 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió fenol (45 mg, 0,48 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 20 min, y se añadió éster t-butílico del ácido 3-(2-(2-isopropoxicarbonil-etil)-4-{2-[5-metil-2-(6-cloro-piridin-3-il)-oxazol-4-il]etoxi}-fenil)-propiónico (180 mg, 0,32 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante una noche, se enfrió, se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua/salmuera (4x). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 3/1 a 1/1) para producir el éster intermedio en forma de un aceite (60 mg, 30%). El compuesto del título se generó usando el procedimiento de hidrólisis convencional C. MS (ESI) m/z 560 $(M+H)^+$. ^1H RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 1,25 (d, J = 0,5 Hz, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,96 (m, 4H), 4,38 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 5,00 (m, 2H), 6,82 (m, 3H), 6,96 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 8,28 (m, 1H), 8,80 (m, 1H).

Ejemplo 322

Ácido 3-[4-[2-(3-bifenil-4-il-5-metil-pirazol-1-il)-etoxi]-2-(isopropoxicarbonil-amino-metil)-fenil]-propiónico

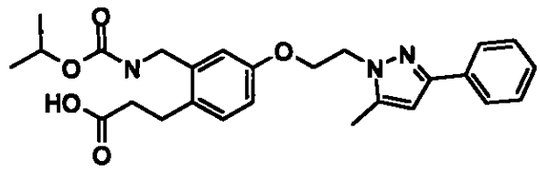


El compuesto del título se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(isopropoxicarbonil-amino-metil)-fenil]-propiónico (Prep 16) y 2-(3-bifenil-4-il-5-metil-pirazol-1-il)-etanol (Prep 11) usando el procedimiento de acoplamiento convencional B seguido del procedimiento de hidrólisis convencional C. MS [ES] m/e 542 $(M+1)^+$.

Los siguientes Ejemplos 323 a 333 siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 322.

Ejemplo 323

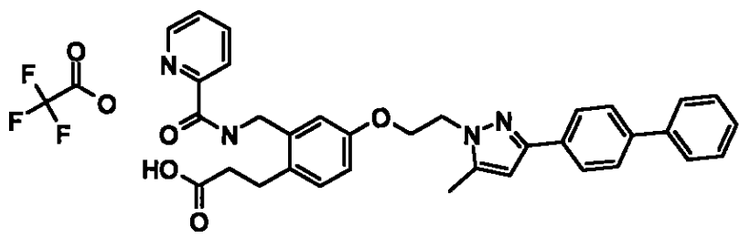
Ácido 3-{2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-3-fenil-pirazol-1-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



HRMS Calculado para $C_{26}H_{32}N_3O_5$: m/z 466,2342. Encontrado: 466,2331,

Ejemplo 324

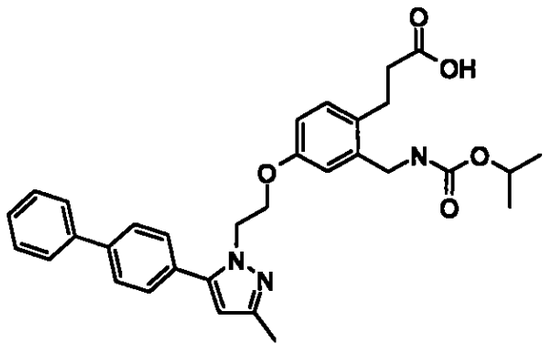
Trifluoroacetato del ácido 3-(4-[2-(3-bifenil-4-il-5-metil-pirazol-1-il)-etoxi]-2-{[(piridina-2-carbonil)-amino]-metil}-fenil)-propiónico



HRMS Calculado para $C_{28}H_{30}N_4O_4$: m/z 486,2267. Encontrado: 486,2233,

Ejemplo 325

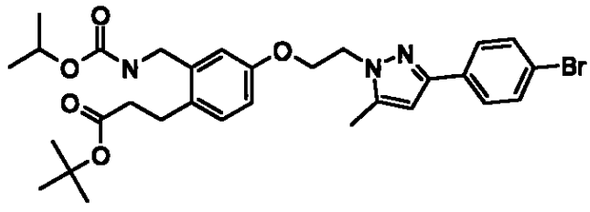
Ácido 3-[4-[2-(5-bifenil-4-il-3-metil-pirazol-1-il)-etoxi]-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



HRMS Calculado para $C_{32}H_{36}N_3O_5$: m/z 542,2655. Encontrado: 542,2678

Ejemplo 326

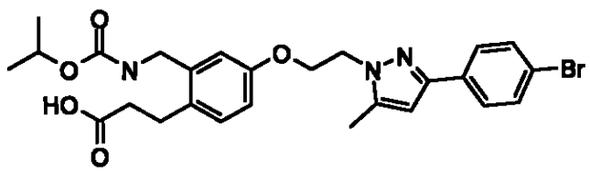
Éster terc-butílico del ácido 3-[4-{2-[3-(4-bromo-fenil)-5-metil-pirazol-1-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



HRMS Calculado para $C_{30}H_{39}BrN_3O_5$: m/z 600,2073. Encontrado: 600,2064.

Ejemplo 327

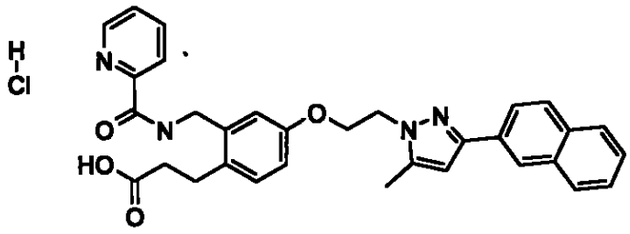
Ácido 3-[4-{2-[3-(4-bromo-fenil)-5-metil-pirazol-1-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



HRMS Calculado para $C_{26}H_{31}BrN_3O_5$: m/z 544,1447. Encontrado: 544,1456.

Ejemplo 328

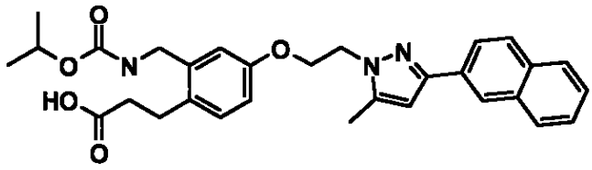
Clorhidrato del ácido 3-(4-[2-(5-Metil-3-naftalen-2-il-pirazol-1-il)-etoxi]-2-{[(piridina-2-carbonil)-amino]-metil}-fenil)-propiónico



El compuesto anterior se prepara usando el procedimiento de hidrólisis convencional D. HRMS Calculado para $C_{32}H_{31}N_4O_4$: m/z 535,2345. Encontrado: 535,2343

Ejemplo 329

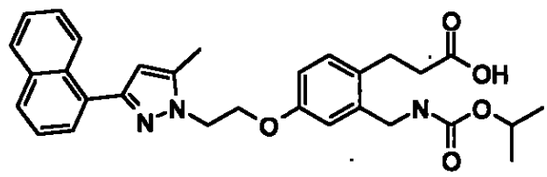
Ácido 3-{2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-3-naftalen-2-il-pirazol-1-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



HRMS Calculado para $C_{30}H_{34}N_3O_5$: m/z 516,2498. Encontrado: 516,2485,

Ejemplo 330

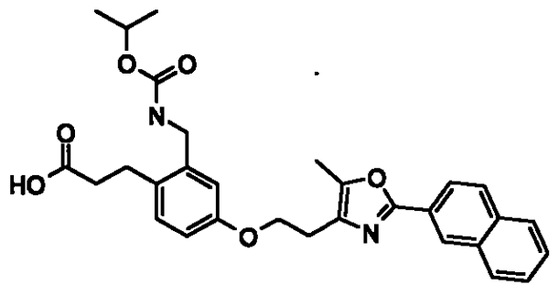
Ácido 3-{2-(Isopropoxicarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-3-naftalen-1-il-pirazol-1-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



HRMS Calculado para $C_{30}H_{34}N_3O_5$: m/z 516,2498. Encontrado: 516,2529.

Ejemplo 331

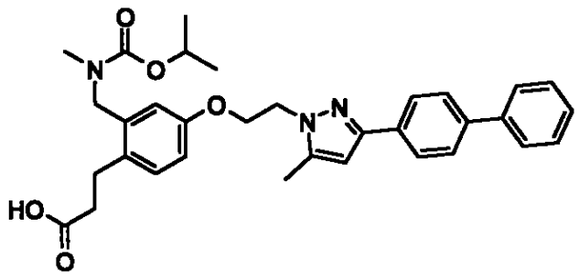
Ácido 3-{2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-naftalen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



HRMS Calculado para $C_{30}H_{33}N_2O_6$: m/z 517,2339. Encontrado: 517,2328,

Ejemplo 332

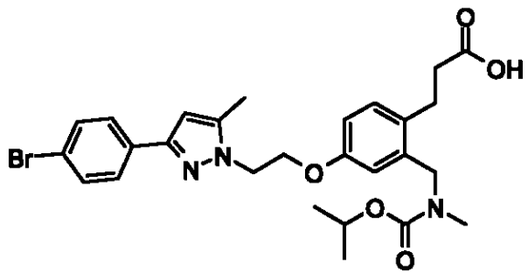
Ácido 3-{4-[2-(3-bifenil-4-il-5-metil-pirazol-1-il)-etoxi]-2-[(isopropoxi-carbonil-metil-amino)-metil]-fenil}-propiónico



HRMS Calculado para $C_{33}H_{36}N_3O_5$: m/z 556,2811. Encontrado: 556,2819

Ejemplo 333

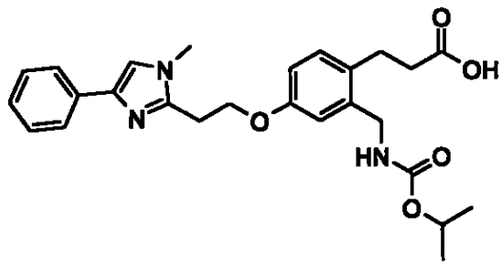
Ácido 3-{4-[2-[3-(4-bromo-fenil)-5-metil-pirazol-1-il]-etoxi}-2-[(isopropoxi-carbonil-metil-amino)-metil]-fenil}-propiónico



HRMS Calculado para $C_{27}H_{33}BrN_3O_5$: m/z 558,1604. Encontrado: 558,1608

Ejemplo 334

Ácido 3-{2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

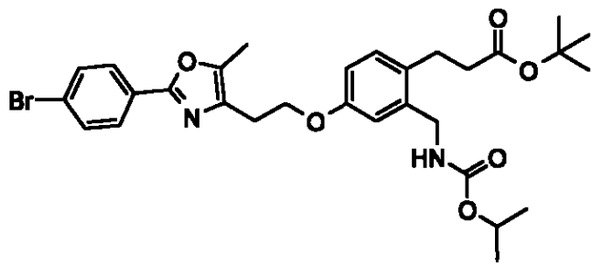


El compuesto del título se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(isopropoxicarbonil-amino-metil)-fenil]-propiónico (Prep 16) y 2-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etanol (*J. Med. Chem.* 1998, *41* (25), 5037-5054) usando el procedimiento de acoplamiento convencional B seguido del procedimiento de hidrólisis convencional D produciendo un sólido finamente cristalino blanquecino. HRMS Calculado para C26H31N3O5: m/z 466,2342. Encontrado: 466,2355.

Modificaciones de Anillo de Arilo de Pieza de cabeza

Ejemplo 335

Éster terc-butílico del ácido 3-[4-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonil-amino-metil)-fenil]-propiónico

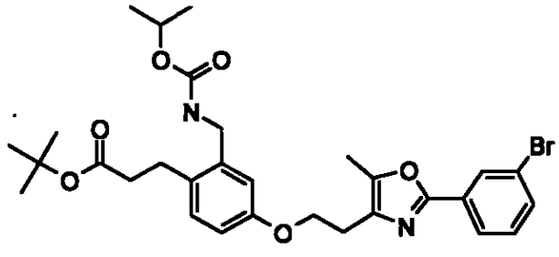


Se acoplaron 2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (5,06g, 11,6mmol) y éster terc-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (3,01 g, 8,92 mmol) usando el Procedimiento Convencional A para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,41 g, 64%). MS [ES] m/z 601,603 (M+H).

Los siguientes Ejemplos 336 a 337 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 335,

Ejemplo 336

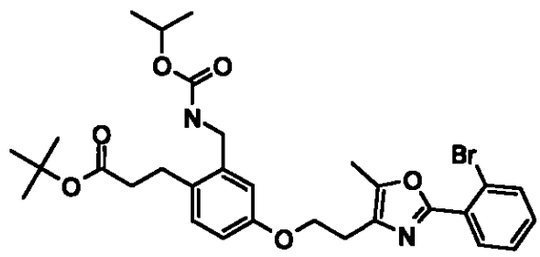
Éster terc-butílico del ácido 3-[4-{2-[2-(3-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxi-carbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



MS [ES] m/z 601,603 (M+H).

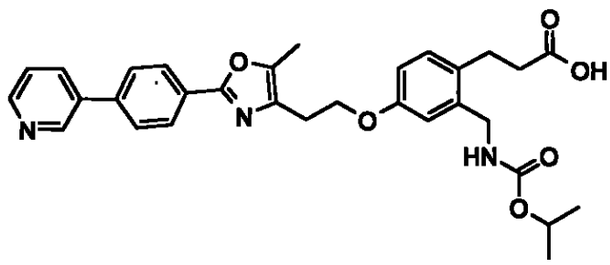
Ejemplo 337

Éster terc-butílico del ácido 3-[4-{2-[2-(2-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxi-carbonilamino-metil)-fenil]-propiónico.



Ejemplo 338

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



Acoplamiento de Suzuki Usando Ácidos Aril Borónicos: Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 3-[4-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (450 mg, 0,75 mmol), ácido 3-piridinaborónico (120 mg, 0,97 mmol), trifenilfosfina (6 mg, 0,024 mmol), carbonato sódico acuoso 2 M (3 ml) en n-propanol (15 ml) se roció con nitrógeno durante 5 min. Se añadió acetato de paladio (2 mg, 0,008 mmol) y la reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y después se repartió entre agua/EtOAc. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar el producto bruto (290 mg). Este material se purificó por cromatografía en

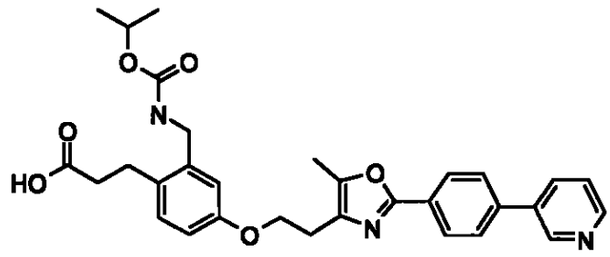
columna de gel de sílice para producir éster terc-butílico del ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-2-(4-piridin-3-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico obtenido en forma de un sólido blanco (230 mg, 51%). ^{1}H RMN (CDCl3) d1,25 (d, 6H), 1,42 (s, 9H), 2,42 (s, 3H), 2,51 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,36 (d, 2H), 4,96 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,67 (d, 2H), 8,00 (dt, 1H), 8,12 (d, 2H), 8,65 (dd, 1H),8,94 (s, 1H). MS [EI+] m/z 600 (M+H).

Este éster (225 mg, 0,375 mmol) se disolvió en THF (15ml) y se trató con HCl 1 N (1ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 7 h, se enfrió, y se concentró. El residuo se destiló azeotrópicamente dos veces con acetonitrilo y se secó en una estufa de vacío para dar el compuesto del título, aislado como la sal HCl (140 mg, 64%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6) d1,15 (d, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,45 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 4,17 (solapamiento t y d, 4H), 4,75 q, 1H), 6,77 (m, 2H), 7,07 (dd, 1H), 7,55 (t, 1H), 8,02 (m, 4H), 8,73 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,25 (s, 1H). MS [EI+] m/z 544 (M+H).

Los siguientes Ejemplos 339 a 367 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 338

Ejemplo 339

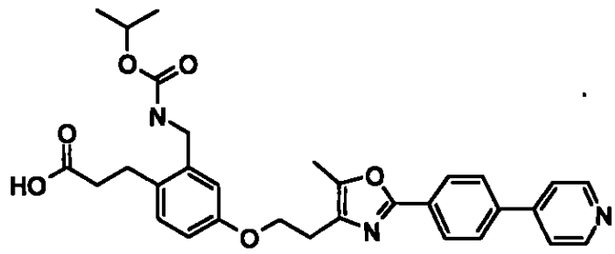
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-[5-metil-2-(4-piridin-3-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi} fenil) propiónico



MS (ES) m/z 544 (M+1).

Ejemplo 340

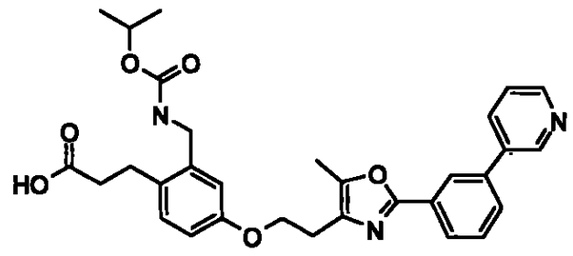
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-[5-metil-2-(4-piridin-4-il-fenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico



MS (ES) m/z 544 (M+1).

Ejemplo 341

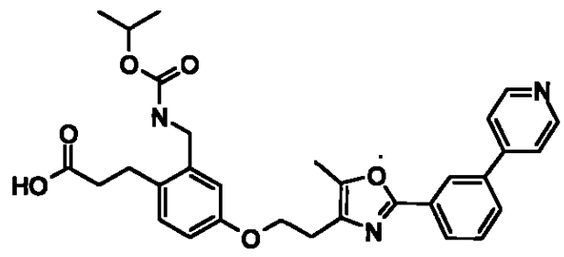
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-[5-metil-2-(3-piridin-3-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico



MS (ES) m/z 544 (M+1).

Ejemplo 342

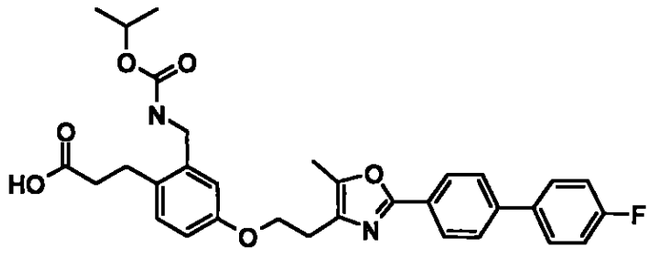
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-[5-metil-2-(3-piridin-4-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico



MS (ES) m/z 544 (M+1).

Ejemplo 343

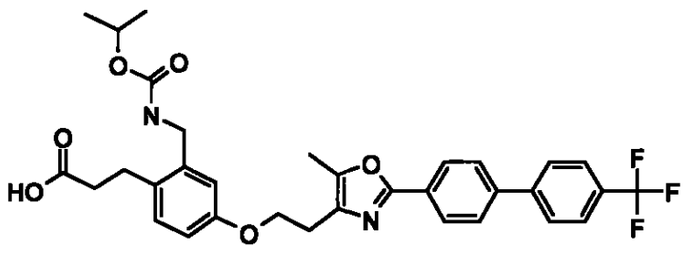
Ácido 3-[4-{2-[2-(4'-fluorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil] propiónico



MS (ES) m/z 559 (M+1).

Ejemplo 344

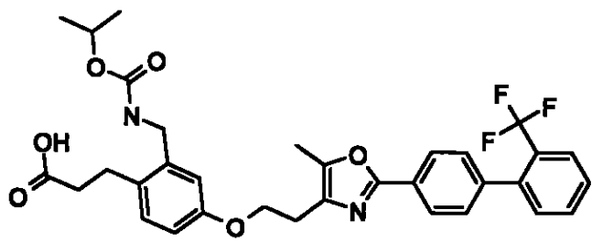
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-[5-metil-2-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico



MS (ES) m/z 609 (M+1).

Ejemplo 345

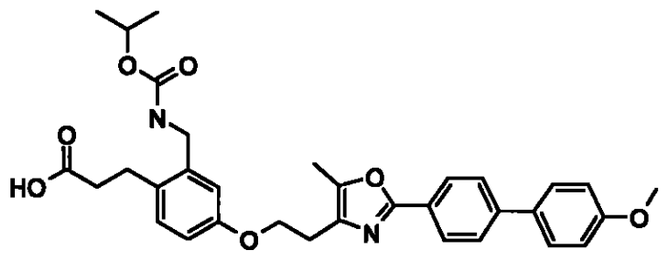
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-[5-metil-2-(2'-trifluorometilbifenil-4-il)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico



MS (ES) m/z 609 (M+1).

Ejemplo 346

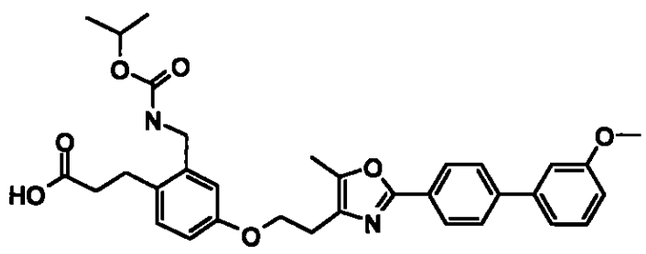
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-[2-(4'-metoxibifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico



MS (ES) m/z 571 (M+1).

Ejemplo 347

Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-[2-(3'-metoxibifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico



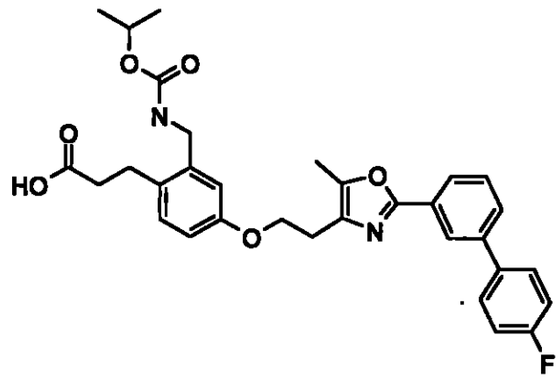
^{1}H-RMN (DMSO-d6) δ 1,16 (d, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,45 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,95

1369295

(t, 2H), 3,85 s, 3H), 4,17 (m, 4H), 4,77 (m, 1H), 6,74-7,55 (m, 7H, 7,83 (d, 2H), 7,99 (d, 2H).

Ejemplo 348

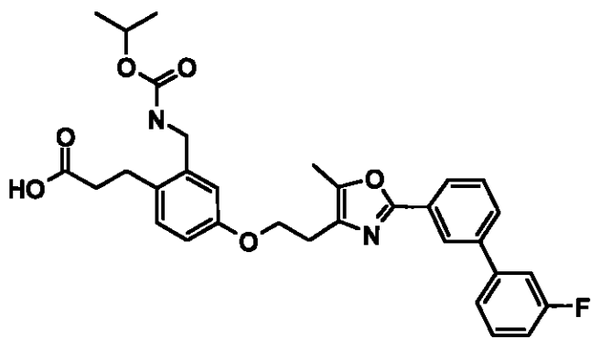
Ácido 3-[4-{2-[2-(4'-fluorobifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil] propiónico



MS (ES) m/z 559 (M+1).

Ejemplo 349

Ácido 3-[4-{2-[2-(3'-fluorobifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil] propiónico

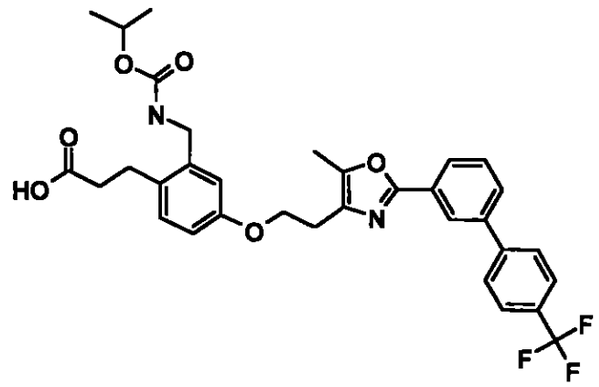


MS (ES) m/z 546 (M+1).

Ejemplo 350

Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-[5-metil-2-(4'-trifluorometilbifenil-

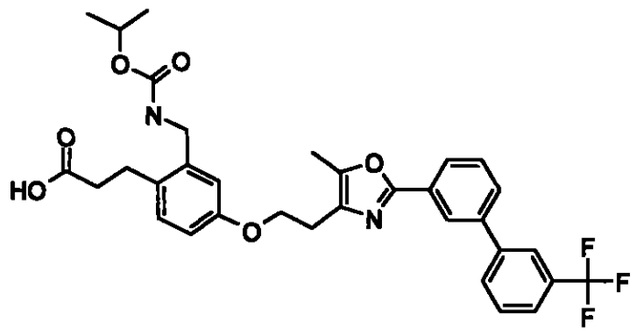
3-il)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico



^{1}H-RMN (DMSO-d6) δ 1,15 (d, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,45 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,96 (t, 2H), 4,17 (m, 4H), 4,75 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,83-8,05 (m, 5H), 8,20 (s, 1H).

Ejemplo 351

Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-[5-metil-2-(3'-trifluorometilbifenil-3-il)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico

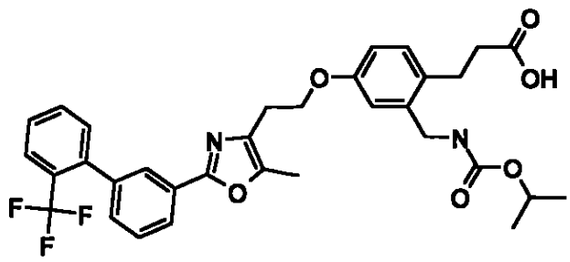


^{1}H-RMN (DMSO-d6) δ 1,14 (d, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,45 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 4,16 (m, 4H), 4,74 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 7,09 d, 1H), 7,47-8,20 (m, 8H).

Ejemplo 352

Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-[5-metil-2-(2'-trifluorometilbifenil-

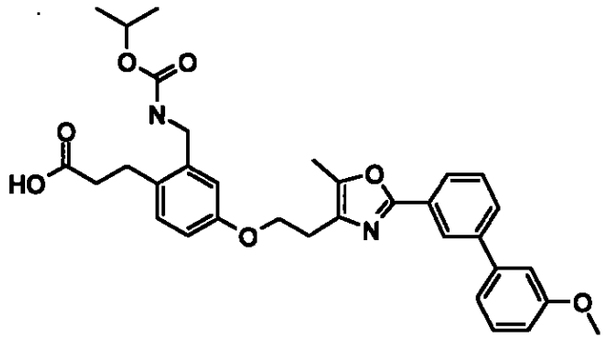
3-il)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico



^{1}H-RMN (DMSO-d6) δ 1,13 (d, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,44 (t, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,93 (t, 2H), 4,15 (m, 4H), 4,74 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,40-8,00 (m, 8H).

Ejemplo 353

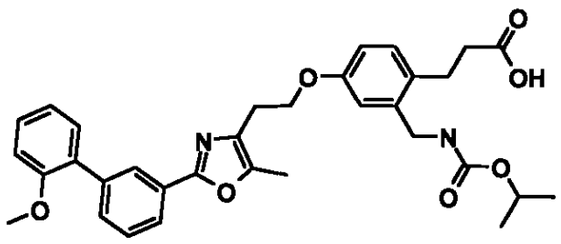
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-[2-(3'-metoxibifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico



MS (ES) m/z 573 (M+1).

Ejemplo 354

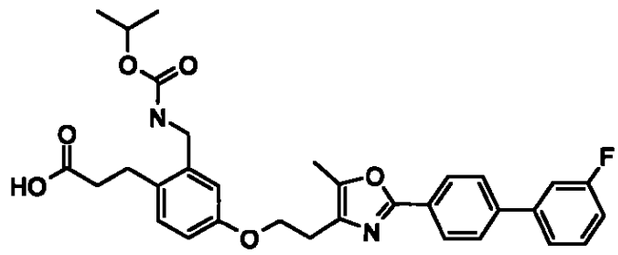
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-[2-(2'-metoxibifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico



^{1}H-RMN (DMSO-d6) δ 1,13 (d, 6H), 2,40 (s, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,93 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,16 (m, 4H), 4,75 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,32-8,05 (m, 6H).

Ejemplo 355

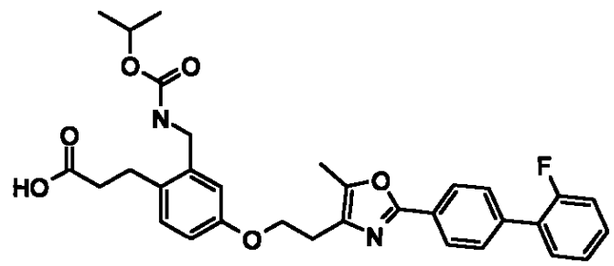
Ácido 3-[4-{2-[2-(3'-fluorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil] propiónico



MS (ES) m/z 559 (M+1).

Ejemplo 356

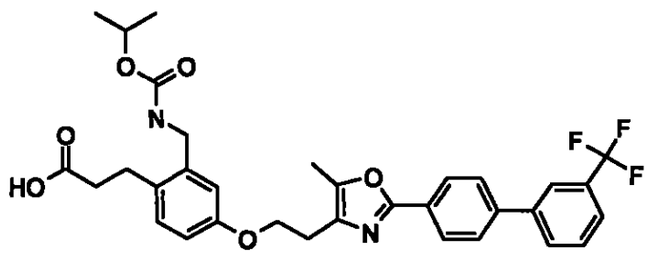
Ácido 3-[4-{2-[2-(2'-fluoro-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)-fenil]-propiónico



^{1}H-RMN (CDCl3) δ 1,25 (d, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,65 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,38 (d a, 2H), 4,96 (m, 1H), 5,03 (s a, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,19-7,55 (m, 6H), 7,65 (dd, 2H), 8,06 dd, 2H).

Ejemplo 357

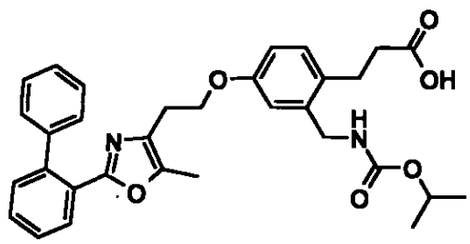
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-[5-metil-2-(3'-trifluorometilbifenil-4-il)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico



MS (ES) m/z 561 (M+1).

Ejemplo 358

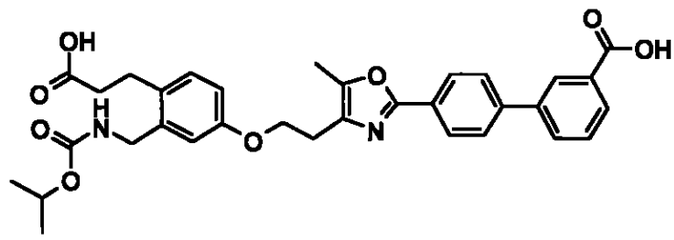
Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-2-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



MS (ES) m/z 543,2 $(M+1)^+$.

Ejemplo 359

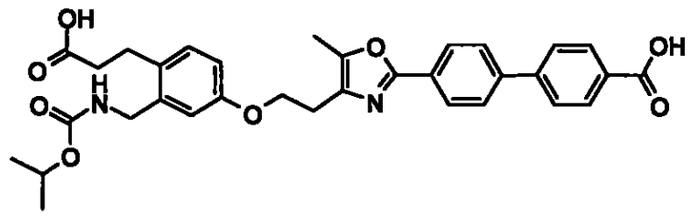
Ácido 4'-(4-{2-[4-(2-carboxi-etil)-3-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenoxi]-etil}-5-metil-oxazol-2-il)-bifenil-3-carboxílico



El compuesto anterior se prepara después de una etapa de hidrólisis adicional usando el Procedimiento Convencional E. MS (ES) m/z 587,3 $(M+1)^+$.

Ejemplo 360

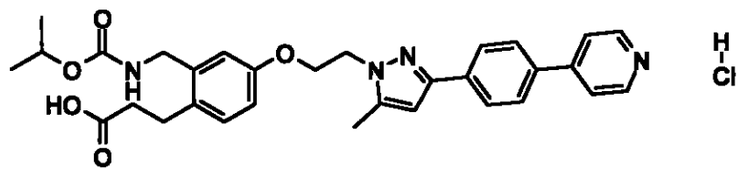
Ácido 4'-(4-{2-[4-(2-carboxi-etil)-3-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenoxi]-etil}-5-metil-oxazol-2-il)-bifenil-4-carboxílico



El compuesto anterior se prepara después de una etapa de hidrólisis adicional usando el Procedimiento Convencional E. MS (ES) m/z 587,2 $(M+1)^+$.

Ejemplo 361

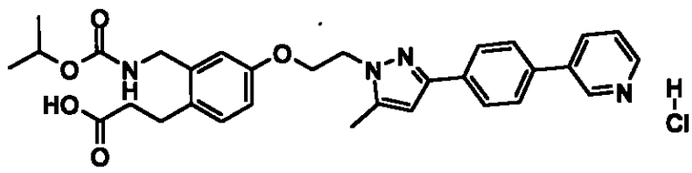
Clorhidrato del ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-3-(4-piridin-4-il-fenil)-pirazol-1-il]-etoxi}-fenil)-propiónico



HRMS Calculado para $C_{31}H_{35}N_4O_5$: m/z 543,2607. Encontrado: 543,2614,

Ejemplo 362

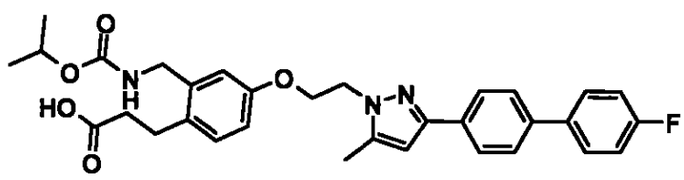
Clorhidrato del ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-3-(4-piridin-3-il-fenil)-pirazol-1-il]-etoxi}-fenil)-propiónico



HRMS Calculado para $C_{31}H_{35}N_4O_5$: m/z 543,2607. Encontrado: 543,2612,

Ejemplo 363

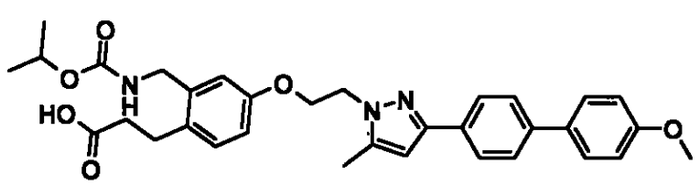
Ácido 3-[4-{2-[3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-5-metil-pirazol-1-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



HRMS Calculado para $C_{28}H_{35}FN_3O_5$: m/z 560,2561. Encontrado: 560,2575,

Ejemplo 364

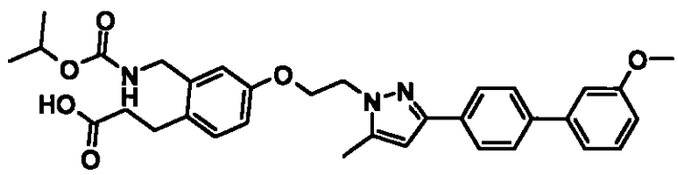
Ácido 3-[4-{2-[3-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-5-metil-pirazol-1-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



HRMS Calculado para $C_{33}H_{38}N_3O_6$: m/z 572,2761. Encontrado: 572,2752,

Ejemplo 365

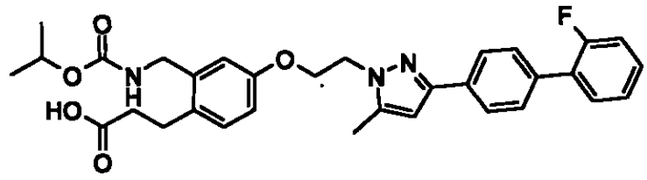
Ácido 3-[4-{2-[3-(3'-metoxi-bifenil-4-il)-5-metil-pirazol-1-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



HRMS Calculado para $C_{33}H_{38}N_3O_6$: m/z 572,2761. Encontrado: 572,2776,

Ejemplo 366

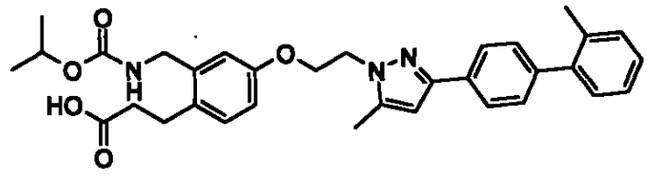
Ácido 3-[4-{2-[3-(2'-fluoro-bifenil-4-il)-5-metil-pirazol-1-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



HRMS Calculado para $C_{32}H_{35}FN_4O_5$: m/z 560,2561. Encontrado: 560,2540,

Ejemplo 367

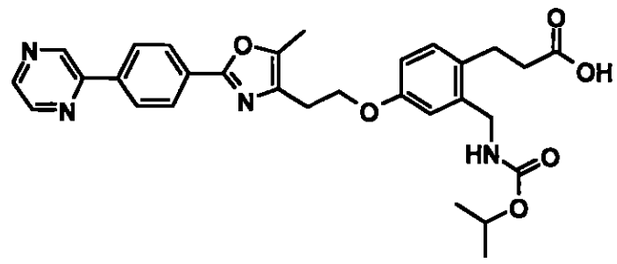
Ácido 3-[4-{2-[3-(2'-metil-bifenil-4-il)-5-metil-pirazol-1-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



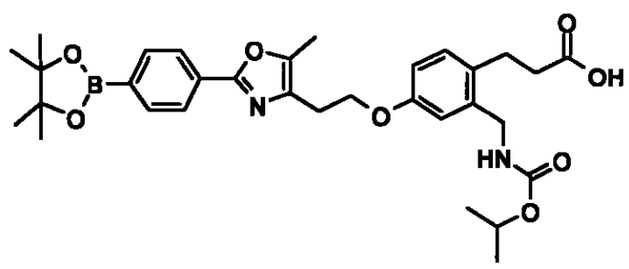
HRMS Calculado para $C_{33}H_{38}N_3O_5$: m/z 556,2811. Encontrado: 556,2802,

Ejemplo 368

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



Etapa A: Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazol-4-il}-etoxi)-fenil]-propiónico



Una solución de éster terc-butílico del ácido 3-[4-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (4,00 g, 6,65 mmol) en DMSO (50 ml) se trató con bis(pinacolato)diborano (2,20 g, 8,64 mmol) y acetato potásico (1,96 g, 19,95 mmol). La solución se roció con nitrógeno durante 10 min, se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (980 mg, 1,20 mmol; 1:1 complejado con CH_2Cl_2), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice (9:1 hexanos:acetato de etilo) produjo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (2,81 g). ^1H RMN (300MHz $CDCl_3$) δ 1,25 (d, 6H), 1,26 (s, 9H), 1,37 (s, 12H), 2,40 (s, 3H), 2,51 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,35 (d, 2H), 4,97 (m a, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,99 (d, 2H). MS [EI+] 649 (M+H).

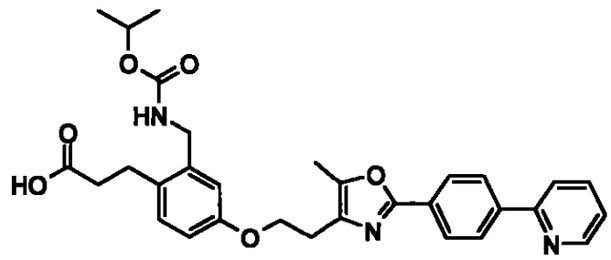
Etapa B: Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-2-(4-pirazin-2-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico

Acoplamiento de Suzuki Usando Compuestos de Haloarilo: Se añadieron ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazol-4-il}-etoxi)-fenil]-propiónico (500 g, 0,771 mmol), CsF (258 g, 1,69 mmol), $PdCl_2$ (dppf) (0,057 g, 0,07 mmol), y 2-cloropirazina (.0971g, 0,85 mmol) a un matraz de 3 bocas y se disolvió en dioxano anhidro (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100°C en una atmósfera de N_2 durante aproximadamente 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con NaCl saturado (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se filtró a través de Celite, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró. El producto bruto (1,2 g) se purificó por cromatografía radial (10-70% EtOAc/hexanos) para dar el éster intermedio (0,312g): MS (ES) m/z 601 $(M+H)^+$. El éster se disolvió en de HCl 4 M/dioxano (10 ml). La mezcla se agitó en N_2 durante 16 h y se concentró para dar el compuesto del título (305 mg, 72%): MS (ES) m/z 545 $(M+H)^+$. Anal. Calculado para C 66,16%, H 5,92%, N 10,29%. Encontrado C 65,97%, H 6,07%, N 10,45%.

Los siguientes Ejemplos 369 a 382 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 368.

Ejemplo 369

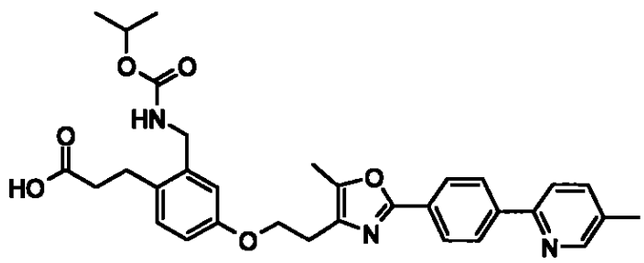
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-[5-metil-2-(4-piridin-2-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico



MS (ES) m/z 544 (M+1).

Ejemplo 370

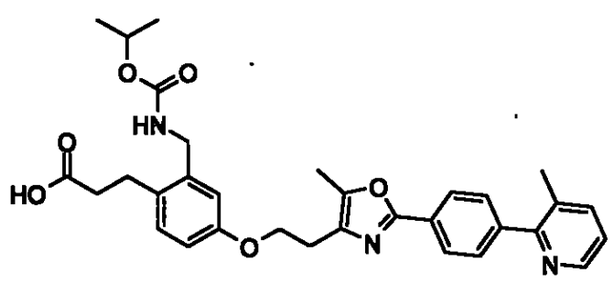
Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenil] propiónico



MS (ES) m/z 558 (M+1).

Ejemplo 371

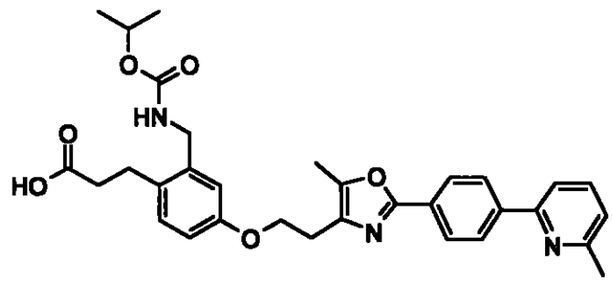
Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(3-metilpiridin-2-il)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenil] propiónico



MS (ES) m/z 558 (M+1).

Ejemplo 372

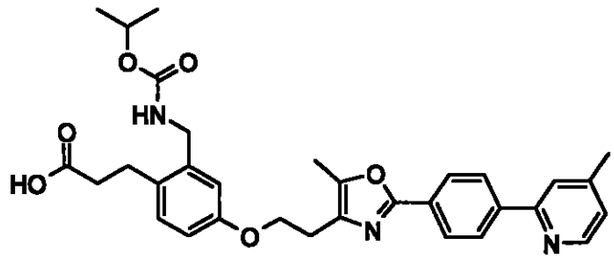
Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenil] propiónico



MS (ES) m/z 492 (M+1).

Ejemplo 373

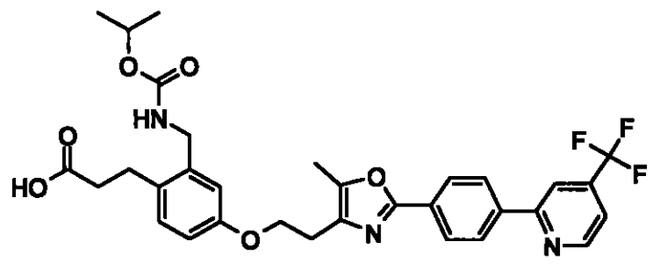
Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(4-metilpiridin-2-il)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenil] propiónico



MS (ES) m/z 558 (M+1).

Ejemplo 374

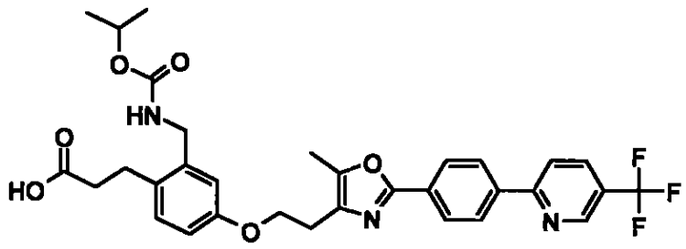
Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(4-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenil] propiónico



MS (ES) m/z 612 (M+1).

Ejemplo 375

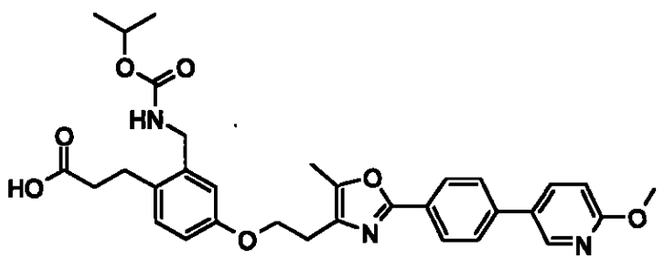
Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(5-trifluorometilpiridin-2-il)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenil] propiónico



MS (ES) m/z 612 (M+1).

Ejemplo 376

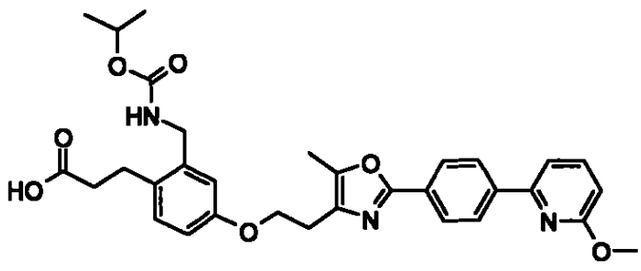
Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-(2-{2-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-5-metiloxazol-4-il}etoxi)fenil] propiónico



MS (ES) m/z 574 (M+1).

Ejemplo 377

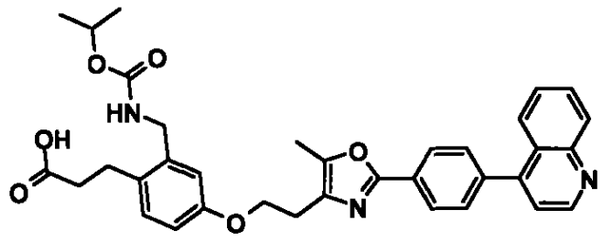
Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-(2-{2-[4-(6-metoxipiridin-2-il)fenil]-5-metiloxazol-4-il}etoxi)fenil] propiónico



MS (ES) m/z 574 (M+1).

Ejemplo 378

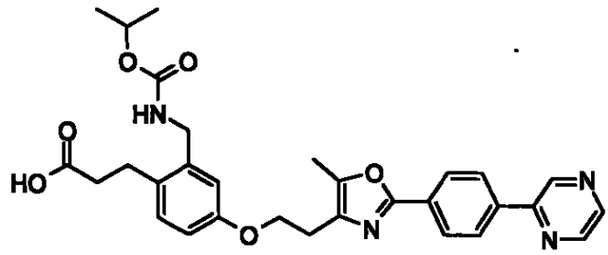
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-[5-metil-2-(4-quinolin-4-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico



MS (ES) m/z 594 (M+1).

Ejemplo 379

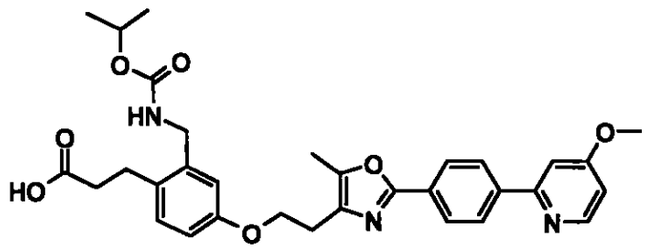
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-[5-metil-2-(4-pirazin-2-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico



MS (ES) m/z 545 (M+1).

Ejemplo 380

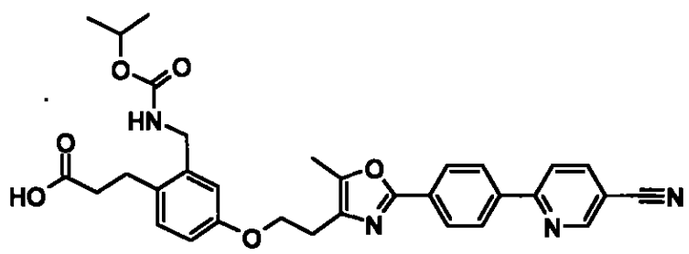
Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-(2-{2-[4-(4-metoxipiridin-2-il)fenil]-5-metiloxazol-4-il}etoxi)fenil] propiónico



MS (ES) m/z 574 (M+1).

Ejemplo 381

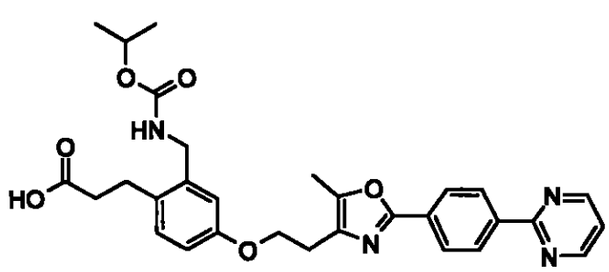
Ácido 3-[4-(2-{2-[4-(5-cianopiridin-2-il)fenil]-5-metiloxazol-4-il}etoxi)-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil] propiónico



MS (ES) m/z 569 (M+1).

Ejemplo 382

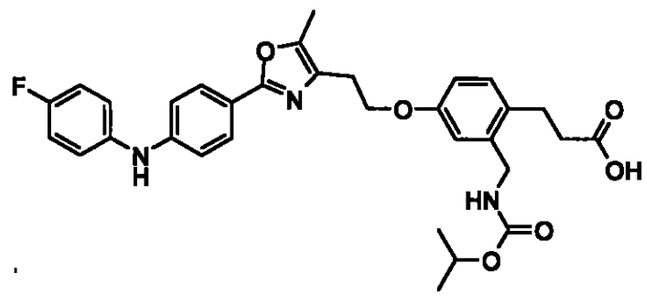
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-2-(4-pirimidin-2-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico:



MS (ES) m/z 545 $(M+H)^+$. Anal. Calculado para C 66,16%, H 5,92%, N 10,29%. Encontrado C 65,87%, H 6,17%, N 10,53%.

Ejemplo 383

Ácido 3[4-(2-{2-[4-(4-fluoro-fenilamino)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il}-etoxi)-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico

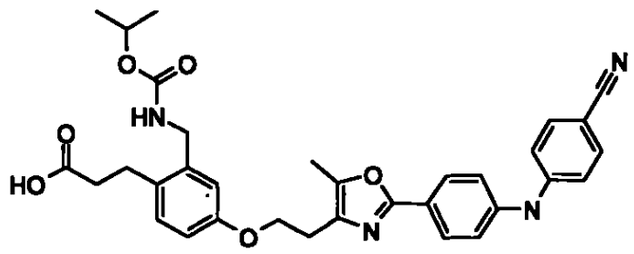


Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-[4-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metoxi-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxi-carbonilamino-metil)-propiónico (0,10 g, 0,17 mmol) en DME (5 ml) en un tubo cerrado herméticamente. Se burbujeó N_2 a través de la solución, y se añadieron 4-fluoroanilina (24 mg, 0,20 mmol), 2-(di-t-butilfosfino)-bifenilo (20 mg), $Pd_2(dba)_3$ (10 mg), y K_3PO_4 (50 mg, 0,24 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 2/1 a 1/1). Usando el procedimiento de Hidrólisis Convencional C, este material se convirtió en el compuesto del título en forma de un aceite (25 mg): MS (ESI) m/z 594 $(M+H)^+$.

Los siguientes Ejemplos 384 a 387 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 383.

Ejemplo 384

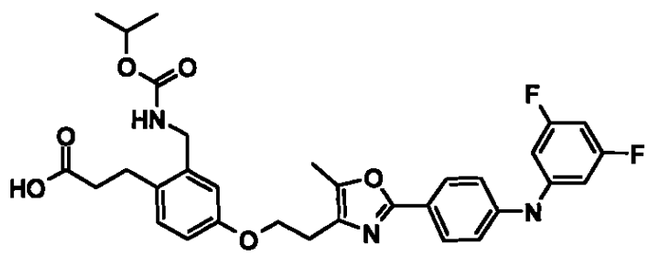
Ácido 3-[4-(2-{2-[4-(4-ciano-fenilamino)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il}-etoxi)-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



MS (ES) m/z 583 (M+1).

Ejemplo 385

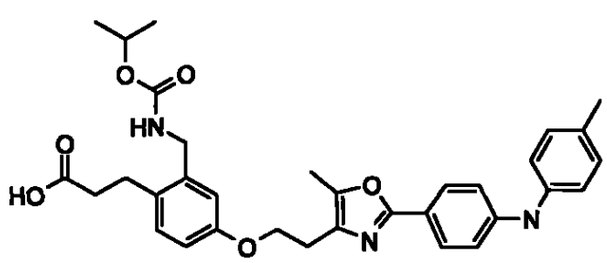
Ácido 3-[4-(2-{2-[4-(3,5-difluoro-fenilamino)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il}-etoxi)-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



MS (ES) m/z 594 (M+1).

Ejemplo 386

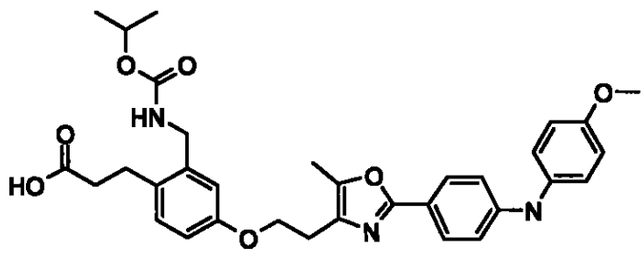
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-2-(4-p-tolilamino-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico



MS (ES) m/z 572 (M+1).

Ejemplo 387

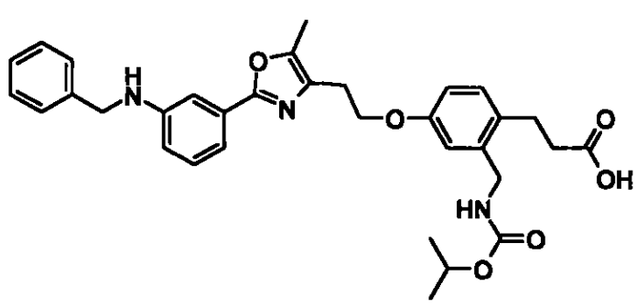
Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-(2-{2-[4-(4-metoxi-fenilamino)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il}-etoxi)-fenil]-propiónico



MS (ES) m/z 588 (M+1).

Ejemplo 390

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

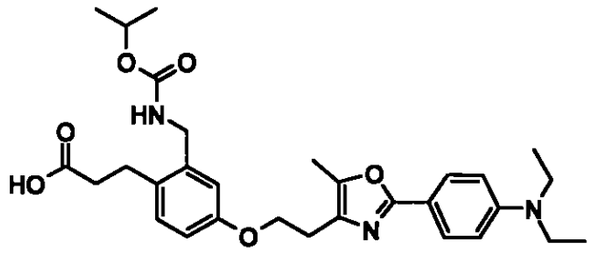


Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-[4-{2-[2-(3-bromo-fenil)-5-metoxi-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxi-carbonilamino-metil)-propiónico (0,10 g, 0,17 mmol) se disolvió en tolueno (5 ml) en un tubo cerrado herméticamente. Se burbujeó N_2 a través de la solución, y se añadieron bencilamina (46 µL, 0,42 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-bifenilo (12 mg), $Pd_2(dba)_3$ (16 mg) y t-BuONa (23 mg, 0,24 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc, y se lavó

con agua. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 2/1 a 1/1). Usando el procedimiento de Hidrólisis Convencional C, este material se convirtió en el correspondiente ácido carboxílico; el compuesto del título se aisló como la sal HCl por tratamiento con 1M HCl en éter (15 mg). MS (ES) m/z 572 $(M+H)^+$.

Ejemplo 391

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

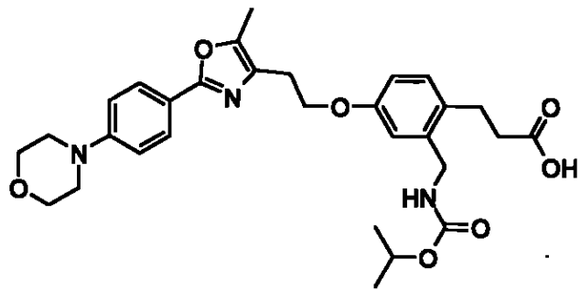


El compuesto anterior se prepara siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 390 con la excepción de que la reacción se realiza en DME a 80°C.

MS (ES) m/z 538,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 392

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

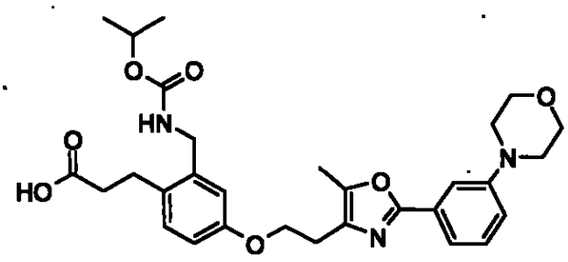


Una solución de éster terc-butílico del ácido 3-[4-[2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (60 mg, 0,100 mmol) en tolueno (3,0 ml) en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de N_2 se trató con $Pd(OAc)_2$ (5 mg), 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (10 mg), morfolina (17 mg, 0,20 mmol), y t-butóxido sódico (19 mg, 0,200 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 105 °C durante 14 h. La mezcla se enfrió y se purificó directamente usando cromatografía en gel de sílice (30-50% EtOAc/hexanos) para producir el éster intermedio. Una solución de éster en TFA (1,0 ml)/CH_2Cl_2 (1,5 ml)/H_2O (0,1 ml) se agitó durante 14 h y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc/HOAc, 5/5/0,02) para producir el compuesto del título (36 mg, 65%): MS (ESI) m/z 552,3 $(M+H)^+$.

Los siguientes Ejemplos 393 a 395 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 392.

Ejemplo 393

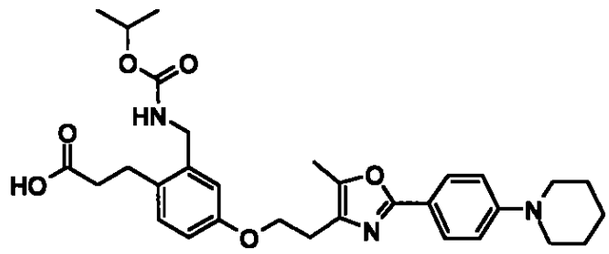
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico



MS (ESI) m/z 552,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 394

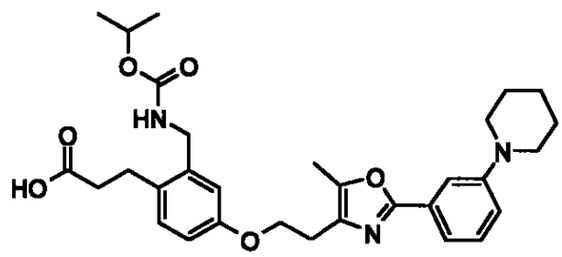
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-2-(4-piperidin-1-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico



MS (ESI) m/z 550,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 395

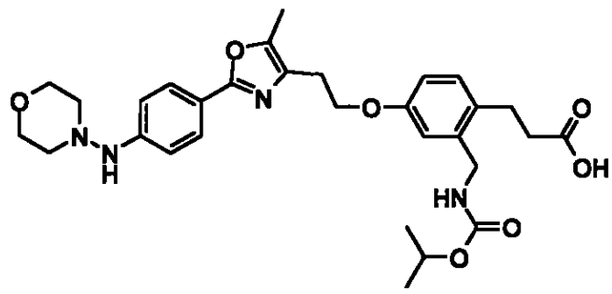
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-2-(3-piperidin-1-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico



MS (ESI) m/z 550,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 396

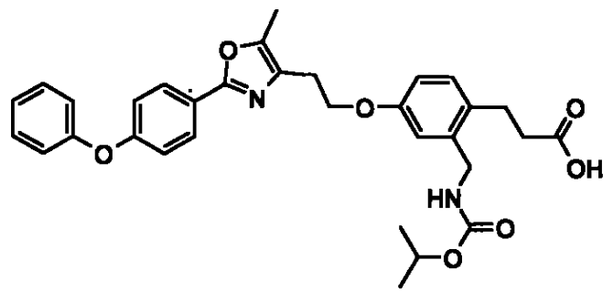
Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(morfolin-4-ilamino)-fenil]-oxazol-4-il}-etoxi)-fenil]-propiónico



Una solución de éster terc-butílico del ácido 3-[4-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (120 mg, 0,200 mmol) en tolueno (2,0 ml) en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de N_2 se trató con $Pd_2(dba)_3$ (10 mg) , 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (10 mg), N-aminomorfolina (29 mg, 0,28 mmol), y t-butóxido sódico (38 mg, 0,40 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 60 min. La mezcla se enfrió y se purificó usando cromatografía en gel de sílice (5-MeOH al 10%/EtOAc) para producir directamente el compuesto del título (22 mg, 21%): MS (ESI) m/z 567,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 397

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



Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 3-[4-[2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi]-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (0,44 mmol, 0,24 g), fenol (0,53 mmol, 0,050 g), K_3PO_4 (0,88 mmol, 0,19g), 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (0,066 mmol, 0,020g), y $Pd(OAc)_2$ (0,044 mmol, 0,010g) en tolueno (7 ml) se desgasificó al vacío y se cargó de nuevo con nitrógeno (3 x) y se calentó a 110 °C durante 18 h. Se añadieron más $Pd(OAc)_2$ (10 mg) y 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (20 mg) para asegurar la completa reacción y la mezcla se calentó durante 5 h. Después de la refrigeración, la mezcla se puso directamente en una columna de gel de sílice y se eluyó con 30%-50% EtOAc/hexanos para dar éster terc-butílico del ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-[2-[5-metil-2-(4-fenoxi-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi]-fenil)-propiónico (0,11 g).

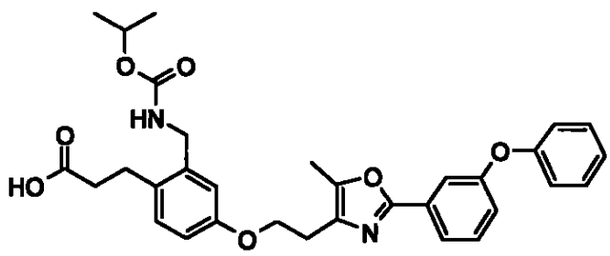
Se disolvió el éster terc-butílico (0,18 mmol, 0,11g) en CH_2Cl_2 (3 ml), y se añadió TFA al 90%/agua (5 ml). La mezcla se agitó durante 3 h y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 50%/hexanos) para dar un aceite. La trituración con Et_2O dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (90 mg, 90%): ^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,56 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 7,37-7,20 (m, 6H), 7,0-6,93 (m, 2H), 5,11 (heptuplete, 1H, J = 6,3 Hz), 4,53 (d, 2H, J = 5,1Hz),

4,38 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 3,12 (q, 4H, J = 7,3 Hz), 2,80 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,54 (s, 3H), 1,41 (d, 6H, J = 6,3 Hz).

Los siguientes Ejemplos 398 a 405 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplos 396 y 397.

Ejemplo 398

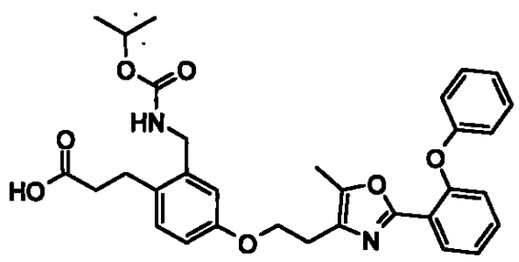
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-2-(3-fenoxi-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico



MS (ESI) m/z 559,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 399

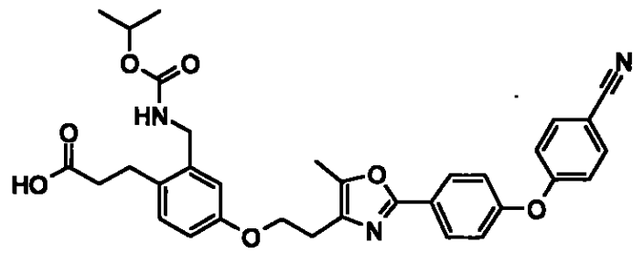
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-2-(2-fenoxi-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico



MS (ESI) 559 $(M+H)^+$. Anal Calculado para $C_{32}H_{34}N_2O_7$: C, 68,8; H, 6,1; N, 5,0. Encontrado: C, 67,9; H, 6,2; N, 5,3.

Ejemplo 400

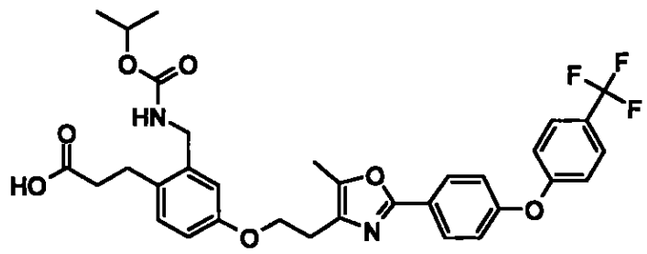
Ácido 3-[4-(2-{2-[4-(4-ciano-fenoxi)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il}-etoxi)-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



MS (ES) m/z 584.

Ejemplo 401

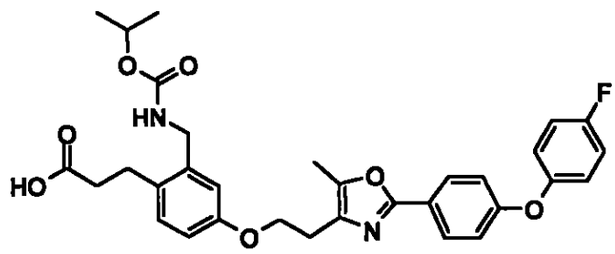
Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-oxazol-4-il}-etoxi)-fenil]-propiónico



MS (ES) m/z 627 (M+1).

Ejemplo 402

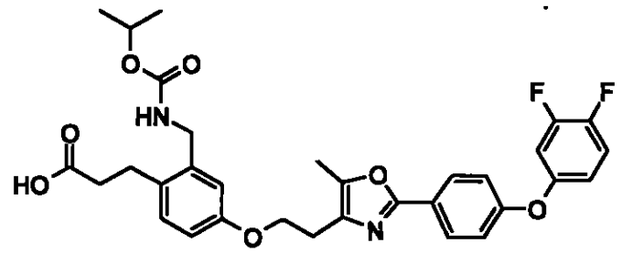
Ácido 3-[4-(2-{2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il}-etoxi)-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



MS (ES) m/z 577 (M+1).

Ejemplo 403

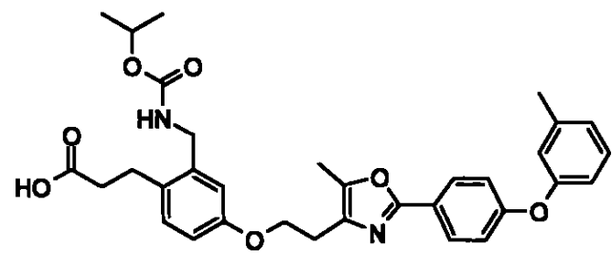
Ácido 3-[4-(2-{2-[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il}-etoxi)-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



MS (ES) m/z 595 (M+1).

Ejemplo 404

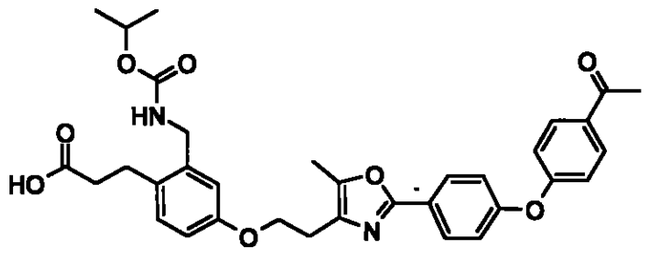
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-2-(4-m-toliloxi-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico



MS (ES) m/z 573 (M+1).

Ejemplo 405

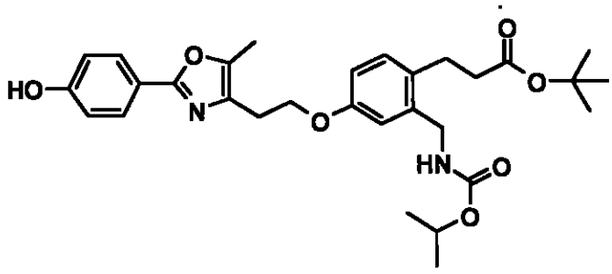
Ácido 3-[4-(2-{2-[4-(4-acetil-fenoxi)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il}-etoxi)-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



MS (ES) m/z 601 (M+1).

Ejemplo 406

Éster terc-butílico del ácido 3-[4-{2-[2-(4-Hidroxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico

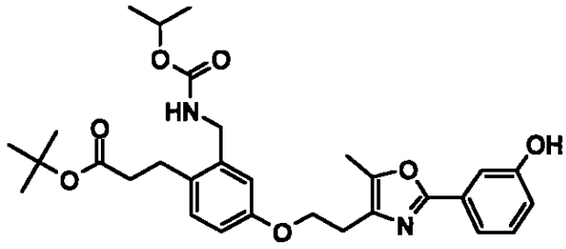


De acuerdo con el procedimiento de Or*ganic Synthesis*, vol. V, p. 918, una solución de éster terc-butílico del ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazol-4-il}-etoxi)-fenil]-propiónico (1,4 g, 2,16 mmol, Ejemplo 368, Etapa A) en THF (8 ml) se trató con ácido acético glacial (194 mg, 3,24 mmol) a 0°C. Una solución de H_2O_2 al 30% en agua (4,75 ml) se diluyó con H_2O (1 ml) y se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se trató con una solución acuosa 1 M de $Na_2S_2O_3$ (50 ml). El THF se retiró al vacío y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con $Na_2S_2O_3$ 1 M (2 x 50ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró hasta un aceite (1,21 g). La purificación usando cromatografía en gel de sílice (1:1

acetato) produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,10 g, 95%). ^{1}H RMN (300MHz $CDCl_3$) δ 1,15 (d, 6H), 1,19 (s, 9H), 2,26 (s, 3H), 2,39 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,28 (d, 2H), 4,85 (m, 1H), 5,01 (d a, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,74 (m, 3H), 6,96 (d, 1h), 7,70 (d, 2H); MS [EI+] m/z 539 (M+H).

Ejemplo 407

Éster terc-butílico del ácido 3-[4-{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico:

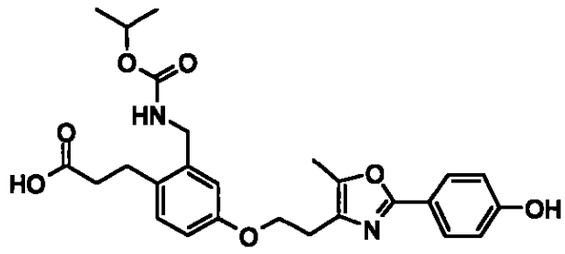


El compuesto anterior se prepara siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 406, MS [EI+] m/z 539 (M+H).

Los siguientes Ejemplos 408 a 409 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 406 y los correspondientes ácidos carboxílicos se obtuvieron mediante el procedimiento de Hidrólisis Convencional C:

Ejemplo 408

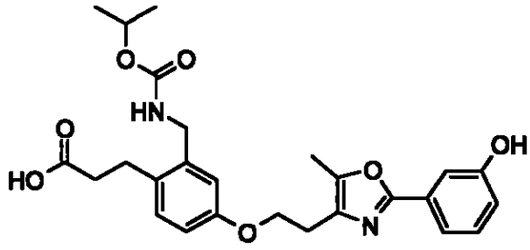
Ácido 3-[4-{2-[2-(4-hidroxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil] propiónico



MS (ES) m/z 483 (M+1).

Ejemplo 409

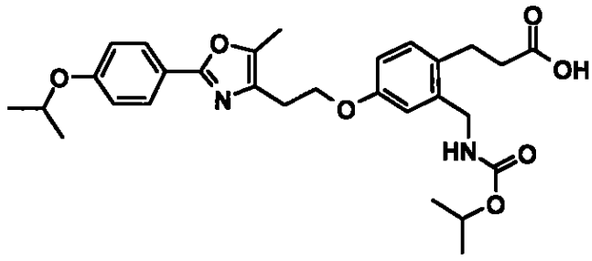
Ácido 3-[4-[2-[2-(3-hidroxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi]-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil] propiónico:



MS (ES) m/z 483 (M+1).

Ejemplo 410

Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-[2-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico



Una solución de éster terc-butílico del ácido 3-[4-[2-[2-(4-hidroxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (300

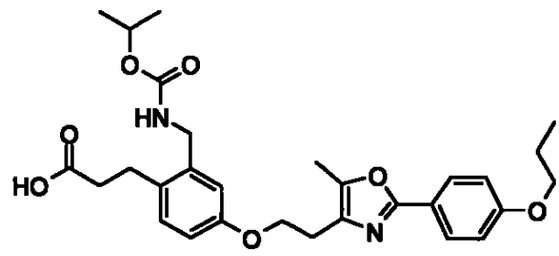
mg, 0,557 mmol, Ejemplo 406) en etanol (20 ml) se trató con 2-yodopropano (473 mg, 2,78mmol) y K_2CO_3 (231 mg, 1,67 mmol) y se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con H_2O y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron para producir un aceite. La purificación usando cromatografía en gel de sílice (3:1 de hexano:acetato de etilo) produjo éster terc-butílico del ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-[2-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi]-fenil)-propiónico en forma de un aceite amarillo (210 mg). ^{1}H RMN (300MHz $CDCl_3$) δ 1,28 (d, 6H), 1,40 (d, 6H), 1,45 (s, 9H), 2,38 (s, 3H), 2,53 (t, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,39 (d, 2H), 4,66 (m, 1H), 5,00 (m a, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,95 (d, 2H) MS [ES] 581 (M+H).

Este éster se convirtió en el compuesto del título de acuerdo con Procedimiento Convencional C; un sólido blanco (134 mg). ^{1}H RMN (300MHz $CDCl_3$) δ 1,15 (d, 6H), 1,29 (d, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,53 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 4,26 (d, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,99 (s a, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,87 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,90 (d, 2H) MS [ES] m/z 525 (M+H).

Los siguientes Ejemplos 411 a 422 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 410.

Ejemplo 411

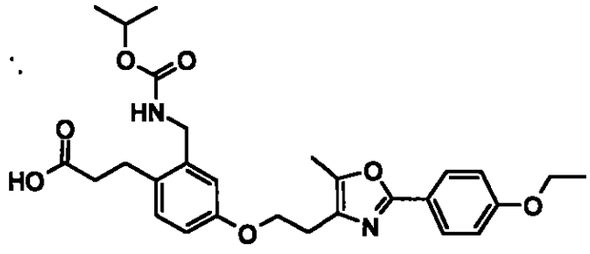
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-[5-metil-2-(4-propoxifenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico



MS (ES) m/z 525 (M+1).

Ejemplo 412

Ácido 3-[4-{2-[2-(4-etoxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil] propiónico



MS (ES) m/z 511 (M+1).

Ejemplo 413

Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-[2-(4-metoxifenil)-5-metoxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico

MS (ES) m/z 497 (M+1).

Ejemplo 414

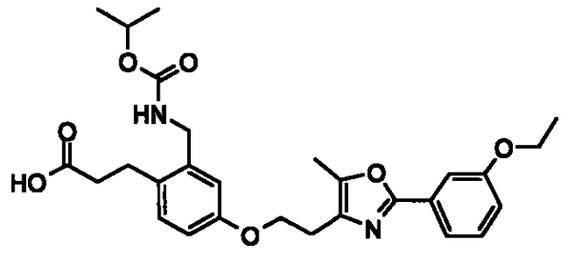
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-[2-(3-metoxifenil)-5-metoxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico

MS (ES) m/z 497 (M+1)

Ejemplo 415

Ácido 3-[4-{2-[2-(3-etoxifenil)-5-metiloxazol-4-il]-etoxi}-2-

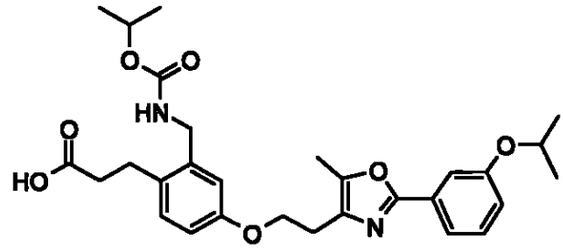
(isopropoxicarbonilaminometil)fenil] propiónico



MS (ES) m/z 511 (M+1).

Ejemplo 416

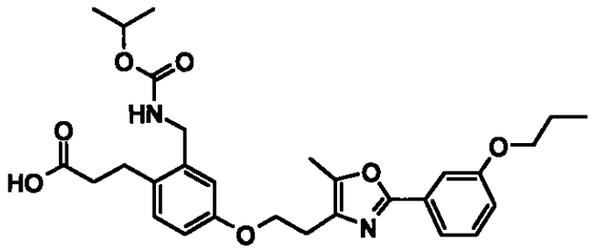
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-[2-(3-isopropoxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico



MS (ES) m/z 525 (M+1).

Ejemplo 417

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

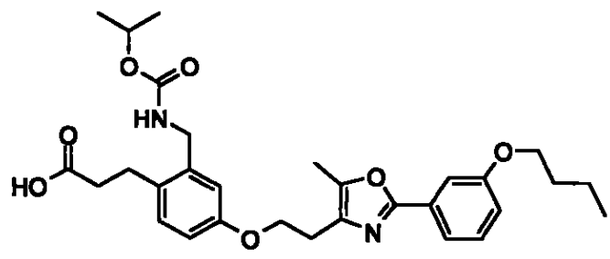


MS (ES) m/z 525 (M+1).

1401

Ejemplo 418

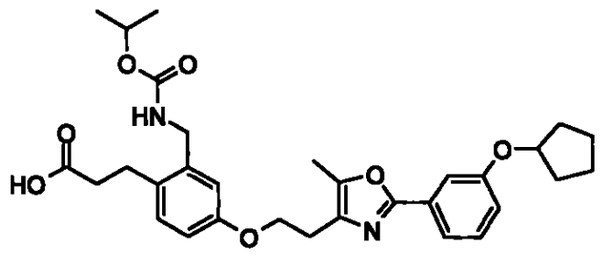
Ácido 3-[4-{2-[2-(3-butoxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil] propiónico



MS (ES) m/z 539 (M+1).

Ejemplo 419

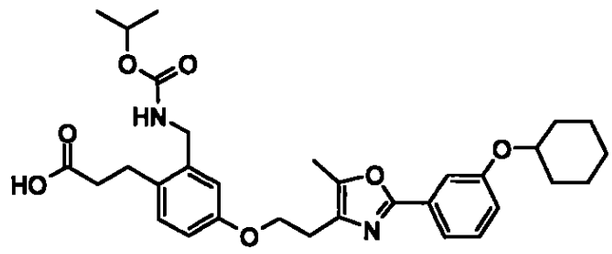
Ácido 3-[4-{2-[2-(3-ciclopentiloxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil] propiónico



MS (ES) m/z 551 (M+1).

Ejemplo 420

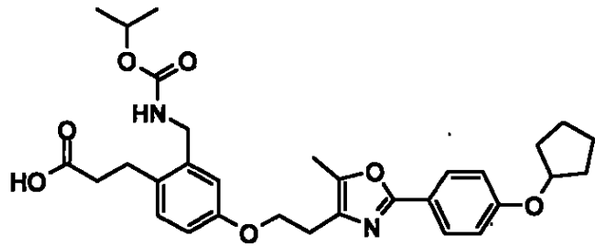
Ácido 3-[4-{2-[2-(3-ciclohexiloxifenil)-5-metiloxazol-4-il] etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)-fenil] propiónico



MS (ES) m/z 565 (M+1).

Ejemplo 421

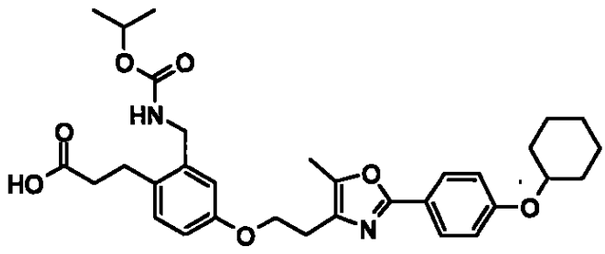
Ácido 3-[4-{2-[2-(4-ciclopentiloxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil] propiónico



MS (ES) m/z 551 (M+1).

Ejemplo 422

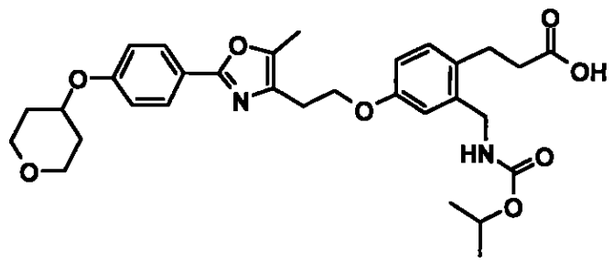
Ácido 3-[4-{2-[2-(4-ciclohexiloxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil] propiónico



MS (ES) m/z 565 (M+1).

Ejemplo 423

Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-oxazol-4-il}-etoxi)-fenil]-propiónico

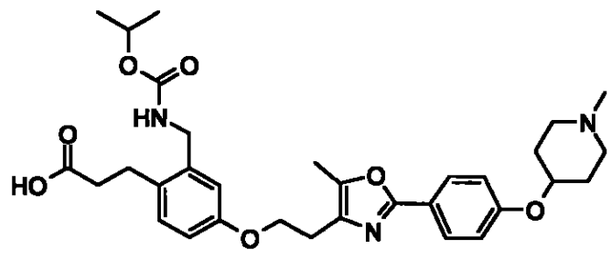


Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 3-[4-{2-[2-(4-hidroxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (120 mg, 0,223 mmol, Ejemplo 406), tetrahidro-piran-4-ol (22,7 mg, 0,223 mmol), trifenilfosfina (58,4 mg, 0,223 mmol) y tolueno (10 ml) se trató gota a gota con DIAD (45 mg, 0,223 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de N_2 a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía radial (EtOAc al 10-70%/hexanos) para dar éster terc-butílico del ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-oxazol-4-il}-etoxi)-fenil]-propiónico. El producto de éster se disolvió HCl 4 M/dioxano (5 ml), se agitó durante 16 h y se concentró para dar el compuesto del título: MS [ES] m/z 525 (M+H).

Los siguientes Ejemplos 424 a 431 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 423.

Ejemplo 424

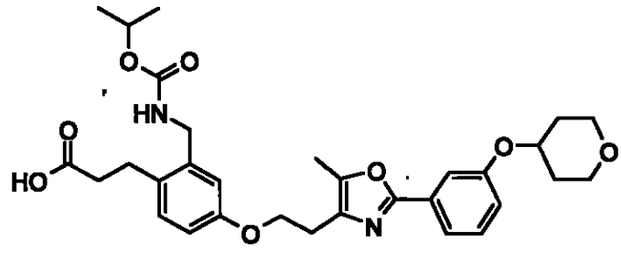
Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenil] propiónico



MS (ES) m/z 580 (M+1).

Ejemplo 425

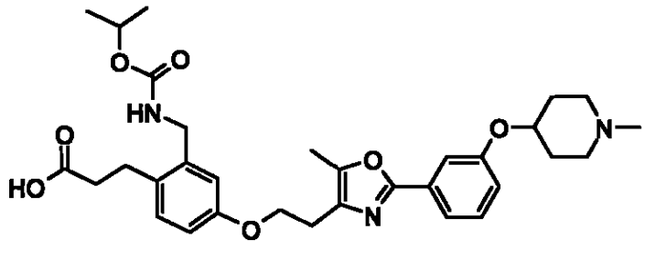
Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-(2-{5-metil-2-[3-(tetrahidropiran-4-iloxi)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenil] propiónico



MS (ES) m/z 567 (M+1).

Ejemplo 426

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

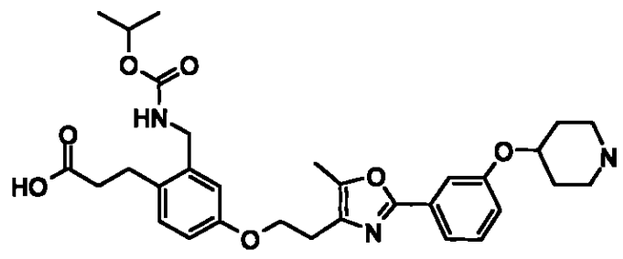


MS (ES) m/z 580 (M+1).

Ejemplo 427

Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-(2-{5-metil-2-[3-(piperidin-4-

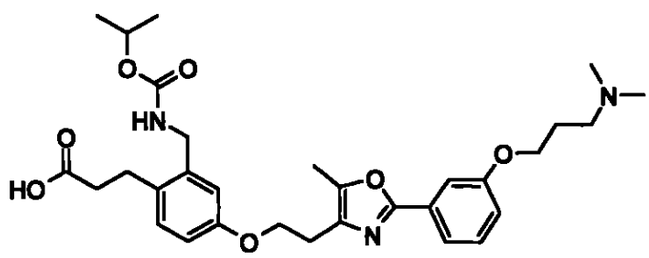
iloxi)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenil] propiónico



MS (ES) m/z 566 (M+1).

Ejemplo 428

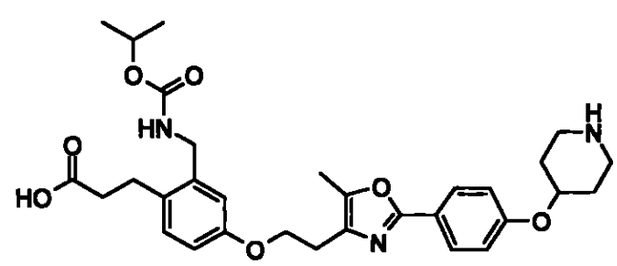
Ácido 3-[4-(2-{2-[3-(3-dimetilaminopropoxi)fenil]-5-metiloxazol-4-il}etoxi)-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil] propiónico



MS (ES) m/z 568 (M+1).

Ejemplo 429

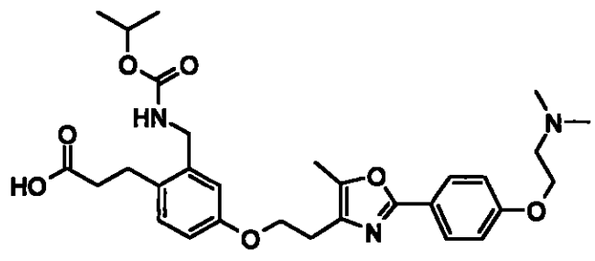
Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(piperidin-4-iloxi)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenil] propiónico



MS (ES) m/z 566 (M+1).

Ejemplo 430

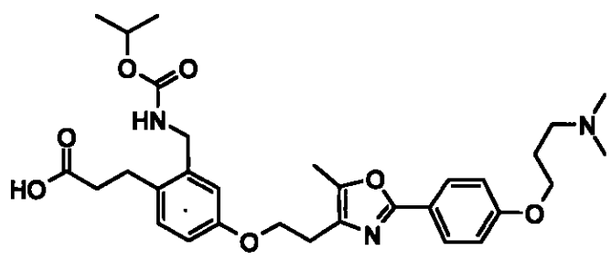
Ácido 3-[4-(2-{2-[4-(2-dimetilaminoetoxi)fenil]-5-metiloxazol-4-il}etoxi)-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil] propiónico



MS (ES) m/z 554 (M+1).

Ejemplo 431

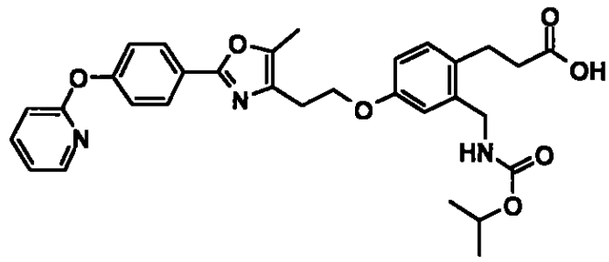
Ácido 3-[4-(2-{2-[4-(3-dimetilaminopropoxi)fenil]-5-metiloxazol-4-il}etoxi)-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil] propiónico



MS (ES) m/z 568 (M+1).

Ejemplo 432

Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(piridin-2-iloxi)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenil] propiónico

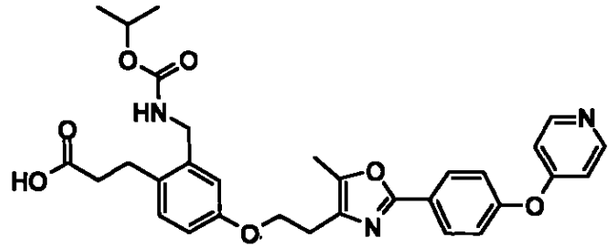


Se hizo reaccionar éster terc-butílico del ácido 3-[4-{2-[2-(4-hidroxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxi-carbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (Ejemplo 406) con 2-bromopiridina por el procedimiento del Ejemplo 397 para dar el compuesto del título. MS (ES) m/z 560 (M+1).

Los siguientes Ejemplos 433 a 435 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 432.

Ejemplo 433

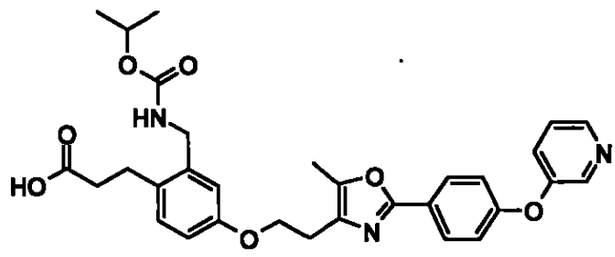
Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(piridin-4-iloxi)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenil] propiónico



MS (ES) m/z 560 (M+1).

Ejemplo 434

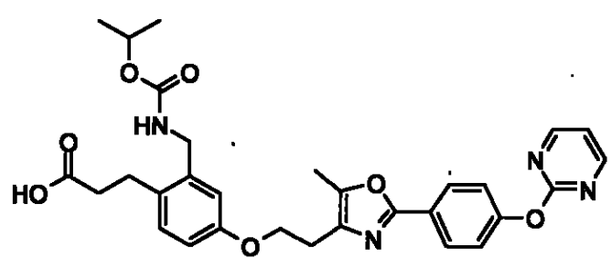
Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(piridin-3-iloxi)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenil] propiónico



MS (ES) m/z 560 (M+1).

Ejemplo 435

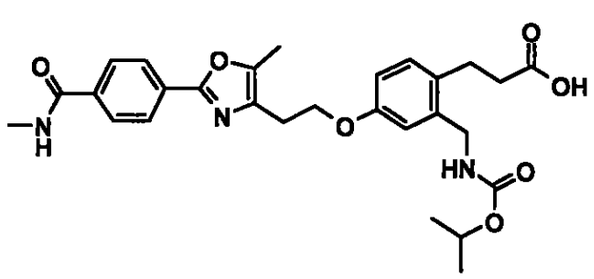
Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenil] propiónico



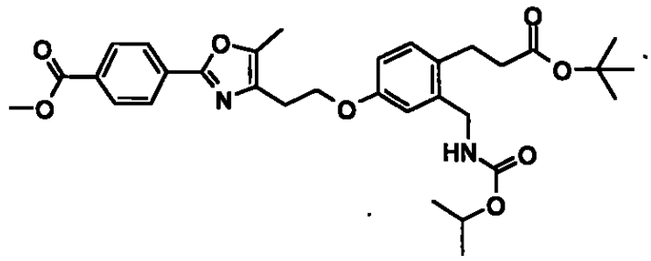
MS (ES) m/z 561 (M+1).

Ejemplo 436

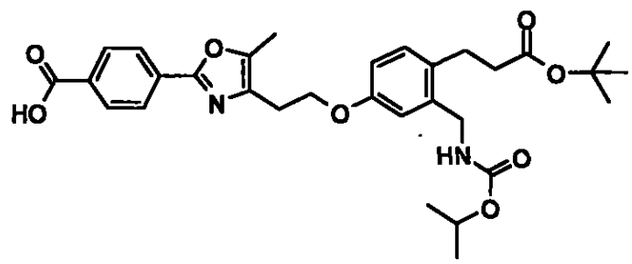
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-2-(4-carbamoil-fenil)-oxazol-4il]-etoxi}-fenil)-propiónico



Etapa A: Éster metílico del ácido 4-(4-{2-[4-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-3-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenoxi]-etil}-5-metil-oxazol-2-il)-benzoico



Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 3-[4-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metoxi-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxi-carbonilamino-metil-fenil)-propiónico (0,25 g, 0,42 mmol), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno paladio (II) (50 mg), MeOH (0,1 ml) y trietilamina (0,12 ml, 0,66 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se agitó y se calentó a 70°C en una atmósfera de gas CO (globo) durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 5/1 a 1/1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,12 g, 50%): MS (ESI) m/z 581 $(M+H)^+$.



Una solución de éster metílico del ácido 4-(4-{2-[4-(2-terc-Butoxicarbonil-etil)-3-(isopropoxicarbonil-amino-metil)-fenoxi]-etil}-5-metil-oxazol-2-il)-benzoico (100 mg, 0,17 mmol) en metanol (2 ml) se trató con LiOH acuoso 1,5 N (1,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se concentró, y se purificó por cromatografía en gel de sílice

(hexanos/EtOAc, 1/1 a 0/1) para producir el compuesto del título (55 mg, 57%). MS (ESI) m/z 567 $(M+H)^+$.

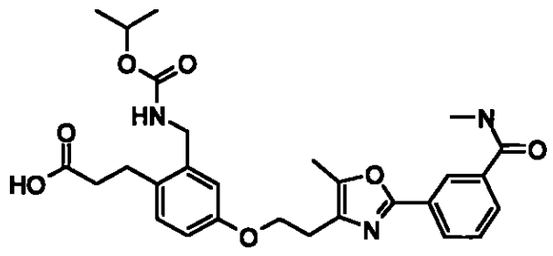
Etapa C: Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-2-(4-carbamoil-fenil)-oxazol-4il]-etoxi}-fenil)-propiónico

Una solución de ácido 4-(4-{2-[4-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-3-(isopropoxicarbonil-amino-metil)-fenoxi]-etil}-5-metil-oxazol-2-il)-benzoico (40 mg, 0,07 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se trató con cloruro de oxalilo (1,0 □L, 0,12 mmol) y una gota de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se concentró, y se co-evaporó con tolueno. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (2 ml) y se añadió a un matraz cargado con metilamina 2,0 M en THF (2M, 0,04 ml) y trietilamina (20 μL, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con CH_2Cl_2 (10 ml), y se lavó con H_2O. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se concentró, y se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 3:1 a 0:1) para producir éster *terc*-butílico intermedio. El éster se convirtió en el ácido por el Procedimiento Convencional C; la purificación por HPLC dirigida de masas produjo el compuesto del título. MS (ESI) m/z 524 $(M+H)^+$.

Los siguientes Ejemplos 437 a 448 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 436.

Ejemplo 437

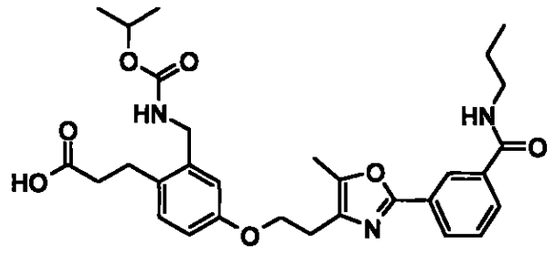
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-2-(3-metilcarbamoil-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico



MS (ES) m/z 524 (M+1).

Ejemplo 438

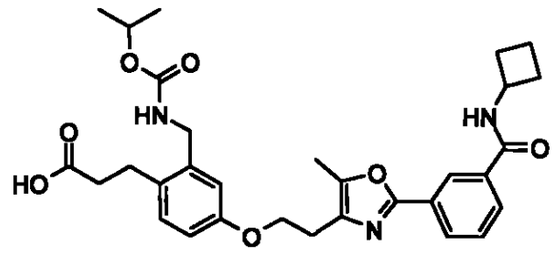
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-2-(3-propilcarbamoil-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico



MS (ES) m/z 552 (M+1).

Ejemplo 439

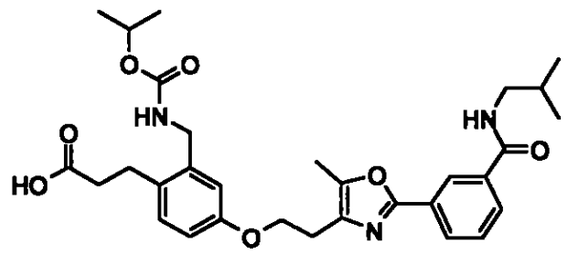
Ácido 3-[4-{2-[2-(3-ciclobutilcarbamoil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



MS (ES) m/z 564 (M+1).

Ejemplo 440

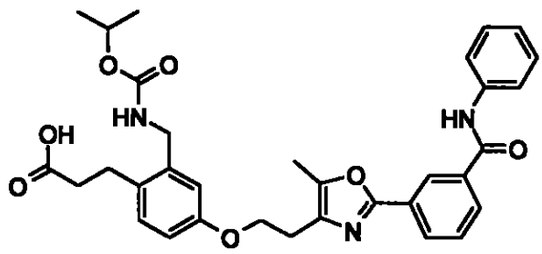
Ácido 3-[4-{2-[2-(3-isobutilcarbamoil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



MS (ES) m/z 566 (M+1).

Ejemplo 441

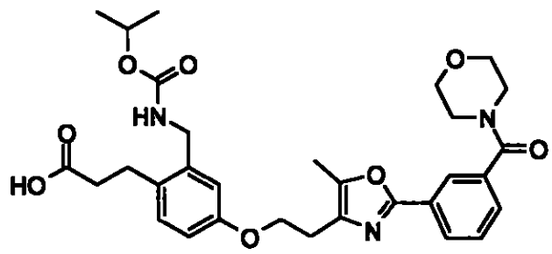
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-2-(3-fenilcarbamoil-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico



MS (ES) m/z 586 (M+1).

Ejemplo 442

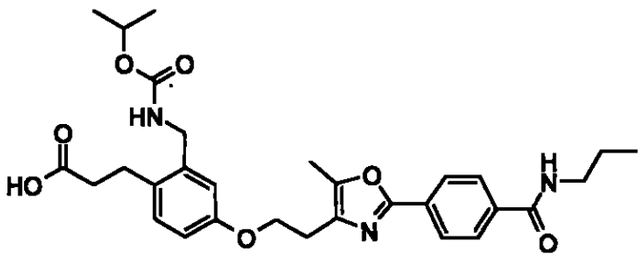
Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-(2-{5-metil-2-[3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-oxazol-4-il}-etoxi)-fenil]-propiónico



MS (ES) m/z 580 (M+1).

Ejemplo 443

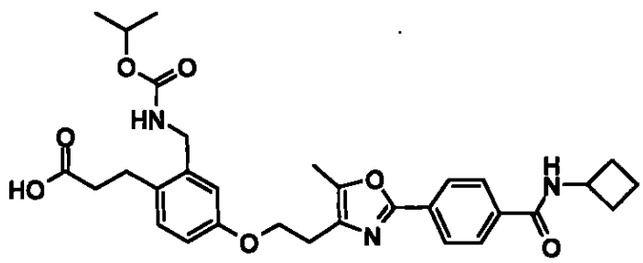
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-2-(4-propilcarbamoil-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico



MS (ES) m/z 552 (M+1).

Ejemplo 444

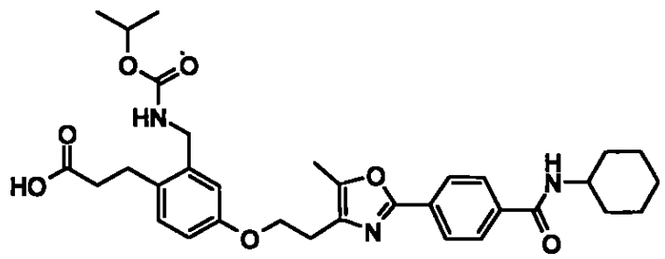
Ácido 3-[4-{2-[2-(4-ciclobutilcarbamoil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



MS (ES) m/z 564 (M+1).

Ejemplo 445

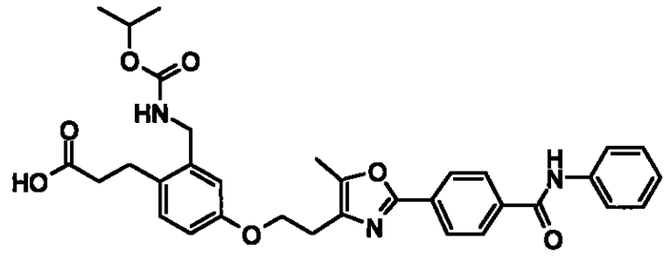
Ácido 3-[4-{2-[2-(4-ciclohexilcarbamoil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



MS (ES) m/z 592 (M+1).

Ejemplo 446

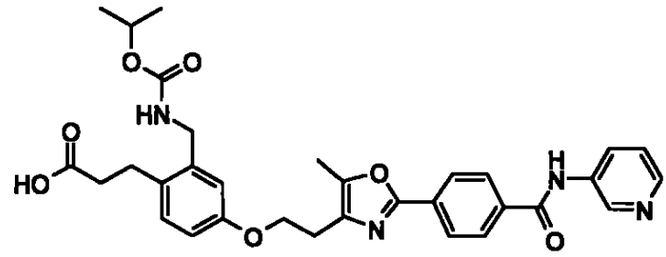
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-2-(4-fenilcarbamoil-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico



MS (ES) m/z 586 (M+1).

Ejemplo 447

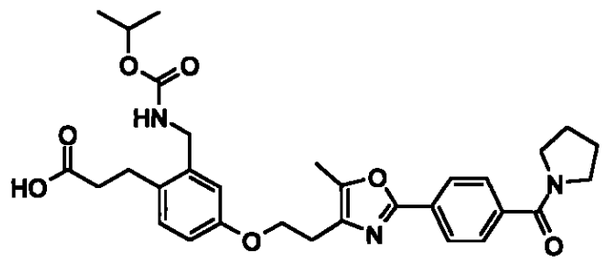
Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(piridin-3-ilcarbamoil)-fenil]-oxazol-4-il}-etoxi)-fenil]-propiónico



MS (ES) m/z 587 (M+1).

Ejemplo 448

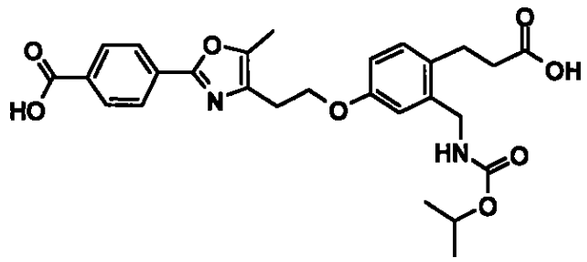
Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-oxazol-4-il}-etoxi)-fenil]-propiónico



MS (ES) m/z 564 (M+1).

Ejemplo 449

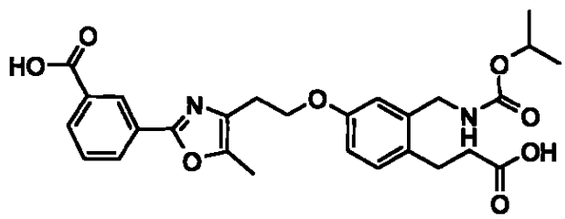
Ácido 4-(4-{2-[4-(2-carboxi-etil)-3-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenoxi]-etil}-5-metil-oxazol-2-il)-benzoico



Se convirtió el ácido 4-(4-{2-[4-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-3-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenoxi]-etil}-5-metil-oxazol-2-il)-benzoico (50 mg, 0,09 mmol, Ejemplo 436, Etapa B) en el compuesto del título usando el Procedimiento Convencional C (40 mg, 95%): MS (ESI) m/z 525 $(M+H)^+$.

Ejemplo 450

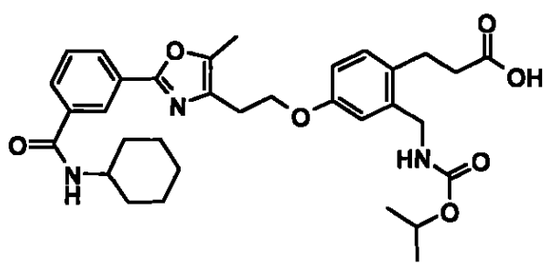
Ácido 3-(4-{2-[4-(2-carboxi-etil)-3-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenoxi]-etil}-5-metil-oxazol-2-il)-benzoico:



El compuesto anterior se prepara siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 449, MS (ESI) m/z 525 $(M+H)^+$.

Ejemplo 451

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

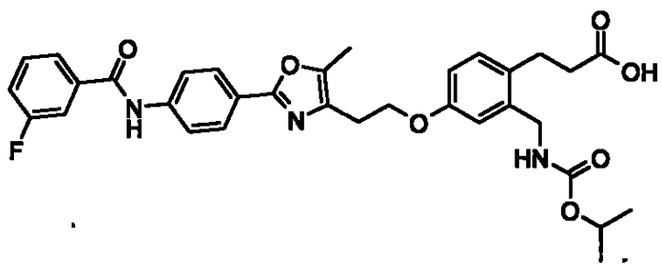


Una solución de éster terc-butílico del ácido 3-[4-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metoxi-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxi-carbonilamino-metil)-propiónico (230 mg, 0,38 mmol) en acetonitrilo (20 ml) en un matraz de 3 bocas seco se trató con 2-hidroxipiridina (44 mg, 0,46 mmol) y cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno paladio (II) (47 mg, 0,057 mmol). La mezcla se agitó durante aproximadamente 5 minutos en una atmósfera de N_2, y se añadió gota a gota trietilamina (58 mg, 0,57 mmol). Se burbujeó gas CO a través de la mezcla, y la reacción se calentó a 70°C durante 4 h. El gas de burbujeo CO se remplazó con un globo cargado con CO, y la reacción se agitó durante 16 h más. La mezcla se enfrió y se repartió en dos partes iguales en dos matraces. Una

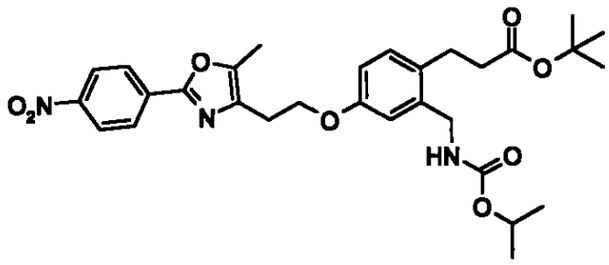
porción se trató con ciclohexilamina (46 mg, 0,46 mmol) y trietilamina (58 mg, 0,57 mmol). La mezcla se agitó a 70°C durante 16 h, se enfrió, se filtró a través de Celite, y se concentró hasta un sólido pardo (196 mg). El sólido se purificó por cromatografía radial (10-70% EtOAc/hexanos) para dar el penúltimo éster *terc*-butílico (78 mg; MS (ESI) m/z 648,6 $(M+H)^+$). El éster se convirtió en el compuesto del título por el Procedimiento Convencional D (72 mg, 64%). MS (ESI) m/z 592,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 452

Ácido 3-[4-(2-{2-[4-(3-Fluoro-benzoilamino)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il}-etoxi)-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



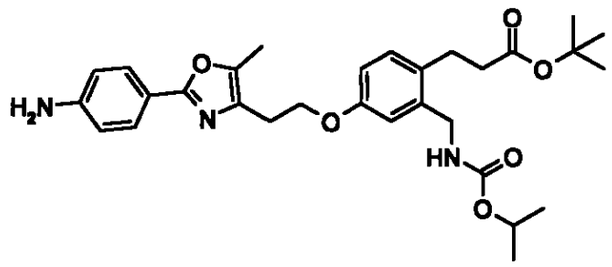
Etapa A: Éster terc-butílico del ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-2-(4-nitro-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil) -propiónico



Se acoplaron 2-[5-metil-2-(4-nitro-fenil)-oxazol-4-il]-etil éster del ácido 4-metil-3-nitro-bencenosulfónico (Preparación 7) y éster terc-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico por el

Procedimiento Convencional A para dar el compuesto del título.

Etapa B: Éster terc-butílico del ácido 3-[4-{2-[2-(4-amino-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil] -propiónico



Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-2-(4-nitro-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil) -propiónico (207 mg, 0,365 mmol) y Pd al 10%-C (27 mg) en EtOAc (20 ml) se agitó en una atmósfera de H_2 (1 atm) durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró (75°C) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (196 mg, 100%): MS (ESI) m/z 538 $(M+H)^+$.

Etapa C: Ácido 3-[4-(2-{2-[4-(3-Fluoro-benzoilamino)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il}-etoxi)-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico

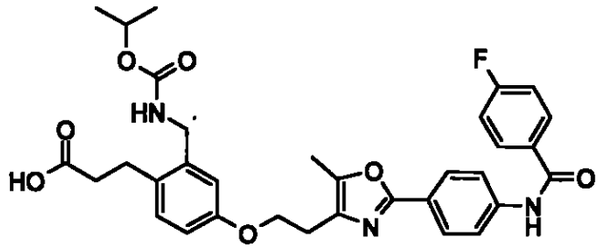
Se añadió 3-fluorocloruro de benzoílo (31 mg, 0,20 mmol, 1,8 equiv) a una solución de éster terc-butílico del ácido 3-[4-{2-[2-(4-amino-fenil)-5-metil-óxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonil-amino-metil)-fenil]-propiónico (58 mg, 0,11 mmol, 1 equiv) y trietilamina (30 µL, 22 mg, 0,22 mmol, 2,0 equiv) en CH_2Cl_2 (5 ml). Después de 16 h, la solución de reacción se lavó con HCl acuoso 1 M (5 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró (75 °C) para dar el éster intermedio en forma de un aceite amarillo claro. El aceite se diluyó con HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml),

se agitó durante 64 h, y se concentró para dar el compuesto del título (73 mg, 110%). HRMS Calculado para $C_{33}H_{35}FN_3O_7$: m/z 604,2459. Encontrado: 604,2453.

Los siguientes Ejemplos 453 a 475 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplos 451 y 452.

Ejemplo 453

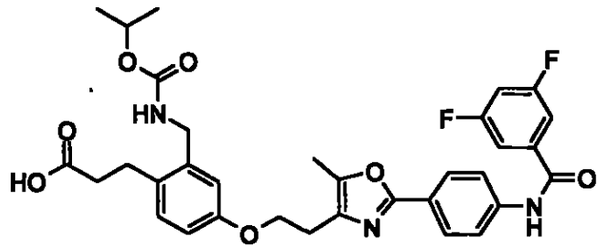
Ácido 3-[4-(2-{2-[4-(4-Fluoro-benzoilamino)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il}-etoxi)-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



HRMS Calculado para $C_{33}H_{35}FN_3O_7$: m/z 604,2459. Encontrado: 604,2454.

Ejemplo 454

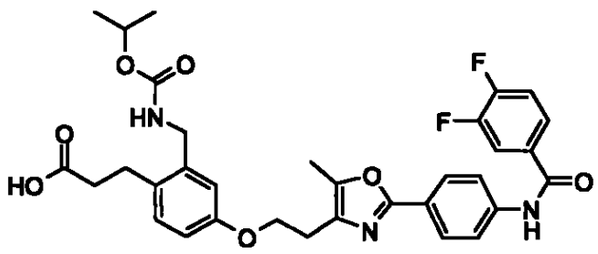
Ácido 3-[4-(2-{2-[4-(3,5-Difluoro-benzoilamino)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il}-etoxi)-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



HRMS Calculado para $C_{33}H_{34}F_2N_3O_7$: m/z 622,2365. Encontrado: 622,2352.

Ejemplo 455

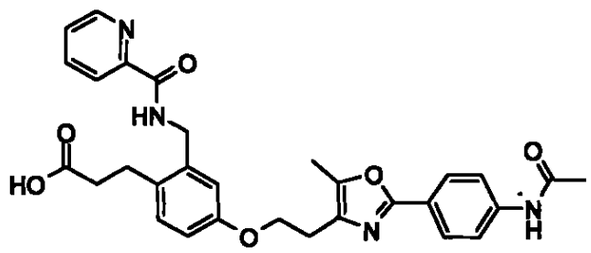
Ácido 3-[4-(2-{2-[4-(3,4-difluoro-benzoilamino)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il}-etoxi)-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



HRMS Calculado para $C_{33}H_{34}F_2N_3O_7$: m/z 622,2365. Encontrado: 622,2382.

Ejemplo 456

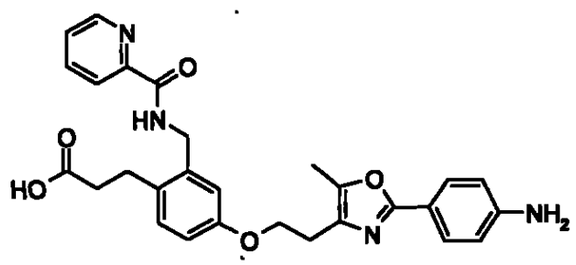
Ácido 3-(4-{2-[2-(4-acetilamino-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-{[(piridina-2-carbonil)-amino]-metil}-fenil)-propiónico



MS (ES) m/z 543 (M+1).

Ejemplo 457

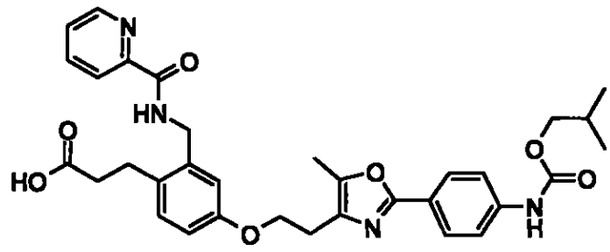
Ácido 3-(4-{2-[2-(4-Amino-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-{[(piridina-2-carbonil)-amino]-metil}-fenil)-propiónico



MS (ES) m/z 501 (M+1).

Ejemplo 458

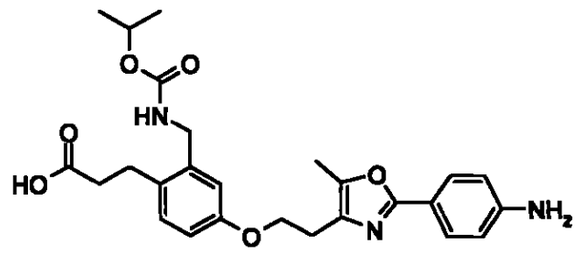
Ácido 3-(4-{2-[2-(4-Isobutoxicarbonilamino-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-{[(piridina-2-carbonil)-amino]-metil}-fenil)-propiónico



MS (ES) m/z 601 (M+1).

Ejemplo 459

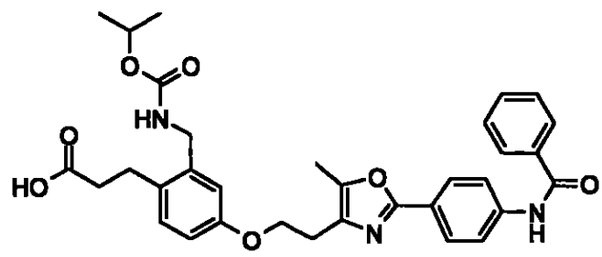
Ácido 3-[4-{2-[2-(4-amino-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil] -propiónico



MS (ES) m/z 482 (M+1).

Ejemplo 460

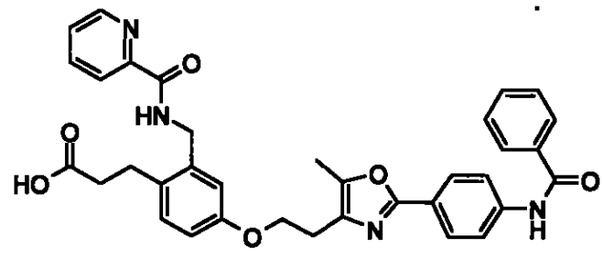
Ácido 3-[4-{2-[2-(4-benzoilamino-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



MS (ES) m/z 586 (M+1).

Ejemplo 461

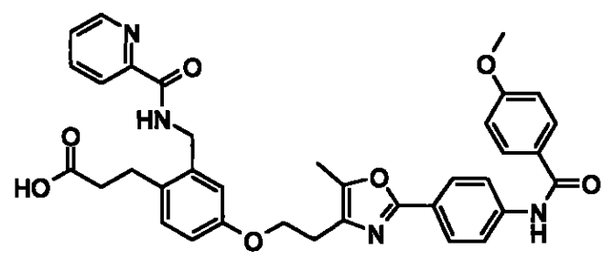
Ácido 3-(4-{2-[2-(4-benzoilamino-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-{[(piridina-2-carbonil)-amino]-metil}-fenil)-propiónico



MS (ES) m/z 661 (M+1).

Ejemplo 462

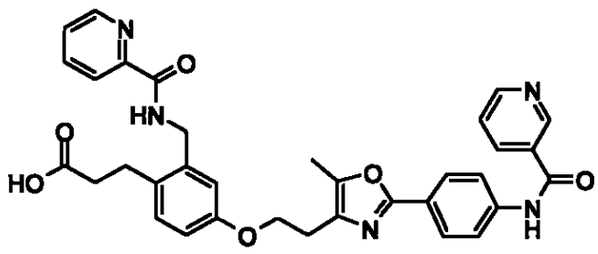
Ácido 3-(4-(2-{2-[4-(4-metoxi-benzoilamino)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il}-etoxi)-2-{[(piridina-2-carbonil)-amino]-metil}-fenil)-propiónico



MS (ES) m/z 635 (M+1).

Ejemplo 463

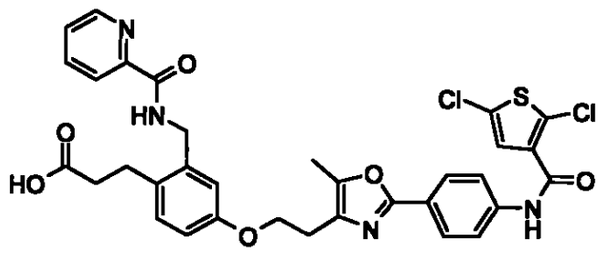
Ácido 3-(4-[2-(5-metil-2-{4-[(piridina-3-carbonil)-amino]-fenil}-oxazol-4-il)-etoxi]-2-{[(piridina-2-carbonil)-amino]-metil}-fenil)-propiónico



MS (ES) m/z 606 (M+1).

Ejemplo 464

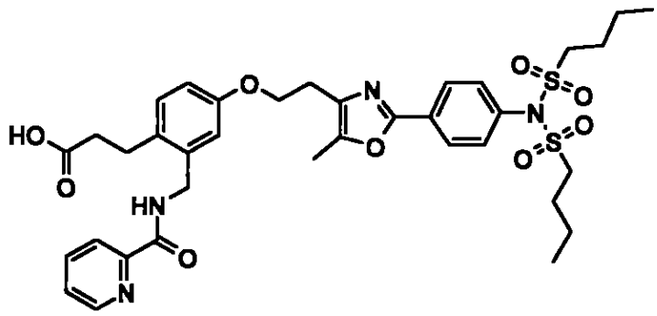
Ácido 3-(4-[2-(2-{4-[(2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-amino]-fenil}-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-{[(piridina-2-carbonil)-amino]-metil}-fenil)-propiónico



MS (ES) m/z 680 (M+1).

Ejemplo 465

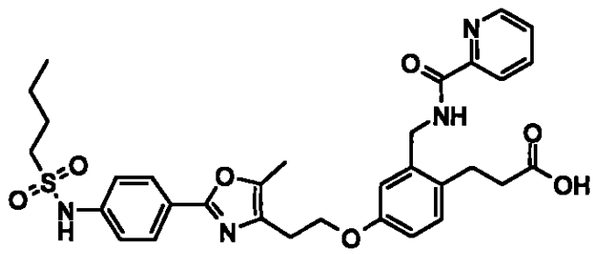
Ácido 3-(4-(2-{2-[4-(*N*,*N*-di-(butano-1-sulfonil)amino)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il}-etoxi)-2-{[(piridina-2-carbonil)-amino]-metil}-fenil)-propiónico



MS (ES) m/z 741 (M+1).

Ejemplo 466

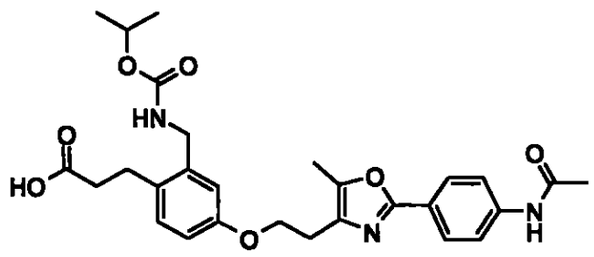
Ácido 3-(4-(2-{2-[4-(butano-1-sulfonilamino)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il}-etoxi)-2-{[(piridina-2-carbonil)-amino]-metil}-fenil)-propiónico



MS (ES) m/z 621 (M+1).

Ejemplo 467

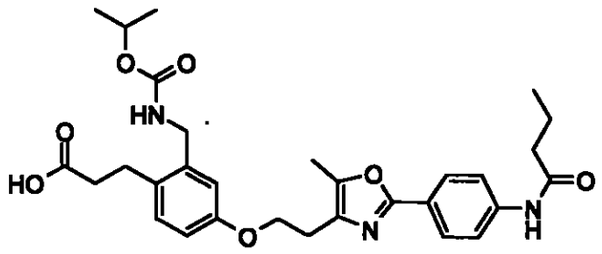
Ácido 3-[4-{2-[2-(4-acetilamino-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



MS (ES) m/z 524 (M+1).

Ejemplo 468

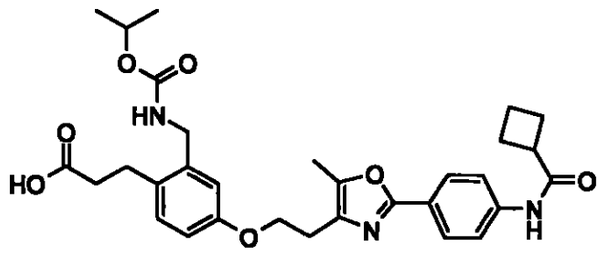
Ácido 3-[4-{2-[2-(4-butirilamino-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



MS (ES) m/z 552 (M+1).

Ejemplo 469

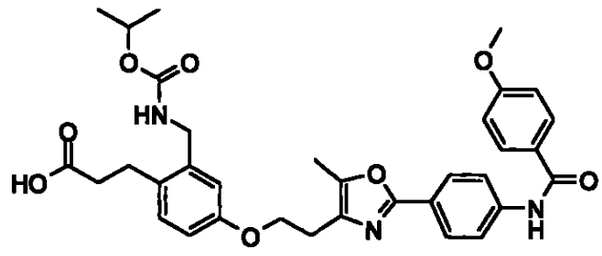
Ácido 3-[4-(2-{2-[4-(ciclobutanocarbonil-amino)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il}-etoxi)-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



MS (ES) m/z 564 (M+1).

Ejemplo 470

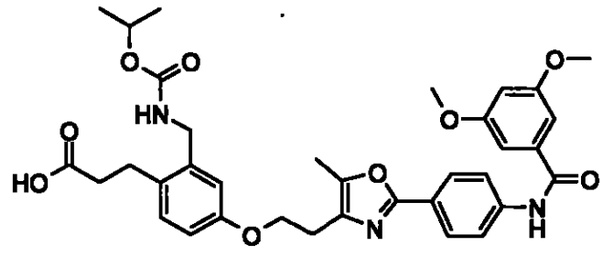
Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-(2-{2-[4-(4-metoxi-benzoilamino)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il}-etoxi)-fenil]-propiónico



MS (ES) m/z 616 (M+1).

Ejemplo 471

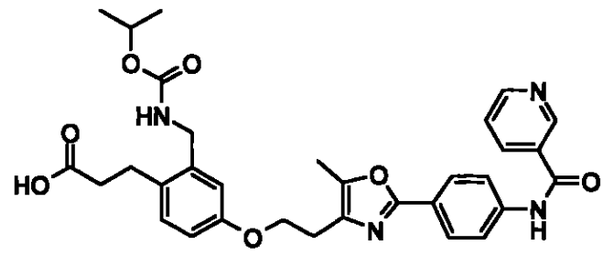
Ácido 3-[4-(2-{2-[4-(3,5-dimetoxi-benzoilamino)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il}-etoxi)-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



MS (ES) m/z 646 (M+1).

Ejemplo 472

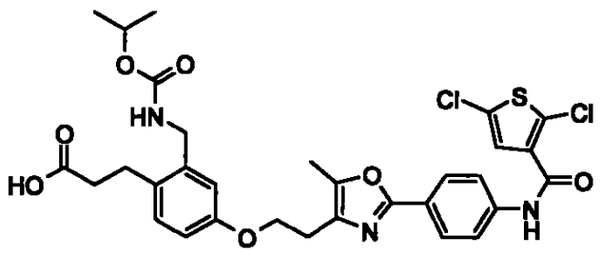
Ácido 3-{2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-{4-[(piridina-3-carbonil)-amino]-fenil}-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



MS (ES) m/z 587 (M+1).

Ejemplo 473

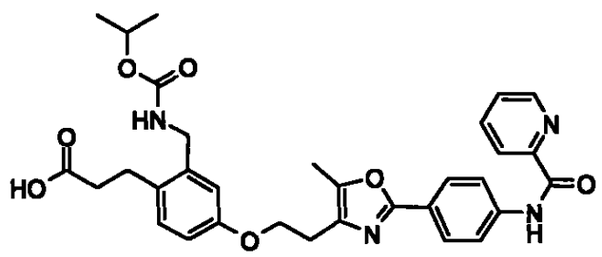
Ácido 3-[4-[2-(2-{4-[(2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-amino]-fenil}-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



MS (ES) m/z 661 (M+1).

Ejemplo 474

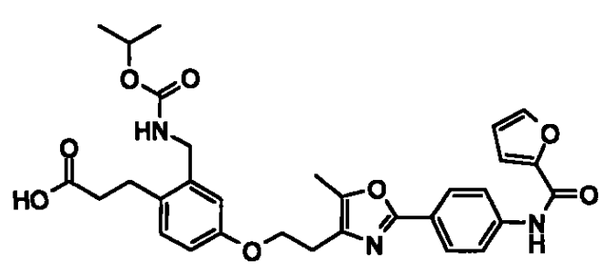
Ácido 3-{2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-{4-[(piridina-2-carbonil)-amino]-fenil}-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



MS (ES) m/z 587 (M+1).

Ejemplo 475

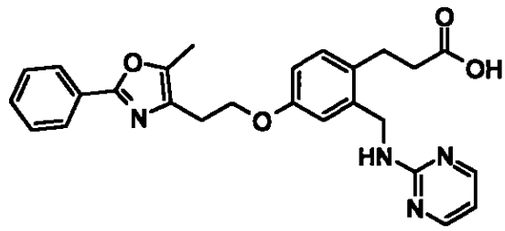
Ácido 3-[4-[2-(2-{4-[(furano-2-carbonil)-amino]-fenil}-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



MS (ES) m/z 576 (M+1).

Ejemplo 476

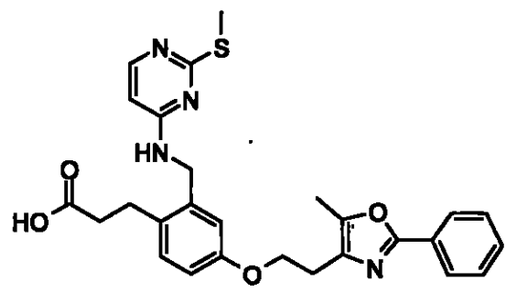
Ácido 3-[4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(pirimidin-2-ilaminometil)-fenil]-propiónico



Una solución de éster terc-butílico del ácido 3-(2-aminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-propiónico: sal del ácido acético (0,40 mmol, 0,20 g, Ejemplo 1 Etapa B) en DMF (2 ml) se trató con K_2CO_3 (1,0 mmol, 0,14 g) y 2-cloropirimidina (1,2 mmol, 0,14 g). La mezcla se calentó a 60 °C durante 18 h, se enfrió, se diluyó con agua (50 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice para dar el éster terc-butílico intermedio. Este material se convirtió en el compuesto del título (80 mg) usando el Procedimiento Convencional C. MS (ESI) m/z 459,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 477

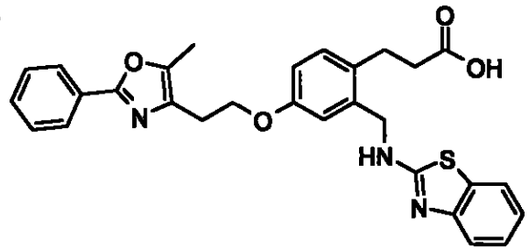
Ácido 3-(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[(2-metilsulfanil-pirimidin-4-ilamino)-metil]-fenil)-propiónico



El compuesto anterior se prepara siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 476, MS (ESI) m/z 505,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 478

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

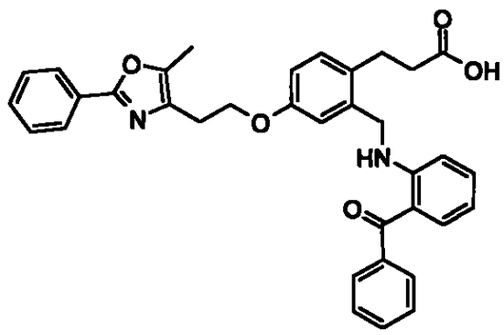


Una solución de éster terc-butílico del ácido 3-{2-aminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico: sal del ácido acético (150 mg, 0,302 mmol; Ejemplo 1 Etapa B) y 2-cloro-benzotiazol (154 mg, 0,907 mmol) en tolueno (5 ml) se trató con K_2CO_3 (42 mg). La suspension se calentó a 110°C durante 48 h y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (25-50% EtOAc/hexanos) para producir el éster *terc*-butílico intermedio (15 mg). Este material se convirtió en el compuesto del título (80 mg) usando el Procedimiento Convencional C. El intermedio se trató con TFA (0,25 ml)/CH_2Cl_2 (1,0 ml)/H_2O (0,1 ml), se agitó durante 3 h, y se concentró. El

residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml), se lavó con tampón acuoso (pH = 7), se secó (Na_2SO_4), y se concentró para producir el compuesto del título (12 mg, 8%). MS (ESI) m/z 514,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 479

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

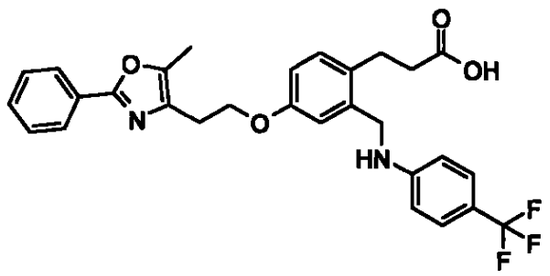


Una solución de éster terc-butílico del ácido 3-{2-aminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico:sal del ácido acético (290 mg, 0,665 mmol, Ejemplo 1, Etapa B) y 2-benzoil-ciclohexanona (161 mg, 0,797 mmol) en anisol (20 ml) se trató con una suspensión de Pd/C (60 mg) en anisol (2 ml). La mezcla se calentó a reflujo a 200°C con destilación azeotrópica de agua durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente. El catalizador se filtró y se añadió una suspensión reciente de Pd/C (60 mg) en anisol. La mezcla se calentó a 110°C durante 72 h y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró, se purificó por cromatografía en gel de sílice (25% EtOAc/hexanos) para producir una mezcla de material de partida y éster terc-butílico intermedio. La mezcla se trató con TFA (1,0 ml)/CH_2Cl_2 (1,0 ml)/H_2O (0,1 ml), se agitó durante 3 h, y se concentró. El residuo se purificó usando

cromatografía en gel de sílice (MeOH/EtOAc 1/9) para dar el compuesto del título (38 mg, 10%). MS (ESI) m/z 561,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 480

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

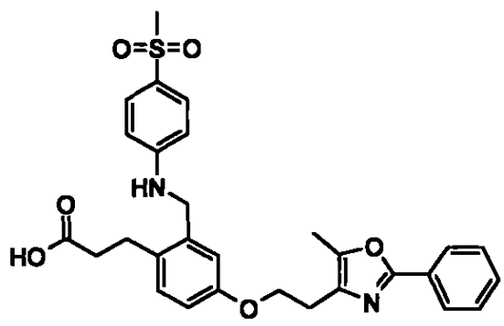


Una solución de éster terc-butílico del ácido 3-{2-aminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico (174 mg, 0,40 mmol, Ejemplo 1 y Procedimiento I) en tolueno (5,0 ml) en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de N_2 se le añadió $Pd(OAc)_2$ (15 mg), 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (10 mg), t-butóxido sódico (54 mg, 0,56 mmol) y 4-trifluorometilclorobenceno (29 mg, 0,16 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió, se inactivó con agua (1,0 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y se purificaron usando cromatografía en columna de gel de sílice (10-50% EtOAc/hexanos) para producir el éster *terc*-butílico intermedio (80 mg). Este material se convirtió en el compuesto del título (40 mg, 48%) usando el Procedimiento Convencional C. MS (ESI) m/z 525,4 $(M+H)^+$.

Los siguientes Ejemplos 481 a 484 se prepararon siguiendo un procedimeinto sustancialmente similar al descrito en el Ejemplos 478 a 480.

Ejemplo 481

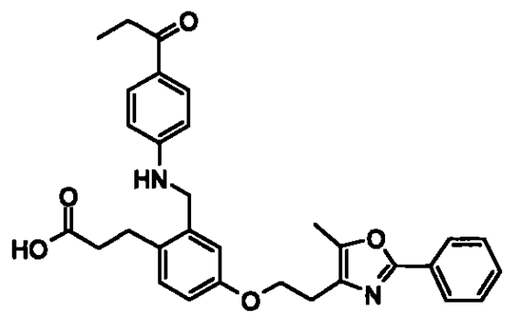
Ácido 3-{2-[(4-metanosulfonil-fenilamino)-metil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



MS (ESI) m/z 535,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 482

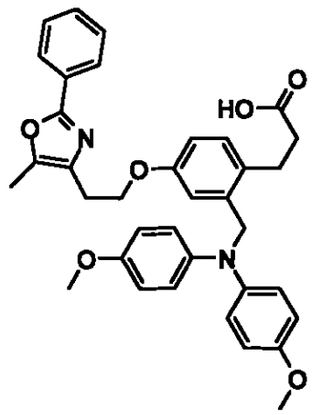
Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[(4-propionil-fenilamino)-metil]-fenil}-propiónico



MS (ESI) m/z 513,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 483

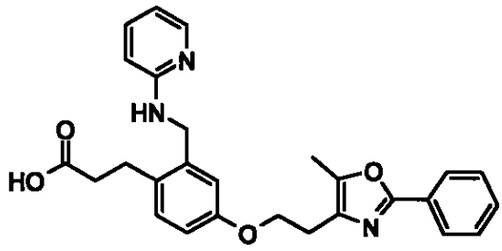
Ácido 3-{2-{[bis-(4-metoxi-fenil)-amino]-metil}-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



MS (ESI) m/z 593,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 484

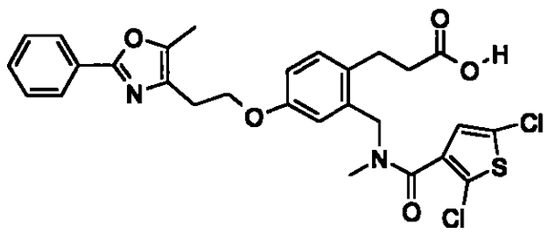
Ácido 3-[4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(piridin-2-ilaminometil)-fenil]-propiónico



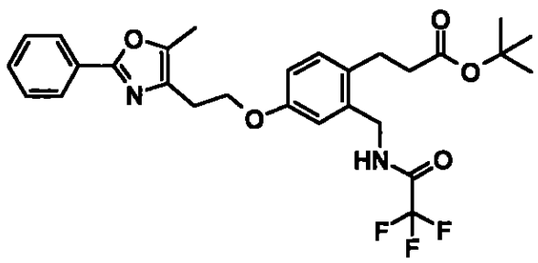
MS (ESI) m/z 458,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 485

Ácido 3-{2-{[(2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-metil-amino]-metil}-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

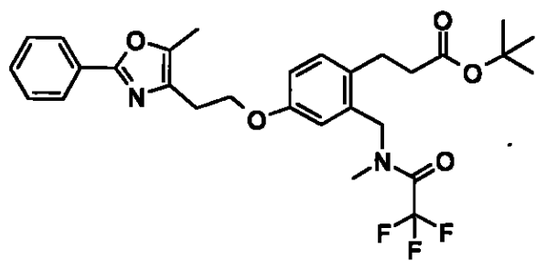


Etapa A: Éster terc-butílico del ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-metil]-fenil}-propiónico



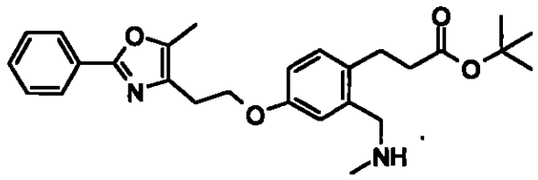
Se disolvió éster terc-butílico del ácido 3-{2-Aminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico: sal del ácido acético (894 mg, 1,80 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) y se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (15 ml). La capa orgánica se secó ($NaSO_4$), se filtró, y se concentró para dar un aceite amarillo (681 mg). La amina bruta se disolvió en CH_2Cl_2 (25 ml) y se trató con trifluoroanhídrido acético (0,66 ml, 4,7 mmol) y después con piridina (0,37 ml, 4,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y HCl 1 N, y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y después con salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar un sólido amarillo pálido (839 mg, 88%).

Etapa B: Éster terc-butílico del ácido 3-(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-{[metil-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-metil}-fenil)-propiónico



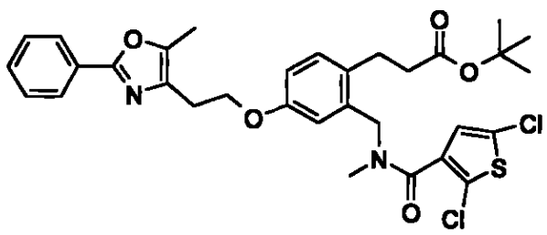
Una solución de éster terc-butílico del ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-metil]-fenil}-propiónico (151 mg, 0,28 mmol) en DMF seca (10 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató con NaH (22 mg, 0,55 mmol, dispersión en aceite al 60%). Después la mezcla de reacción se agitó durante 25 min, se le añadió yodometano (0,15 ml, 3,0 mmol), y la reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de 4 h, se añadió más yodometano (0,10 ml, 2 mmol). La mezcla se agitó durante una noche y se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de LiCl. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía radial en gel de sílice (CH_2Cl_2/EtOAc 100/0 a 95/5) para dar el compuesto del título (111 mg, 73%).

Etapa C: Éster terc-butílico del ácido 3-{2-metilaminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



Una solución de éster terc-butílico del ácido 3-(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-{[metil-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-metil}-fenil)-propiónico (111 mg, 0,20 mmol) en metanol (5 ml) y THF (5 ml) se trató con NaOH 2 N (1,0 ml, 2,0 mmol) y se calentó a 55°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró, se neutralizó con HCl 1 N y se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía radial en gel de sílice (CH_2Cl_2/metanol 95/5 a 90/10) para dar el compuesto del título (37 mg, 42%). MS (ES) m/z 451,3 [M+1].

Etapa D: Éster terc-butílico del ácido 3-{2-[[(2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-metil-amino]-metil}-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



Una solución de éster terc-butílico del ácido 3-{2-metilaminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico (37 mg, 0,083 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se trató con trietilamina (0,035 ml, 0,25 mmol) y después con cloruro de 2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonilo (0,054 ml, 0,25 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con salmuera (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar el compuesto del título (50 mg, 96%). MS (ES) m/z 629, 631 [M+1].

Etapa E: Ácido 3-{2-[[(2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-metil-amino]-metil}-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

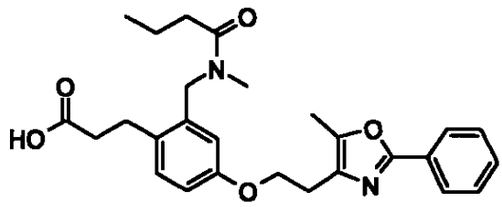
Una solución de 3-{2-[[(2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-metil-amino]-metil}-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico éster terc-butílico del ácido (50 mg, 0,079 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se trató con anisol (1,0 ml) y después con TFA (0,6 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente 2 h, y se añadió más TFA (1,0 ml). Después de 15 min, la reacción se concentró y co-evaporó con CCl_4 (3 x). El residuo se trituró con hexanos para producir una espuma (43 mg, 95%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,36 (s, 3H), 2,48 (t, 0,6H, *J* = 7,8 Hz), 2,58 (t, 1,4H, *J* = 7,8 Hz), 2,72 (t, 0,6H, *J* = 7,8 Hz), 2,84 (s, 2H), 2,90 (t, 1,4H, *J* = 7,8 Hz), 2,93 (s, 1H), 2,98 (s a, 2H), 4,17 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 4,47 (s, 0,6H), 4,71 (s, 1,4H), 6,61 (s a, 0,3H), 6,71-6,76 (m, 2H), 6,79 (s, 0,7H),

7,04 (d, 0,3H, *J* = 8,3 Hz), 7,08 (d, 0,7H, *J* = 8,3 Hz), 7,41-7,43 (m, 3H), 7,94 (s a, 2H).

Los siguientes Ejemplos 486 a 488 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 485.

Ejemplo 486

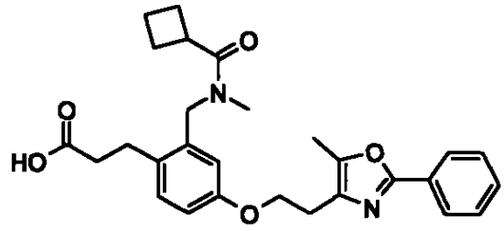
Ácido 3-{2-[(butiril-metil-amino)-metil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



MS (ES) m/z 465 (M+1).

Ejemplo 487

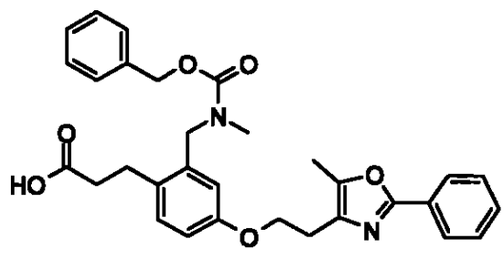
Ácido 3-{2-[(ciclobutanocarbonil-metil-amino)-metil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



MS (ES) m/z 477 (M+1).

Ejemplo 488

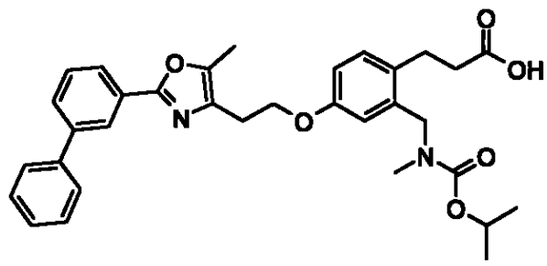
Ácido 3-{2-[(benciloxicarbonil-metil-amino)-metil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



MS (ES) m/z 529 (M+1).

Ejemplo 489

Ácido 3-{4-[2-(2-Bifenil-3-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[(isopropoxicarbonil-metil-amino)-metil]-fenil}-propiónico

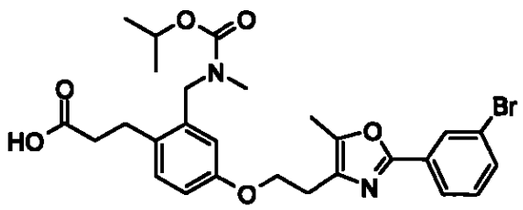


Se acoplaron éster terc-butílico del ácido 3-{4-Hidroxi-2-[(isopropoxicarbonil-metil-amino)-metil]-fenil}-propiónico (500 mg, 1,4 mmol; Preparación 22) y 2-(2-bifenil-3-il-5-metil-oxazol-4-il)etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (617 mg, 1,4 mmol; Preparación1/2) usando el Procedimiento Convencional A para dar el penúltimo éster *terc*-butílico. Este éster se convirtió en el compuesto del título usando el Procedimiento Convencional D (326 mg): MS (ESI) m/z 557 $(M+H)^+$.

Los siguientes Ejemplos 490 a 501 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 489.

Ejemplo 490

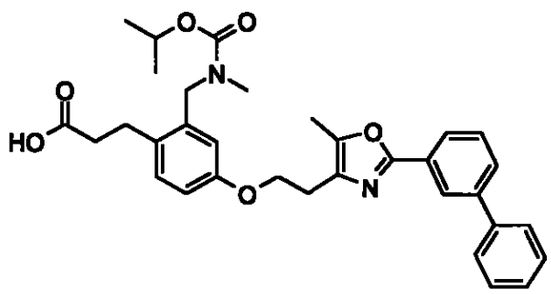
Ácido 3-{4-{2-[2-(3-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-[(isopropoxi-carbonilmetilamino)metil]fenil} propiónico



MS (ES) m/z 560 (M+1).

Ejemplo 491

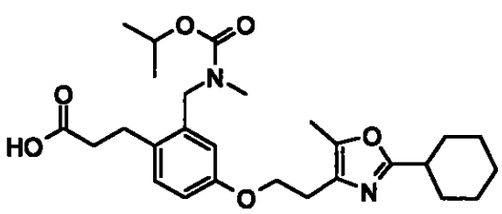
Ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-[(isopropoxi-carbonilmetilamino)metil]fenil} propiónico



MS (ES) m/z 577 (M+1).

Ejemplo 492

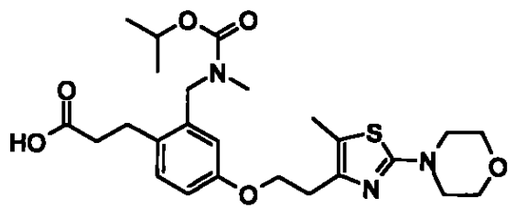
Ácido 3-{4-[2-(2-ciclohexil-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-[(isopropoxi-carbonilmetilamino)metil]fenil} propiónico



MS (ES) m/z 487 (M+1).

Ejemplo 493

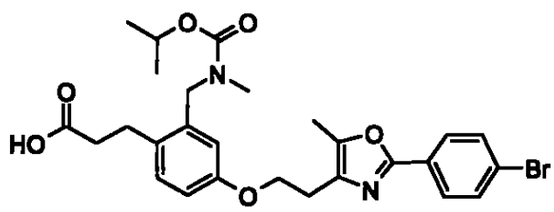
Ácido 3-{2-[(isopropoxicarbonilmetilamino)metil]-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico



MS (ES) m/z 506 (M+1).

Ejemplo 494

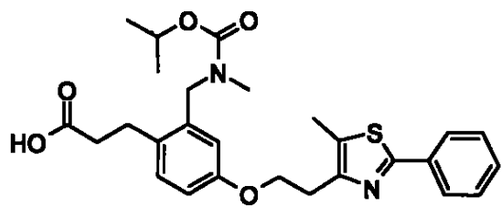
Ácido 3-{4-{2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-[(isopropoxi-carbonilmetilamino)metil]fenil} propiónico



MS (ES) m/z 560 (M+1).

Ejemplo 495

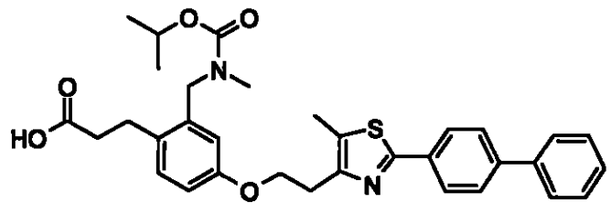
Ácido 3-{2-[(isopropoxicarbonilmetilamino)metil]-4-[2-(5-metil-2-feniltiazol4-il)etoxi]fenil} propiónico



MS (ES) m/z 497 (M+1).

Ejemplo 496

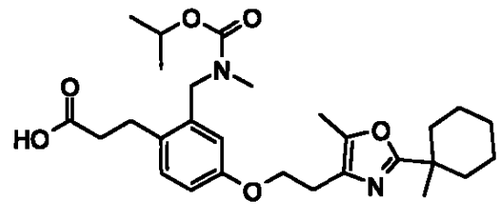
Ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiltiazol-4-il)etoxi]-2-[(isopropoxi-carbonilmetilamino)metil]fenil} propiónico



MS (ES) m/z 573 (M+1).

Ejemplo 497

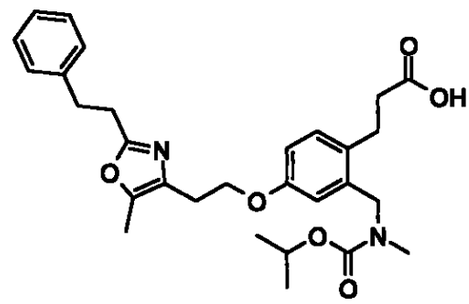
Ácido 3-(2-[(isopropoxicarbonilmetilamino)metil]-4-{2-[5-metil-2-(1-metil-ciclohexil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico



MS (ES) m/z 501 (M+1).

Ejemplo 498

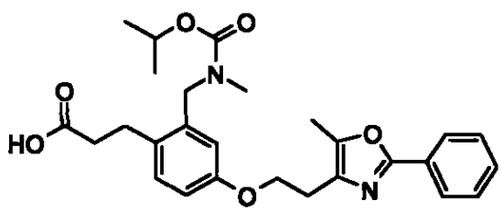
Ácido 3-{2-[(isopropoxicarbonilmetilamino)metil]-4-[2-(5-metil-2-fenetil-oxazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico



MS (ES) m/z 509 (M+1).

Ejemplo 499

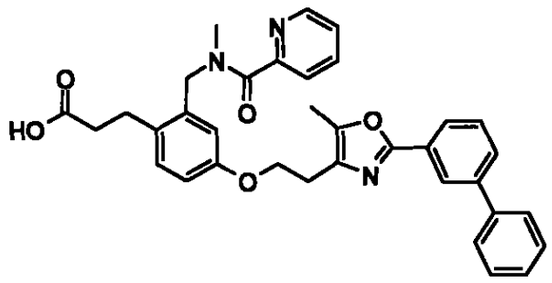
Ácido 3-{2-[(isopropoxicarbonilmetilamino)metil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico



MS (ES) m/z 481 (M+1).

Ejemplo 500

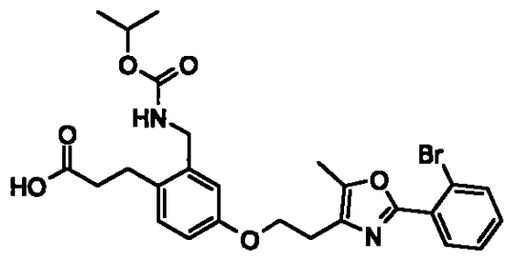
Ácido 3-(4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-{[metil(piridina-2-carbonil)amino]metil}fenil) propiónico



MS (ES) m/z 576 (M+1).

Ejemplo 501

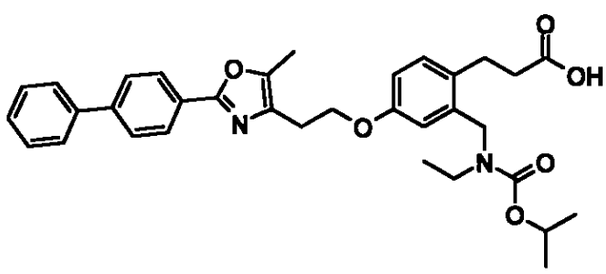
Ácido 3-[4-{2-[2-(2-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxi-carbonilaminometil)fenil] propiónico



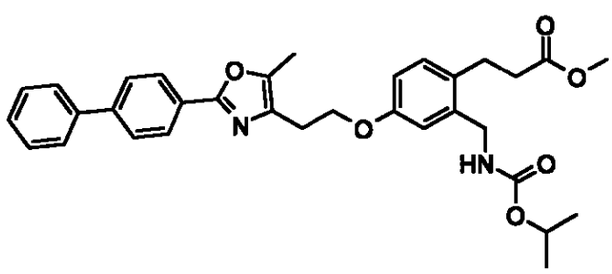
MS (ES) m/z 546 (M+1).

Ejemplo 502

Ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[(etil-isopropoxicarbonil-amino)-metil]-fenil}-propiónico



Etapa A: Éster metílico del ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



Se combinaron éster metílico del ácido 3-[4-Hidroxi-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (Preparación 17) y 2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (Preparación 1) de acuerdo con Procedimiento Convencional A para dar el compuesto del título.

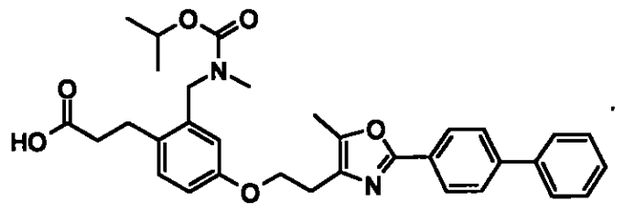
Etapa · B: Ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[(etil-isopropoxicarbonil-amino)-metil]-fenil}-propiónico

Una solución de éster metílico del ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (200 mg, 0,36 mmol) en DMF (15 ml) se trató con sodio bis(trimetilsilil)amida (132 mg, 0,719 mmol). Se le añadió yoduro de etilo (112 mg, 0,719 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera (100ml), después con agua (100 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar el penúltimo éster en forma de un sólido blanco (179 mg). El material se disolvió en EtOH (20 ml), se trató con NaOH 5 N (20 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se acidificó con HCl 1 N(10ml) y se extrajo con EtOAc (50ml). Los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para dar un sólido blanco (201mg). MS [EI+] m/z 571 $(M+H)^+$. Anal. Calculado para $C_{34}H_{38}N_2O_6$: C, 71,6; H, 6,7; N, 4,9. Encontrado: C, 70,8; H, 6,8; N, 5,0,

Los siguientes Ejemplos 503 a 504 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 502,

Ejemplo 503

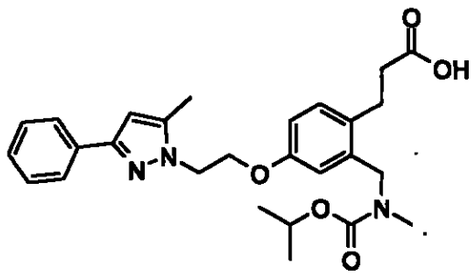
Ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[(isopropoxicarbonil-metil-amino)-metil]-fenil}-propiónico



MS [EI+] m/z 557 $(M+H)^+$. Anal. Calculado para $C_{33}H_{36}N_2O_6$: C, 71,2; H, 6,5; N, 5,0. Encontrado: C, 70,6; H, 6,6; N, 5,1,

Ejemplo 504

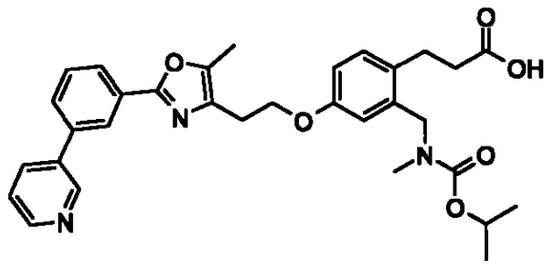
Ácido 3-{2-[(isopropoxicarbonil-metil-amino)-metil]-4-[2-(5-metil-3-fenil-pirazol-1-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



MS [EI+] m/z 480,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 505

Ácido 3-(2-[(isopropoxicarbonil-metil-amino)-metil)-4-{2-[5-metil-2-(3-piridin-3-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico



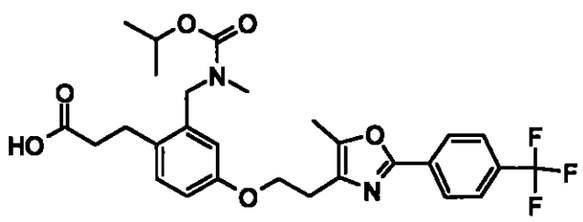
N-Metilación de carbamatos: en un vial de tapa a rosca se puso éster terc-butílico del ácido 3-(2 (isopropoxicarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-2-(3-piridin-3-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico (0,5 mmol). A 1/1 mezcla de $CHCl_3$/TFA (1,6 ml) se le añadió seguido de 37% HCHO (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se añadió trietilsilano (110 ml, 0,7 mmol). La mezcla se agitó durante otra 0,5 h y se concentró. La

mezcla del producto se purificó usando HPLC de fase inversa guiada de masas para producir el compuesto del título (85%). MS [EI+] m/z 571 $(M+H)^+$.

Los siguientes Ejemplos 506 a 509 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 505,

Ejemplo 506

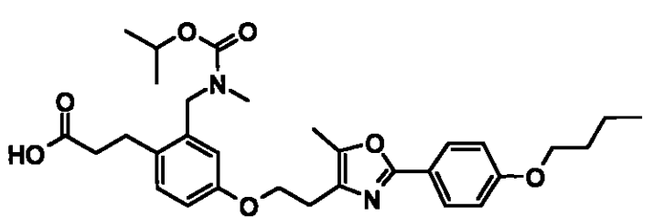
Ácido 3-(2-[(isopropoxicarbonil-metil-amino)-metil]-4-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico



MS (ES) m/z 549 $(M+H)^+$.

Ejemplo 507

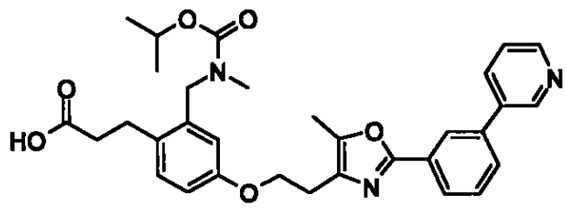
Ácido 3-{4-{2-[2-(4-butoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-[(isopropoxicarbonil-metil-amino)-metil]-fenil}-propiónico



MS (ES) m/z 553 $(M+H)^+$.

Ejemplo 508

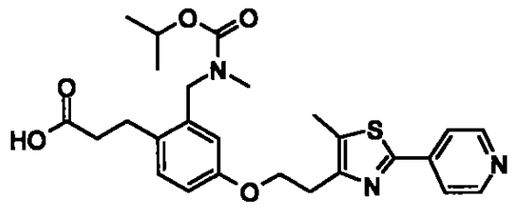
Ácido 3-(2-[(isopropoxicarbonil-metil-amino)-metil]-4-{2-[5-metil-2-(3-piridin-3-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico



MS (ES) m/z 558 $(M+H)^+$.

Ejemplo 509

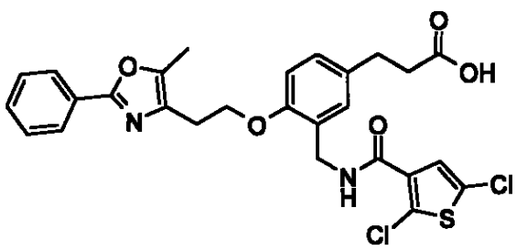
Ácido 3-{2-[(isopropoxicarbonil-metil-amino)-metil]-4-[2-(5-metil-2-piridin-4-il-tiazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



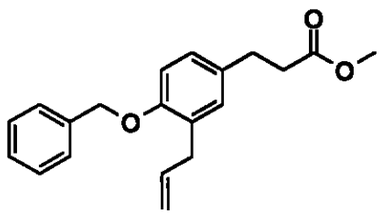
MS (ES) m/z 498 $(M+H)^+$.

Ejemplo 510

Ácido 3-{3-[[(2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-amino]-metil}-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

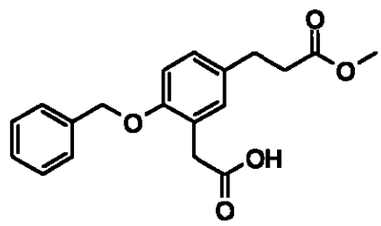


Etapa A: Éster metílico del ácido 3-(3-alil-4-benciloxi-fenil)-propiónico

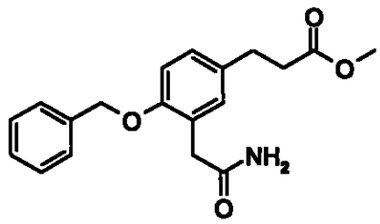


Una solución de éster metílico del ácido 3-(3-alil-4-hidroxi-fenil)-propiónico (20,5 g, 93,0 mmol; Brown GR, et al. *Bioorg. y Med. Chem. Lett.* 1997, *7*, 597) en DMF (50 ml) se trató con Cs_2CO_3 (32,6 g, 100 mmol) después con bromuro de bencilo (12,8 ml, 108 mmol) y se calentó a 55 °C durante 16 h. Cs_2CO_3 (16,3 g, 50 mmol) y se le añadió bromuro de bencilo (6,4 ml, 54 mmol). La mezcla se agitó a 55°C durante 23 h, se enfrió, y se repartió entre EtOAc (250 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (75 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/hexanos 1/1 a 100/0) para dar el compuesto del título (27,0 g, 93%).

Etapa B: Éster metílico del ácido 3-(4-benciloxi-3-carboximetil-fenil)-propiónico

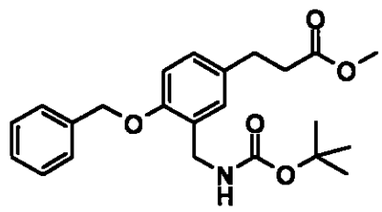


Una solución de éster metílico del ácido 3-(3-alil-4-benciloxi-fenil)-propiónico (25,0 g, 80,5 mmol) en acetona (300 ml) y agua (30 ml) se trató con 4-metil-morfolina 4-óxido (12,96 g, 95,8 mmol) después con óxido de osmio (IV) (5 trozos). El matraz se cubrió con una lámina y se agitó durante 20 h. La solución se diluyó con EtOAc (1 l) y se lavó con $Na_2S_2O_3$ 1N (2 x 150 ml) y con salmuera (125 ml). La capa orgánica se concentró para dar un aceite amarillo (28,9 g). El aceite se disolvió en THF (190 ml) y agua (125 ml), y se añadió peryodato de sodio (49,0 g, 229 mmol). Se añadieron THF (190 ml) y agua (125 ml). La suspensión blanca espesa se agitó durante 2 h y se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (1 l). La capa orgánica se lavó sucesivamente con salmuera, $Na_2S_2O_3$ 1N, y con salmuera (cada 150 ml) y se concentró hasta un aceite naranja (25,3 g). El aceite se diluyó con *terc*-butanol (400 ml) y 2-metil-2-butano (100 ml) y se enfrió en un baño de hielo. La mezcla se trató con cloruro de sodio (68 g, 0,76 mol), y se añadió una solución de NaH_2PO_4 (68 g, 0,49 mol) en agua (250 ml) durante 5 min. Después de 15 min, el baño de hielo se retiró. La mezcla se agitó durante 2 h y se repartió entre EtOAc (1 l) y agua (125 ml). La capa orgánica se lavó con $Na_2S_2O_3$ 1N (125 ml) y con salmuera (125 ml), se secó (NaSO4), y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido castaño (31,4 g, 119%). Este material se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional.



Se combinaron éster metílico del ácido 3-(4-benciloxi-3-carboximetil-fenil)-propiónico (80,5 mmol), cloruro de amonio (7,75 g, 145 mmol), EDC (27,7 g, 144 mmol), y *N*-hidroxibenzotriazol hidrato (19,6 g, 145 mmol) en un matraz y se diluyó con DMF (320 ml). Se añadió etil-diisopropil-amina (51 ml, 293 mmol). La solución se agitó durante 20 h y se repartió entre EtOAc (1,2 l) y HCl 1 N (250 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (200 ml) y con salmuera (200 ml), se secó (NaSO4), y se concentró. El producto bruto se suspendió con etil éter y se filtró para dar el compuesto del título (15,9 g, 60%).

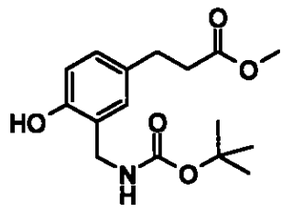
Etapa C: Ester metílico del ácido 3-[4-benciloxi-3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



Se disolvió éster metílico del ácido 3-(4-benciloxi-3-carbamoilmetil-fenil)-propiónico (15,9 g, 48,6 mmol) en CH_3CN (850 ml) y DMF (8 ml) con

calentamiento. Se añadió agua, la solución se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (31,32 g, 72,8 mmol). Después de 30 min, se añadió piridina (8,2 ml), y la solución se agitó durante 17 h. Se añadieron trietilamina (28 ml, 200 mmol) y di-terc-butilo dicarbonato (16,0 g, 73,3 mmol). La mezcla se agitó durante 2,5 h y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc (1 l) y salmuera (150 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 1N enfriado con hielo (150 ml), con una solución saturada de $NaHCO_3$ (150 ml) y con salmuera (100 ml); se secó ($NaSO_4$); y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/EtOAc 100/0 a 95/5) para dar un aceite amarillo (11,0 g, 57%).

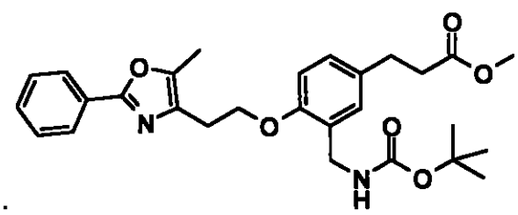
Etapa D: Éster metílico del ácido 3-[3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-4-hidroxi-fenil]-propiónico



Una solución de éster metílico del ácido 3-[4-benciloxi-3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (8,50 g, 21,3 mmol) en THF (100 ml) se trató con Pd-sobre-carbono al 5% (1,1 g) y agitando en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se filtró a

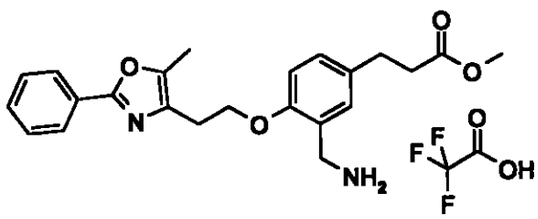
través de Celite y se concentró en forma de un sólido amarillo pálido (5,63 g, 85%).

Etapa E: Éster metílico del ácido 3-{3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



Se suspendieron éster metílico del ácido 3-[3-(terc-Butoxicarbonilamino-metil)-4-hidroxi-fenil]-propiónico (5,50 g, 17,8 mmol), 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (7,93 g, 22,2 mmol) y Cs_2CO_3 (7,23 g, 22,2 mmol) en DMF (40 ml) y se agitaron a 55°C durante 18 h. Adicionalmente se añadieron 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (3,00 g, 8,39 mmol) y Cs_2CO_3 (2,73 g, 8,39 mmol) y se continuaron agitando durante 22 h. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre EtOAc (125 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó ($NaSO_4$), y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/EtOAc 97/3 a 80/20) para dar un producto puro (3,33 g, 38%) y un producto ligeramente impuro (7,08g).

Etapa F: Éster metílico del ácido 3-{3-aminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico: Sal del ácido trifluoroacético



Una solución de éster metílico del ácido 3-{3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico (3,33 g, 6,73 mmol) en CH_2Cl_2 (24 ml) se trató a temperatura ambiente con TFA (10 ml) y se agitó durante 3 h. La solución se concentró y co-evaporó con CCl_4 (3x) para producir el compuesto del título en forma de una espuma (4,13 g, cuantitativo)

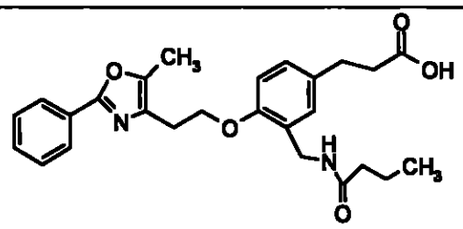
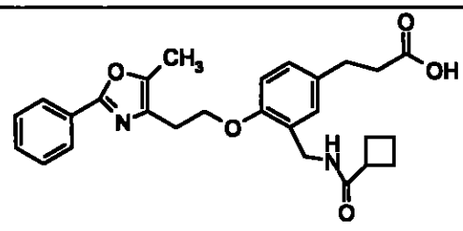
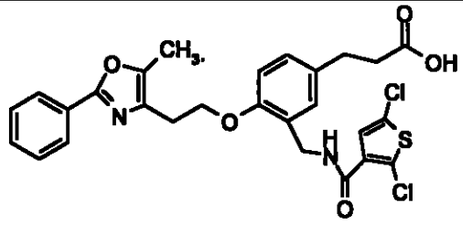
Etapa G: Ácido 3-{3-[[(2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-amino]-metil}-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

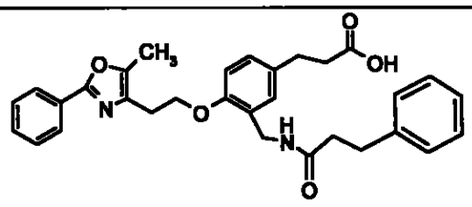
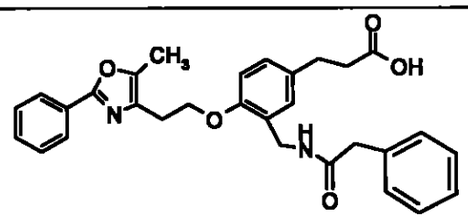
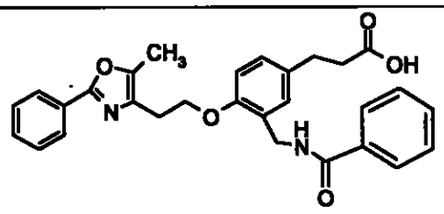
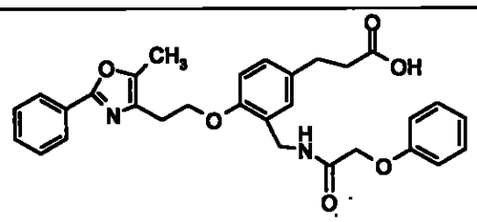
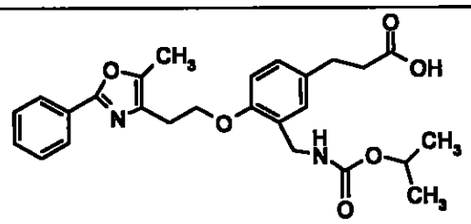
Procedimiento general de síntesis: Se disolvió éster metílico del ácido 3-{3-aminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico: sal del ácido trifluoroacético (565 mg, 1,1 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) y se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (15 ml). La capa orgánica se secó ($NaSO_4$), se filtró, y se concentró a éster metílico del ácido 3-{3-aminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico (368 mg, 0,93 mmol, 84%). Una porción de esta base libre (26 mg, 0,071 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) se trató con trietilamina (0,075 ml, 0,54 mmol) después con cloruro de 2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonilo (0,049 ml, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se añadió dimetiletilenodiamina (0,15 ml, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se pasó a través de una columna SCX (1g, equilibrado con 2 ml MeOH después 2 ml MeOH/CH_2Cl_2 1/1). El producto de metil éster-amida se eluyó con MeOH/CH_2Cl_2 (1:1, 10 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en THF (2 ml) y MeOH (2 ml) y se trató con NaOH 5 N (1 ml). La solución se calentó a 55°C durante 2,5 h, se enfrió, y se acidificó con HCl 5 N (1,5 ml). La mezcla se transfirió a un cartucho ChemElute y se eluyó con CH_2Cl_2. El disolvente se retiró en una atmósfera de N_2. El producto bruto

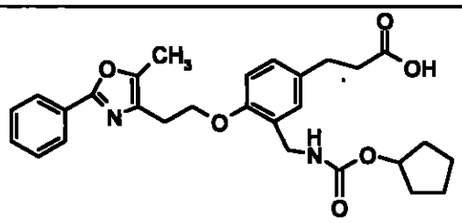
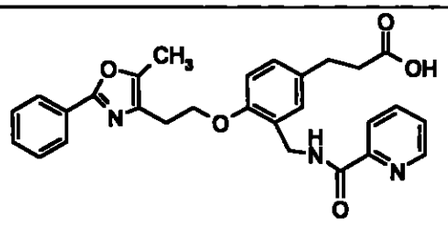
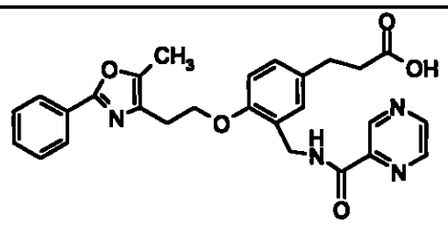
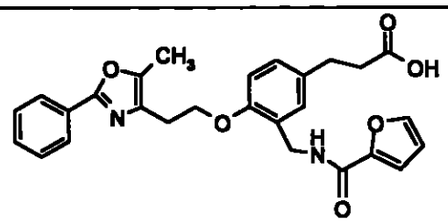
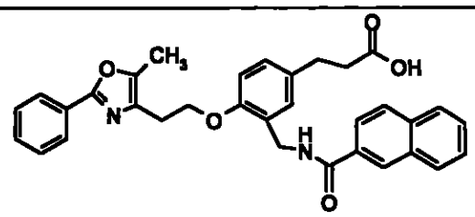
se secó al vacío y se purificó por HPLC de masa dirigida para dar el compuesto del título en forma de una espuma (9,9 mg, 26%). MS (ESI) m/z 559,1 $(M+H)^+$.

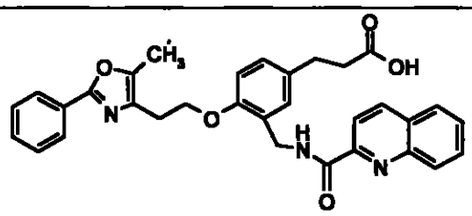
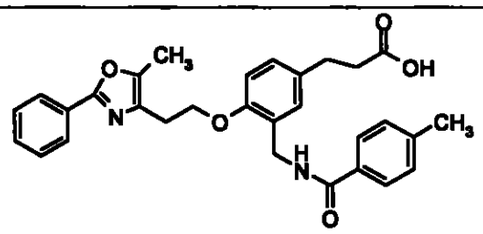
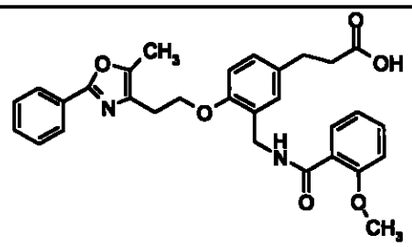
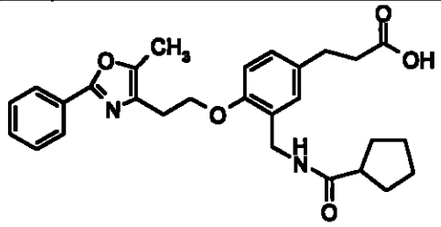
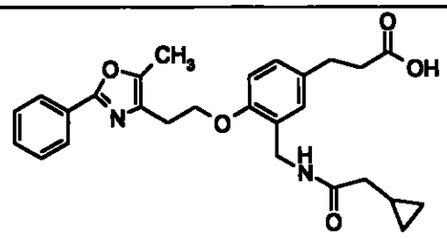
Ejemplos 511-543

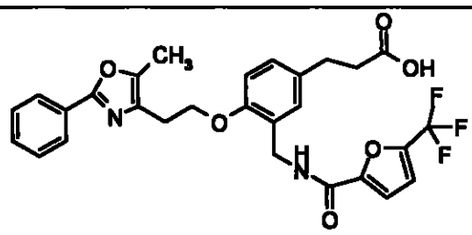
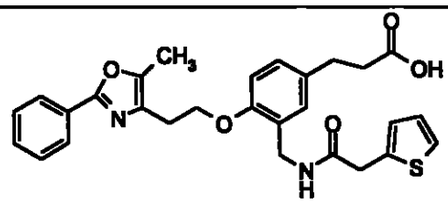
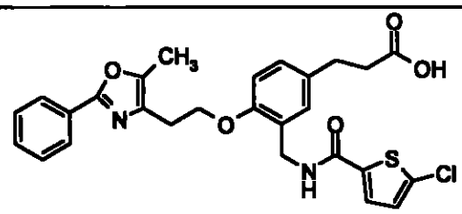
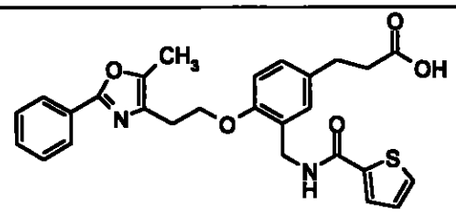
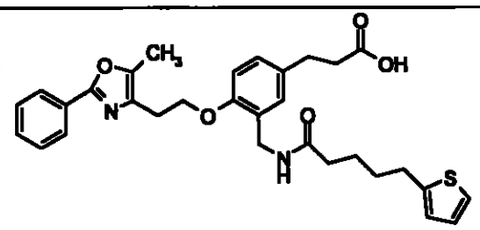
Ejemplos 511 a 543 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 510.

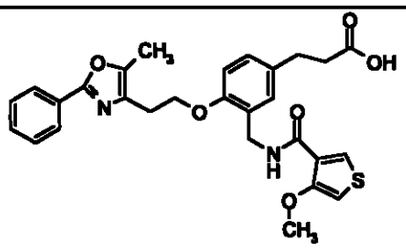
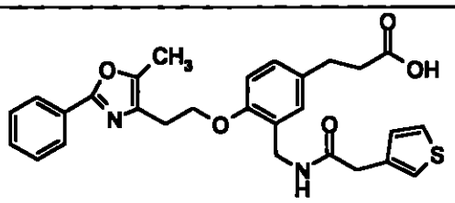
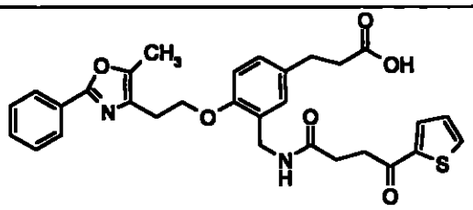
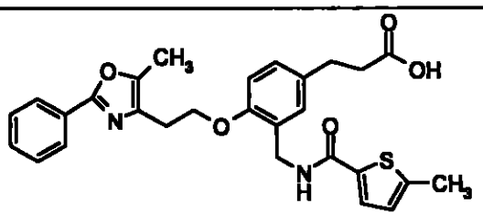
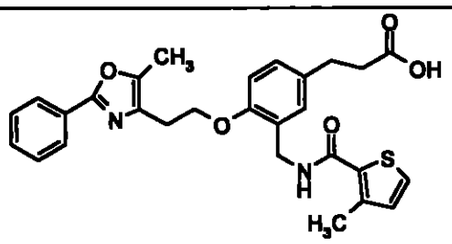
No.	Compuestos	MS (ES+)
511		541,3
512		463,3
513		559,1

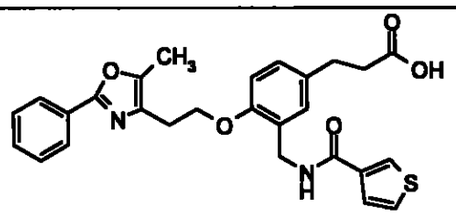
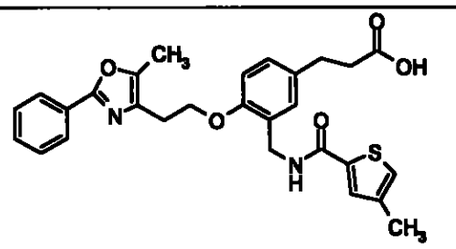
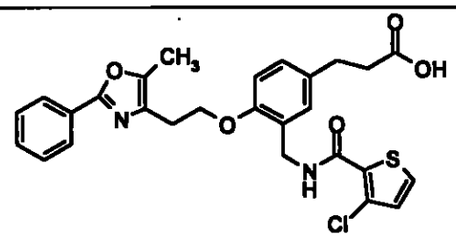
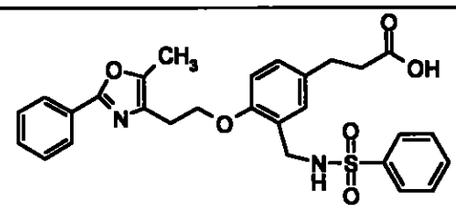
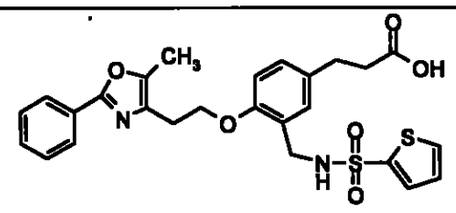
No.	Compuestos	MS (ES+)
514		513,3
515		499,3
516		485,3
517		515,3
518		481,3

No.	Compuestos	MS (ES+)
519		493,3
520		486,2
521		487,2
522		475,2
523		535,2

No.	Compuestos	MS (ES+)
524		536,2
525		499,2
526		515,2
527		477,3
528		463,3

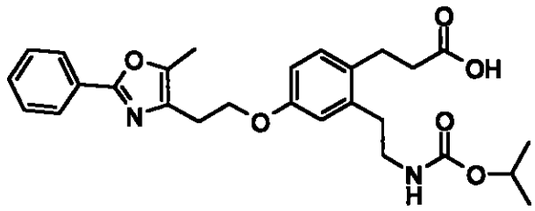
No.	Compuestos	MS (ES+)
529		543,2
530		505,3
531		525,2
532		491,2
533		547,3

No.	Compuestos	MS (ES+)
534		521,3
535		505,3
536		547,3
537		505,3
538		505,3

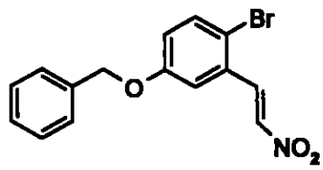
No.	Compuestos	MS (ES+)
539		491,3
540		505,3
541		525,2
542		521,2
543		527,1

Ejemplo 544

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



Etapa A: 5-Benciloxi-2-bromo-(2-nitrovinil)benceno



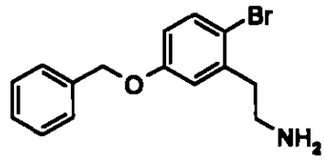
Una solución de 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehído (5,99 g, 29,8 mmol, Preparación 13 Etapa A) en DMF (50 ml) se trató con bromuro de bencilo (7,65 g, 44,7 mmol) y Cs_2CO_3 (15,1 g, 44,7 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 60 min y se inactivó con agua (200 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), se secó (Na_2SO_4), y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 9/1) para producir 5-benciloxi-2-bromo-benzaldehído en forma de un sólido blanco con un rendimiento cuantitativo.

Una solución de nitrometano (2,02 ml, 37,3 mmol) en etanol (10 ml) se trató con NaOH 10N (3,0 ml) a temperatura ambiente. Se precipitó inmediatamente un sólido blanco, y se añadió una solución de 5-benciloxi-2-bromo-benzaldehído (8,67 g, 29,8 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h y se inactivó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml), se secó (Na_2SO_4), y se concentró para dar un

residuo, que después se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 8/2) para producir 1-(5-benciloxi-2-bromo-fenil)-2-nitro-etanol en forma de un aceite amarillo.

Este intermedio se disolvió en CH_2Cl_2 (150 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,55 ml, 60,0 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió trietilamina (8,41 ml), y la mezcla se agitó durante 60 min. La reacción se interrumpió con agua (200 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (150 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 8/2) para producir el compuesto del título (8,60 g, 86%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5,04 (s, 2 H), 6,93 (dd, 1H, *J* = 2,7 Hz, 9,0 Hz), 7,11 (d, 1H, *J* = 3,2 Hz), 7,34-7,37 (m, 5H), 7,48 (d, 1H, *J* = 13,7 Hz), 7,51 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 8,28 (d, 1H, *J* = 13,7 Hz).

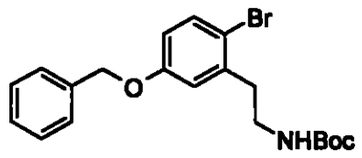
Etapa B: 2-(5-Benciloxi-2-bromo-fenil)-etilamina



A una solución de 5-benciloxi-2-bromo-(2-nitrovinil)benceno (8,60 g, 25,6 mmol) en THF (100 ml) a -78°C se le añadió LAH (4,1 g, 102 mmol) por porciones durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla se inactivó cuidadosamente con agua (4 ml), NaOH 2 N (4 ml), y agua (12 ml) sucesivamente. La suspensión se filtró y se precipitó, se lavó con CH_2Cl_2 (3 x 150 ml), se secó (Na_2SO_4), y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc, después CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 10/1/0,01) para producir el compuesto del título en forma de un aceite (3,36 g,

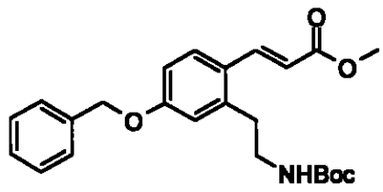
43%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,84 (t, 2H, *J* = 6,7 Hz), 2,96 (t, 2H, *J* = 6,7 Hz), 5,03 (s, 2 H), 6,71 (dd, 1H, *J* = 2,7 Hz, 8,6 Hz), 6,86 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,33-7,43 (m, 6H).

Etapa C: Éster terc-butílico del ácido 2-(5-benciloxi-2-bromo-fenil)-etil]-carbámico



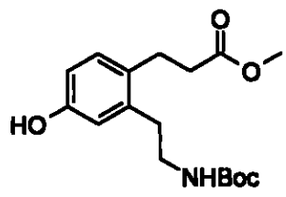
Una solución de 2-(5-benciloxi-2-bromo-fenil)-etilamina (3,36 g, 10,97 mmol) en CH_2Cl_2 (50ml) a 0°C se trató con Et_3N (3,08 ml, 21,9 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,87 g, 13,2 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h, mientras se dejaba calentar gradualmente a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos, 65:35) para producir el compuesto del título en forma de un aceite (4,45 g, 100%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,44 (s, 9H), 2,90 (t, 2H, *J* = 6,7 Hz), 3,39 (dt, 2H, *J* = 6,3 Hz, 6,7 Hz), 5,02 (s, 2 H), 6,72 (dd, 1H, *J* = 3,1 Hz, 8,6 Hz), 6,87 (s a, 1H), 7,33-7,43 (m, 6H).

Etapa D: Éster metílico del ácido 3-[4-benciloxi-2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-fenil]-acrílico



Una solución de éster terc-butílico del ácido 2-(5-benciloxi-2-bromo-fenil)-etil]-carbámico (4,40 g, 10,8 mmol) en propionitrilo (100 ml) se desgasificó (vacío/ purga con Ar, 3x). Se añadieron tri-*orto*-tolilfosfina (0,660 g, 2,17 mmol), acrilato de metilo (2,93 ml, 32,5 mmol), y diisopropiletil amina (3,76 ml, 21,6 mmol). La mezcla se desgasificó (vacío/ purga con Ar, 3x). Se añadió $Pd(OAc)_2$ (242 mg, 1,08 mmol), y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo. La mezcla se agitó a 95 °C durante 18 h y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos, 7/3) para producir el compuesto del título (4,15 g, 93%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) (isómero principal): δ 1,43 (s, 9H), 2,94 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz), 3,33 (dt, 2H, *J* = 6,3 Hz, 6,8 Hz), 3,79 (s, 3 H), 5,08 (s, 2 H), 6,28 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz), 6,84 (s a, 1 H), 6,86 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,34-7,43 (m, 5 H), 7,55 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,91 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz).

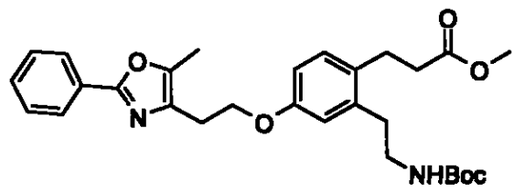
Etapa E: Éster metílico del ácido 3-[2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-4-hidroxi-fenil]-propiónico



A una solución de éster metílico del ácido 3-[4-benciloxi-2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-fenil]-acrílico (4,15 g, 10,1 mmol) en THF (100 ml) y MeOH (10 ml) se le añadió Pd-C al 5% (200 mg) en THF (10 ml). La suspensión resultante se trató con hidrógeno en una presión de globo durante 18 h. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos, 6/4) para producir el compuesto del título (1,20 g, 34%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ

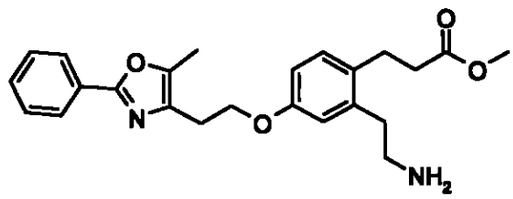
1,44 (s, 9H), 2,57 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz), 2,77 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz), 2,88 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz), 3,33 (s a, 2H), 3,68 (s, 3 H), 6,65 (s a, 1 H), 6,67 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,02 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz). MS (ES^+) m/z 324,1 $[M+H]^+$.

Etapa F: Éster metílico del ácido 3-{2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



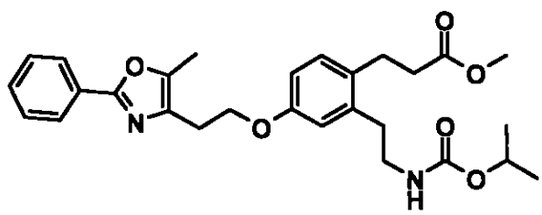
A una solución de éster metílico del ácido 3-[2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-4-hidroxi-fenil]-propiónico (0,807 g, 2,50 mmol) y 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (1,34 g, 3,74 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (1,22 g, 3,74 mmol). La suspension se agitó a 65°C durante 48 h, se inactivó con H_2O (200 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 9/1 a 8/2 a 6/4) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,90 g, 71%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ1,42 (s, 9H), 2,37 (s, 3H), 2,54 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz), 2,77 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz), 2,88 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz), 2,96 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz), 3,33 (~dt, 2H, *J* = 6,8 Hz), 3,65 (s, 3 H), 4,20 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz), 6,70 (s a, 1 H), 6,72 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,05 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,39-7,44 (m, 3H), 7,95-7,98 (m, 2H). MS (ES^+) m/z $[M+H]^+$.

Etapa G: Éster metílico del ácido 3-{2-(2-Amino-etil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



Una solución de éster metílico del ácido 3-{2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico (0,90 g, 1,77 mmol) en CH_2Cl_2 (10ml) a 0°C se trató con TFA (5,0 ml) y agua (0,2 ml). La solución resultante se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla se concentró. El residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (30ml) y NaOH 5 N (2 ml), y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (K_2CO_3) y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (CH_2Cl_2 /MeOH/NH_4OH, 8/2/0,05) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,42 g, 58%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): d2,34 (s, 3H), 2,52 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz), 2,81 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz), 2,91 (t, 4H, *J* = 6,4 Hz), 3,06 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz), 3,60 (s, 3 H), 4,20 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz), 6,68 (s a, 1 H), 6,71 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,01 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,37-7,39 (m, 3H), 7,89-7,92 (m, 2H).

Etapa H: Ácido 3-{2-(2-isopropoxicarbonilamino-etil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



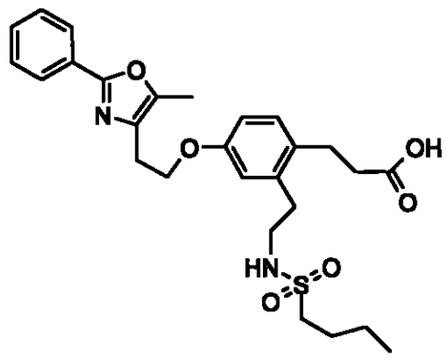
Una solución de éster metílico del ácido 3-{2-(2-amino-etil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico (26 mg, 0,064 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) a 0 °C se trató con TEA (0,2 ml) y cloroformiato de isopropilo (0,13 ml, 1,0 M en éter). La mezcla resultante se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 7/3) para producir el isopropilo carbamato en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): d1,19 (d, 6H, *J* = 5,9 Hz), 2,42 (s, 3H), 2,54 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz), 2,79 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz), 2,89 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz), 3,05 (s a, 2H), 3,38 (s a, 2H), 3,60 (s, 3 H), 4,26 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz), 4,68 (s a, 1H), 4,89 (q, 1H, *J* = 6,4 Hz), 6,70 (s a, 1 H), 6,71 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,05 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,47 (m, 3H), 8,10 (m, 2H).

Este compuesto se disolvió en THF (1,0 ml) y MeOH (0,5 ml). La solución se trató con NaOH 2 N (0,32 ml) y se calentó a 60 °C durante 60 min. La mezcla de reacción se concentró, se neutralizó con 2N HCl (0,40 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 9/1, después EtOAc/MeOH 95/5) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (12 mg, 32% en dos etapas). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): d1,17 (d, 6H, *J* = 5,9 Hz), 2,36 (s, 3H), 2,52 (s a, 2H), 2,79 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz), 2,89 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz), 2,93 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz), 3,31 (s a, 2H), 4,16 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz), 4,68 (s a, 1H), 4,89 (q, 1H, *J* = 6,4 Hz), 6,67 (s a, 1 H), 6,71 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,05 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,47 (m, 3H), 8,10 (m, 2H). MS [ES] m/z 481,4 (M+1).

Los siguientes Ejemplos 545 a 552 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 544.

Ejemplo 545

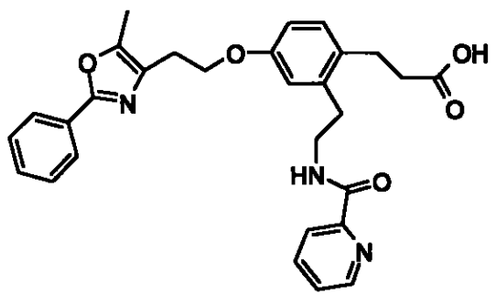
Ácido 3-{2-[2-(butano-1-sulfonilamino)-etil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



MS [ES] m/z 515,3 (M+1).

Ejemplo 546

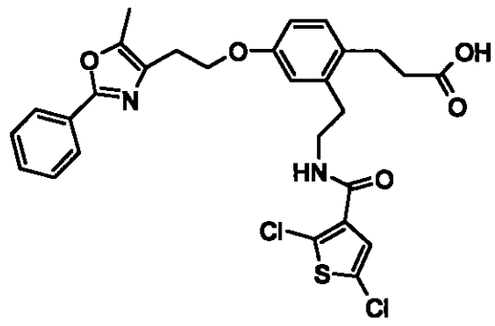
Ácido 3-(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-{2-[(piridina-2-carbonil)-amino]-etil}-fenil)-propiónico



MS [ES] m/z 500,3 (M+1).

Ejemplo 547

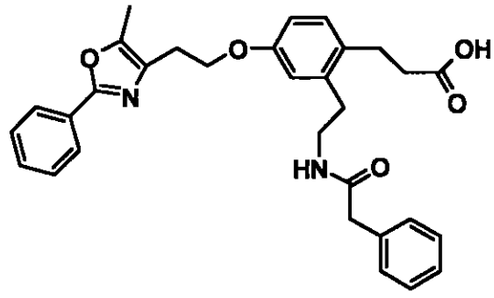
Ácido 3-{2-{2-[(2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-amino]-etil}-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



MS [ES-] m/z 573,0(M-1).

Ejemplo 548

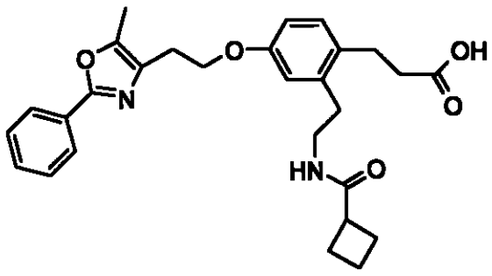
Ácido 3-[4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(2-fenilacetilamino-etil)-fenil]-propiónico



MS [ES] m/z 513,2 (M+1).

Ejemplo 549

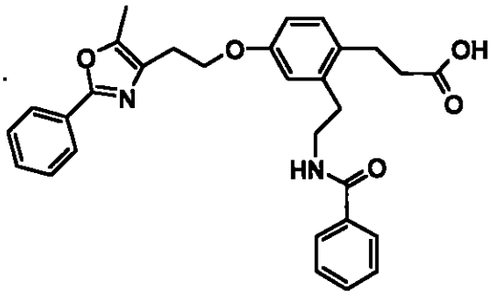
Ácido 3-{2-[2-(ciclobutanocarbonil-amino)-etil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



MS [ES] m/z 477,1 (M+1).

Ejemplo 550

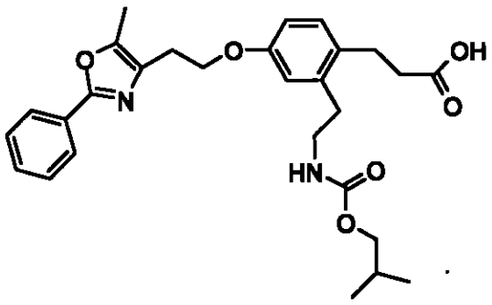
Ácido 3-{2-(2-benzoilamino-etil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



MS [ES] m/z 499,3 (M+1).

Ejemplo 551

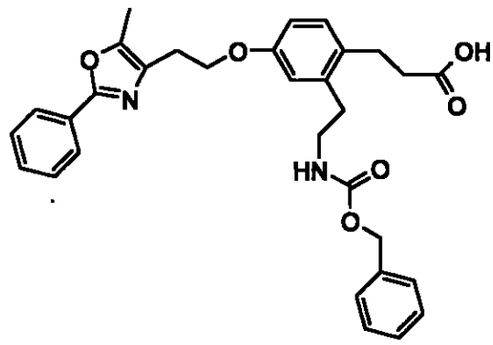
Ácido 3-{2-(2-isobutoxicarbonilamino-etil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



MS [ES] m/z 495,3 (M+1).

Ejemplo 552

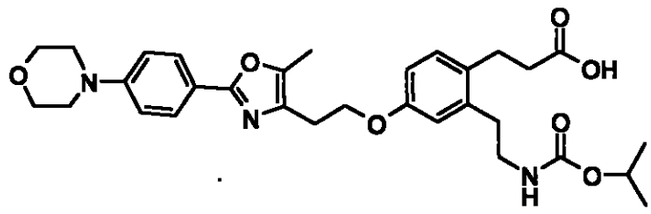
Ácido 3-{2-(2-benciloxicarbonilamino-etil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



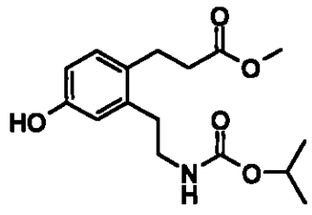
MS [ES] m/z 529,0 (M+1).

Ejemplo 553

Ácido 3-(2-(2-isopropoxicarbonilamino-etil)-4-{2-[5-metil-2-(4-morfolin-4-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico



Etapa A: Éster metílico del ácido 3-[4-Hidroxi-2-(2-isopropoxicarbonilamino-etil)-fenil]-propiónico



Una solución de éster metílico del ácido 3-[2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-4-hidroxi-fenil]-propiónico (282 mg, 0,876 mmol; Ejemplo 544, Etapa E) en CH_2Cl_2 (10 ml) a temperatura ambiente se trató con TFA (5,0 ml), se agitó durante 60 min, y se concentró. El residuo en CH_2Cl_2 (10 ml) se trató con trietilamina (2,0 ml) y cloroformiato de iso-propilo (0,97 ml, 1,0 M en tolueno). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró. El material bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (50% EtOAc/hexanos) para producir el compuesto del título (180 mg, 67%).

Etapa B: Ácido 3-(2-(2-Isopropoxicarbonilamino-etil)-4-{2-[5-metil-2-(4-morfolin-4-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico

Una solución de 2-[5-metil-2-(4-morfolin-4-il-fenil)-oxazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (44 mg, 0,10 mmol; Preparación 5) y éster metílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(2-isopropoxicarbonilamino-etil)-fenil]-propiónico (31 mg, 0,10 mmol) en DMF (1,0 ml) se trató con K_2CO_3 (30 mg). La suspensión resultante se agitó a 65 °C durante 16 h y se diluyó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentró, y se purificó usando cromatografía en gel de sílice (50% EtOAc/hexanos para producir éster metílico del ácido 3-(2-(2-isopropoxicarbonilamino-etil)-4-{2-[5-metil-2-(4-morfolin-4-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico.

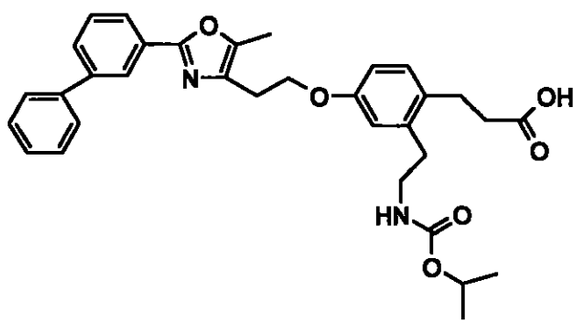
Este éster intermedio se disolvió en THF (0,6 ml) y MeOH (0,4 ml) y se trató con LiOH 2 M acuoso (1,0 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, se neutralizó con HCl (1,0 ml, 2,0 M), y se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron, y se purificaron usando cromatografía

en columna de gel de sílice (hexanos/EtOAc/HOAc, 5/5/0,02) para producir el compuesto del título (10 mg, 18%). MS (ES+) m/z 566,2 $(M+H)^+$.

Los siguientes Ejemplos 554 a 560 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 553.

Ejemplo 554

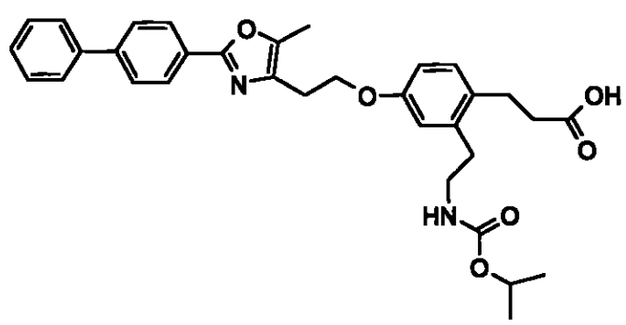
Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(2-isopropoxicarbonil-amino-etil)-fenil]-propiónico



MS [ES] m/z 557,5 (M+1).

Ejemplo 555

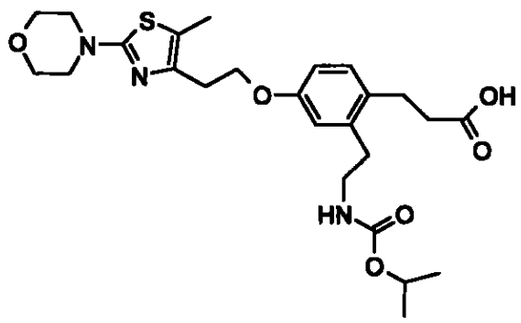
Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(2-isopropoxicarbonil-amino-etil)-fenil]-propiónico



MS [ES] m/z 557,2 (M+1).

Ejemplo 556

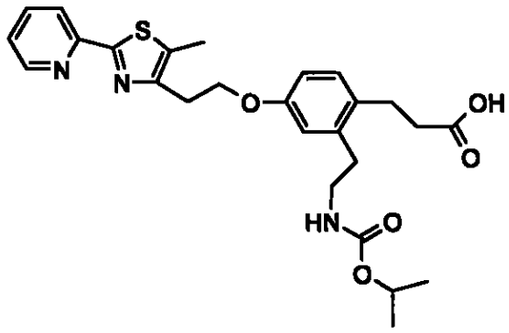
Ácido 3-{2-(2-isopropoxicarbonil-amino-etil)-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-il-tiazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



MS [ES] m/z 506,2 (M+1).

Ejemplo 557

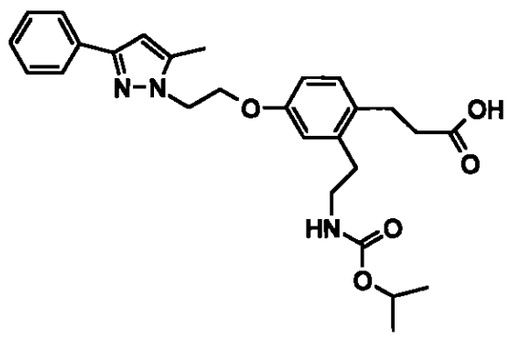
Ácido 3-{2-(2-isopropoxicarbonilamino-etil)-4-[2-(5-metil-2-piridin-2-il-tiazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



MS [ES] m/z 498,3 (M+1).

Ejemplo 558

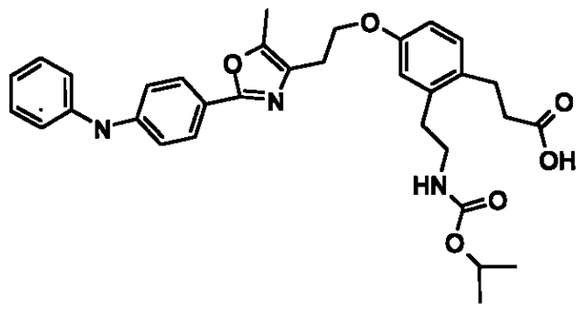
Ácido 3-{2-(2-isopropoxicarbonilamino-etil)-4-[2-(5-metil-3-fenil-pirazol-1-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



MS [ES] m/z 480,3 (M+1).

Ejemplo 559

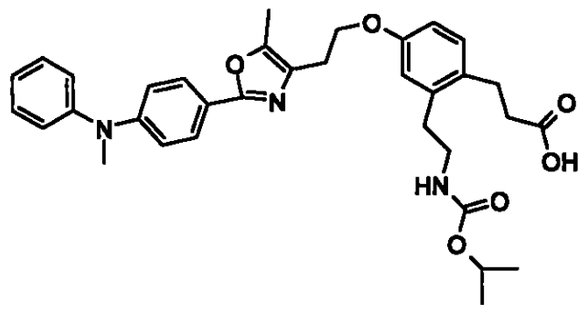
Ácido 3-(2-(2-isopropoxicarbonilamino-etil)-4-{2-[5-metil-2-(4-fenilamino-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico



MS [ES] m/z 572,2 (M+1).

Ejemplo 560

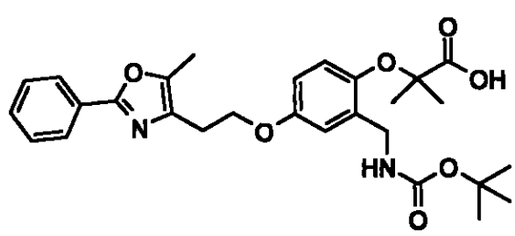
Ácido 3-[2-(2-isopropoxicarbonilamino-etil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(metil-fenil-amino)-fenil]-oxazol-4-il}-etoxi)-fenil]-propiónico



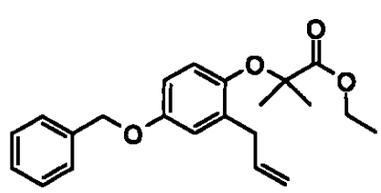
MS [ES] m/z 586,2 (M+1).

Ejemplo 561

Ácido 2-{2-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenoxi}-2-metil-propiónico



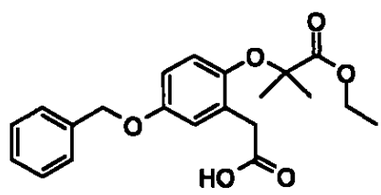
Etapa A: Etil éster del ácido 2-(2-alil-4-benciloxi-fenoxi)-2-metil-propiónico



Se enfrió 2-alil-4-benciloxi-fenol (WO 9728137 A1 19970807, Adams et al.) (6,04 g, 25,1 mmol) en DMF seca (75 ml) en un baño de hielo y se trató con NaH (1,78 g, 44,5 mmol, dispersión en aceite al 60%). Después de 30 min, la mezcla de reacción se trató durante 5 min con bromoisobutirato de etilo (7,4 ml, 50 mmol). El baño frío se retiró después de 5 min. La reacción se agitó 20 min y se puso un baño de aceite (T=85°C). Después de 18 h, la mezcla se enfrió y

se repartió entre salmuera (75 ml) y éter (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4), y se concentró hasta un aceite pardo (12g). El producto bruto se purificó por cromatografía rápida usando hexanos:acetato de etilo (100:0 a 5:1) para dar el producto deseado (8,47 g, 95%).

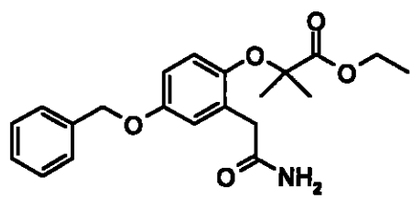
Etapa B: Etil éster del ácido 2-(4-benciloxi-2-carboximetil-fenoxi)-2-metil-propiónico



Una solución de etil éster del ácido 2-(2-alil-4-benciloxi-fenoxi)-2-metil-propiónico (8,07 g, 22,8 mmol) en acetona (85 ml) y agua (8,5 ml) se trató con 4-metil-morfolina 4-óxido (3,68 g, 27,2 mmol) después óxido de osmio (IV) (2 trozos). El matraz se cubrió con una lámina y se agitó 5 h. La solución se diluyó con EtOAc (600 ml) y se lavó con 1N $Na_2S_2O_3$ (2 x 75 ml) y salmuera (75 ml). La capa orgánica se concentró para dar un aceite (8,74 g). El aceite se disolvió en THF (54 ml) y agua (36 ml), y se añadió peryodato de sodio (15,4 g, 72,0 mmol). Se añadió THF (54 ml) y agua (36 ml). La suspensión blanca espesa se agitó durante 3 h y se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (500 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con salmuera, 1N $Na_2S_2O_3$, y salmuera (75 ml cada) y se concentró hasta un aceite naranja (7,65 g). El aceite se diluyó con *terc*-butanol (180 ml) y 2-metil-2-butano (60 ml) y se enfrió en un baño de hielo. La mezcla se trató con cloruro de sodio (19 g, 0,21 mol), y se añadió una solución de NaH_2PO_4 (19 g, 0,14 mol) en agua (120 ml) durante 5 min. Después de 15 min, el baño de hielo se retiró. La mezcla se agitó

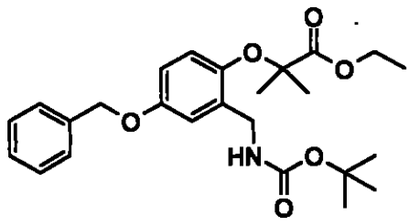
durante 2 h y se repartió entre EtOAc (500 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con $Na_2S_2O_3$ 1N (75 ml) y salmuera (75 ml), se secó (NaSO4), y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (6,52 g, 77%). Este material se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional.

Etapa C: Etil éster del ácido 2-(4-benciloxi-2-carbamoilmetil-fenoxi)-2-metil-propiónico



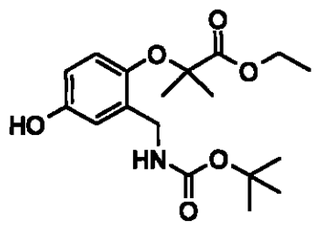
Se combinaron etil éster del ácido 2-(4-benciloxi-2-carboximetil-fenoxi)-2-metil-propiónico (500 mg, 1,34 mmol), cloruro de amonio (108 mg, 2,02 mmol), EDC (3,86 mg, 2,01 mmol), e hidrato de *N*-hidroxibenzotriazol (272 mg, 2,01 mmol) en un matraz y se diluyeron con DMF (5 ml). Se añadió etil diisopropil amina (0,70 ml, 4,0 mmol). La solución se agitó durante 18 h y se repartió entre EtOAc (25 ml) y HCl 1 N (10 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) después con salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4), y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía radial (hexanos/EtOAc 1/2 a 1/4) para dar el compuesto del título (430 mg, 86%).

Etapa D: Etil éster del ácido 2-[4-Benciloxi-2-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-fenoxi]-2-metil-propiónico



Se disolvió etil éster del ácido 2-(4-benciloxi-2-carbamoilmetil-fenoxi)-2-metil-propiónico (430 mg, 1,16 mmol) en CH_3CN (4,5 ml) y agua (4,5 ml), y se añadió [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (745 mg, 1,73 mmol). Después de 10 min, se añadió piridina (0,19 ml, 2,3 mmol), y la solución se agitó durante 17 h. Se añadió trietilamina (0,60 ml, 4,3 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (506 mg, 2,32 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h y se concentró. El residuo se repartió entre éter (50 ml) y salmuera (15 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 1 N enfriado con hielo, con una solución saturada de $NaHCO_3$, y salmuera (15 ml cada); se secó ($NaSO_4$); y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos/EtOAc 4/1 a 3/2) para dar un aceite amarillo (345 g, 67%).

Etapa E: Etil éster del ácido 2-[2-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-4-hidroxi-fenoxi]-2-metil-propiónico



Una solución de etil éster del ácido 2-[4-benciloxi-2-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-fenoxi]-2-metil-propiónico (0,38 g, 0,86 mmol) en

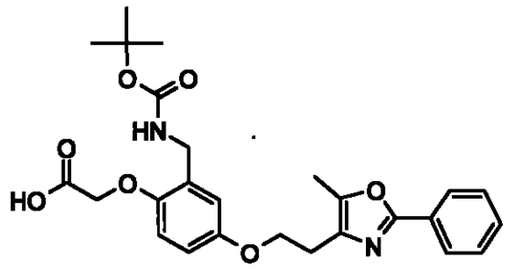
THF (15 ml) se trató con Pd-sobre-carbono al 5% (47 mg) y agitando en una atmósfera de hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía radial (hexanos/EtOAc 2,5/1) para dar el compuesto del título (208 mg g, 69%).

Etapa F: Ácido 2-{2-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenoxi}-2-metil-propiónico

Se suspendieron etil éster del ácido 2-[2-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-4-hidroxi-fenoxi]-2-metil-propiónico (200 mg, 0,566 mmol), 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (245 mg, 686 mmol) y Cs_2CO_3 (185 mg, 0,567 mmol) en DMF (5 ml) y se agitaron a 55°C durante 39 h. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre Et_2O (50 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó ($NaSO_4$), y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía radial (hexanos/EtOAc 4/1) para dar un aceite (280 mg). Una solución del producto en MeOH (6 ml) y THF (3 ml) se trató con una solución acuosa de NaOH 2,5 N (2 ml) y se calentó a 55 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió y se concentró. Se añadieron trozos de hielo (~5) y la mezcla se acidificó usando una solución acuosa de HCL 5N (2 ml). La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (30 ml) y salmuera (15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 10 ml), se secó ($NaSO_4$), y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos/EtOAc/HOAc 3/2/0 a 3/2/0,05) para dar el compuesto del título en forma de una espuma blanca (156 mg, 54%). MS (ES^-) m/z 509,1 $[M-H]^-$. Anal. Calcd. durante $C_{28}H_{34}N_2O_7$: C: 65,88; H: 6,71; N: 5,49. Encontrado: C: 65,67; H: 6,79; N: 5,52,

Ejemplo 562

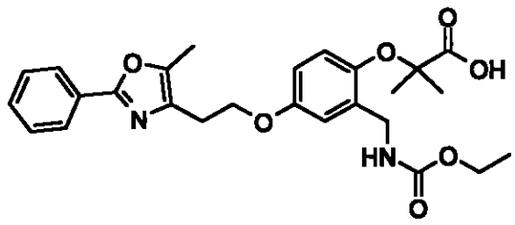
Ácido {2-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenoxi}-acético



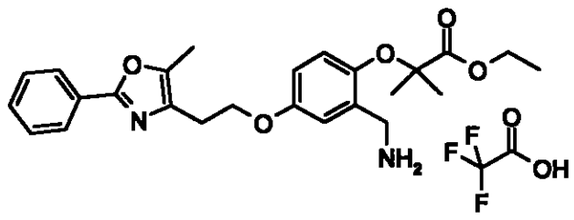
El compuesto anterior se prepara siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 561. MS [ES] m/z 483,2 (M+1).

Ejemplo 563

Ácido 2-{2-(etoxicarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenoxi}-2-metil-propiónico



Etapa A: Etil éster del ácido 2-{2-aminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenoxi}-2-metil-propiónico: sal del ácido trifluoroacético



Una solución de etil éster del ácido 2-{2-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenoxi}-2-metil-propiónico (350 mg, 0,650 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se trató a temperatura ambiente con TFA (4 ml) y se agitó durante 2,5 h. La solución se concentró y co-evaporó con CCl_4 (3x) para producir el compuesto del título en forma de una espuma (381 mg, cuantitativo).

Etapa B: Ácido 2-{2-(etoxicarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenoxi}-2-metil-propiónico

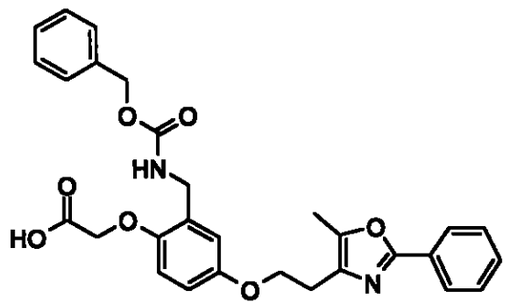
Procedimiento general de síntesis: Se disolvió etil éster del ácido 2-{2-Aminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenoxi}-2-metil-propiónico: sal del ácido trifluoroacético (381 mg, 0,650 mmol max.) en CH_2Cl_2 (25 ml) y se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (15 ml). La capa orgánica se secó ($NaSO_4$), se filtró, y se concentró a etil éster del ácido 2-{2-aminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenoxi}-2-metil-propiónico (245 mg, 0,59 mmol, 86%). Se trató una porción de esta base libre (13 mg, 0,030 mmol) en CH_2Cl_2 (0,8 ml) con trietilamina (0,050 ml, 0,36 mmol) después con cloroformitao de etilo (0,020 ml, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se añadió dimetiletilenodiamina (0,050 ml, 0,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se diluyó con MeOH (0,5 ml), y se pasó a través de una columna SCX (1g, equilibrada con 4 ml MeOH/CH_2Cl_2 1/1). El producto de metil éster-amida se eluyó con MeOH/CH_2Cl_2 (1:1, 8 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en THF (1 ml) y EtOH (1 ml) y se trató con NaOH 2 N (0,5 ml). La solución se calentó a 45°C durante 45 min, se enfrió, se concentró, y se acidificó con HCl 1 N (2,5 ml). La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (0,5 ml), se transfirió a un cartucho ChemElute 3-ml, y se eluyó con CH_2Cl_2 (8 ml). El

disolvente se retiró en una atmósfera de N_2. El producto bruto se secó al vacío y se purificó por HPLC de masa dirigida para dar una espuma (2,7 mg, 19%). %). MS (ES+) m/z 483,5 $[M+H]^+$.

Los siguientes Ejemplos 564 a 570 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 563.

Ejemplo 564

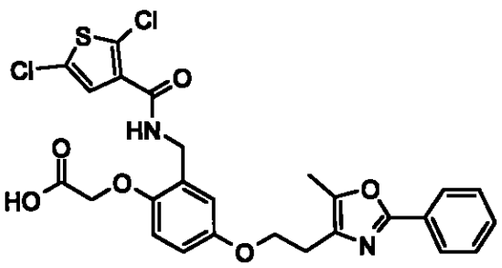
Ácido {2-(benciloxicarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenoxi}-acético



MS [ES] m/z 517,2 (M+1).

Ejemplo 565

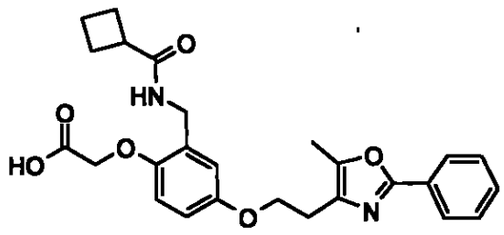
Ácido {2-{[(2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-amino]-metil}-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenoxi}-acético



MS [ES] m/z 561,1 (M+1).

Ejemplo 566

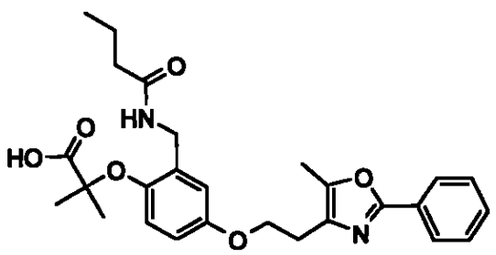
Ácido {2-[(ciclobutanocarbonil-amino)-metil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenoxi}-acético



MS [ES] m/z 465,2 (M+1).

Ejemplo 567

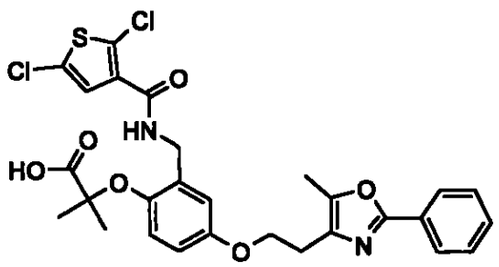
Ácido 2-{2-(butirilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenoxi}-2-metil-propiónico



MS [ES] 481 m/z (M+1).

Ejemplo 568

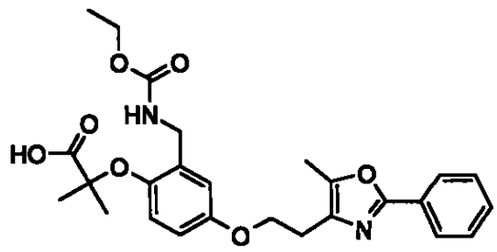
Ácido 2-{2-{[(2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-amino]-metil}-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenoxi}-2-metil-propiónico



MS [ES] m/z 481 (M+1).

Ejemplo 569

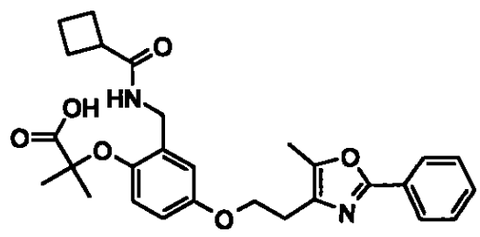
Ácido 2-{2-(etoxicarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenoxi}-2-metil-propiónico



MS [ES] m/z 483 (M+1).

Ejemplo 570

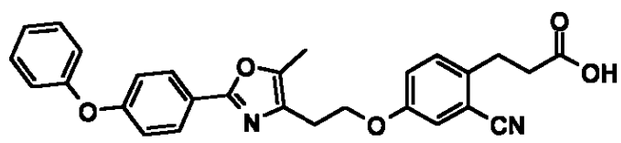
Ácido 2-{2-[(ciclobutanocarbonil-amino)-metil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenoxi}-2-metil-propiónico



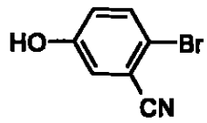
MS [ES] m/z 493 (M+1).

Ejemplo 571

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

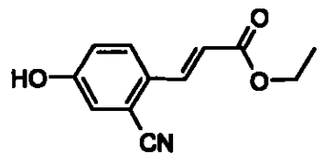


Etapa A: 2-Bromo-5-hidroxi-benzonitrilo



A una solución agitada de 3-cianofenol (2,00 g, 18,0 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml) en una atmósfera de N_2 a -30°C se le añadió gota a gota HBF_4,Et_2O al 54% (2,48 ml, 18,0 mmol). La temperatura se mantuvo por debajo de -20° C durante la adición. A esta solución agitada se le añadió en porciones NBS (3,27 g, 18,0 *mmol*) *manteniendo la temperatura por debajo de* -10°C. Después de completarse la adición, la solución se dejó calentar a 19°C. La mezcla de reacción se diluyó con 38% $NaHSO_3$ (10 ml) y se extrajo con MTBE (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró para dar un sólido blanco (3,15 g). La purificación de una porción de este producto (1,0 g) por cromatografía radial (EtOAc al 30%/hexano) dio 0,51 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. p.f. 183-184°C. Anal. Calculado para C_7H_4BrNO: C, 42,46; H, 2,04; N, 7,07. Encontrado: C, 42,44; H, 1,93; N, 6,90.

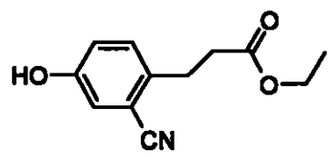
Etapa B: 2-(3-Etoxi-butan-1,3-dienil)-5-hidroxi-benzonitrilo



A una solución agitada de 2-bromo-5-hidroxi-benzonitrilo (1,4 g, 7,1 mmol), etil acrilato (2,12g, 21,2 mmol), acetato de paladio(II) (0,159 g, 7,0 mmol), diisopropiletilamina (0,82 g, 14,1 mmol), y tri-*orto*-tolilfosfina (0,430 g, 14,1 mmol) se le añadió propionitrilo (50 ml). La reacción se agitó durante una

noche a 80°C en una atmósfera de N_2. La mezcla se enfrió, se filtró, y se concentró. El material bruto (3,0 g) se purificó por cromatografía radial (EtOAc al 10-70%/hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,1 g). MS [EI] m/z 216 $(M+H)^+$.

Etapa C: 2-(3-Etoxi-but-3-enil)-5-hidroxi-benzonitrilo



A una solución de 2-(3-etoxi-butan-1,3-dienil)-5-hidroxi-benzonitrilo (600 mg) en EtOAc (50 ml) se le añadió Pd/C al 5% (0,3 g). La reacción se expuso a gas hidrógeno en un aparato Parr a 60 psi (413,68 kPa) durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (410 mg). MS [EI] m/z 218 $(M+H)^+$.

Etapa D: Ácido 3-(2-ciano-4-{2-[5-metil-2-(4-fenoxifenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico

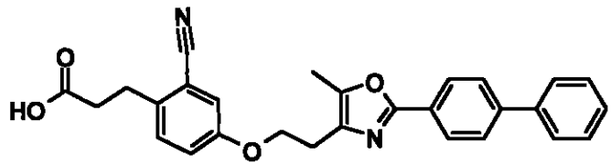
Una mezcla de 2-(3-etoxi-but-3-enil)-5-hidroxi-benzonitrilo (220 mg, 1,00 mmol), se agitó 2-[5-metil-2-(4-fenoxi-fenil)-oxazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (450 mg, 1,00 mmol; Preparación 6), y $CsCO_3$ (978 mg, 3,00 mmol) en DMF (10ml) durante una noche a 60°C en una atmósfera de N_2. La mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La mezcla del producto se purificó por cromatografía radial (10-70% EtOAc/hexanos) para dar etil éster del ácido 3-(2-ciano-4-{2-[5-metil-2-(4-fenoxifenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico (201 mg). Una solución de este éster en EtOH (10 ml) y NaOH 5 N (10 ml) se calentó a 70°C durante una noche, se concentró, se acidificó con

HCl 1 N, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar el compuesto del título (192 mg). MS [ES] m/z 469 (M+1).

Los siguientes Ejemplos 572 a 573 y 575 a 581 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 571.

Ejemplo 572

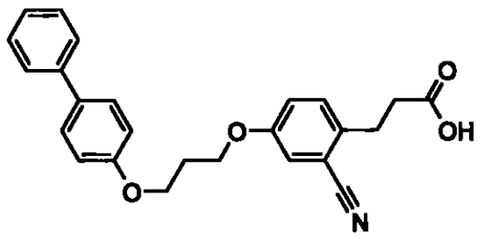
Ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-cianofenil} propiónico:



MS [ES] m/z 453 (M+1).

Ejemplo 573

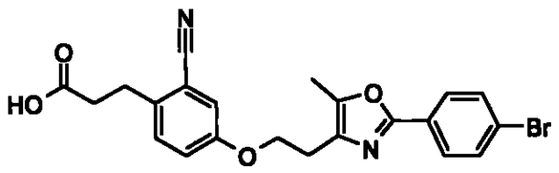
Ácido 3-{4-[3-(bifenil-4-iloxi)propoxi]-2-cianofenil} propiónico



MS [ES] m/z 402 (M+1).

Ejemplo 575

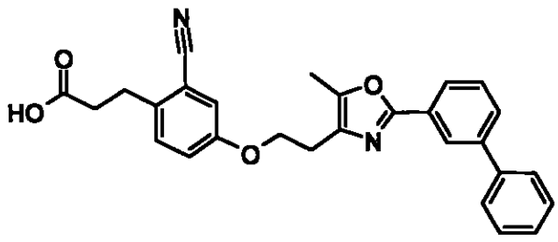
Ácido 3-(4-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-cianofenil) propiónico



MS [ES] m/z 456 (M+1).

Ejemplo 576

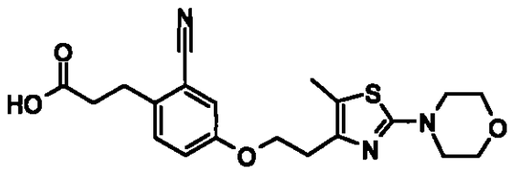
Ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-cianofenil} propiónico



MS [ES] m/z 453 (M+1).

Ejemplo 577

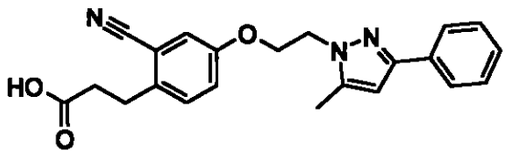
Ácido 3-{2-ciano-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico



MS [ES] m/z 402 (M+1).

Ejemplo 578

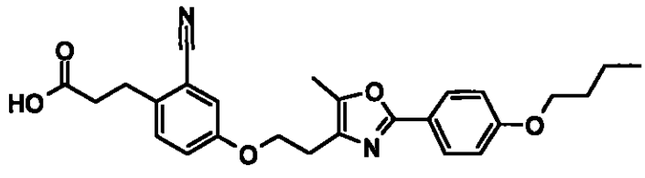
Ácido 3-{2-ciano-4-[2-(5-metil-3-fenilpirazol-1-il)etoxi]fenil} propiónico:



MS [ES] m/z 376 (M+1).

Ejemplo 579

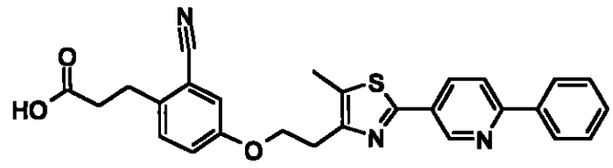
Ácido 3-(4-{2-[2-(4-butoxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-cianofenil) propiónico



MS [ES] m/z 449 (M+1).

Ejemplo 580

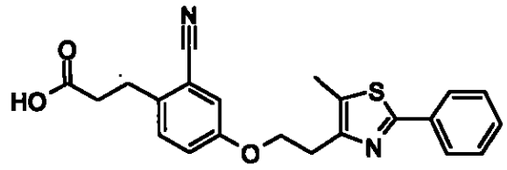
Ácido 3-(2-ciano-4-{2-[5-metil-2-(6-fenilpiridin-3-il)tiazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico



MS [ES] m/z 470 (M+1).

Ejemplo 581

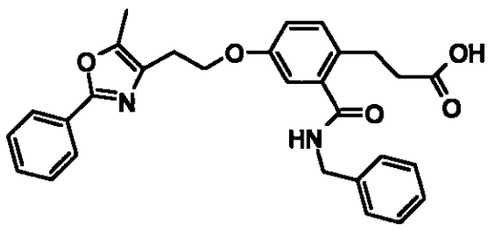
Ácido 3-{2-ciano-4-[2-(5-metil-2-feniltiazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico



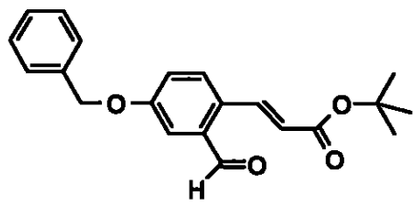
MS [ES] m/z 393 (M+1).

Ejemplo 582

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

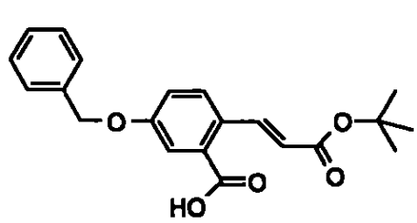


Etapa A: Éster terc-butílico del ácido 3-(4-benciloxi-2-formil-fenil)-acrílico



A una solución de éster terc-butílico del ácido 3-(2-formil-4-hidroxi-fenil)-acrílico (4,97 g, 20,0 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió bromuro de bencilo (2,85 ml, 24,0 mmol) y Cs_2CO_3 (7,82 g, 24,0 mmol). La suspension se agitó a 80°C durante 30 min, y TLC indicó que la reacción se completó. La mezcla se inactivó con H_2O (500 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 9/1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (6,70 g, 99%).

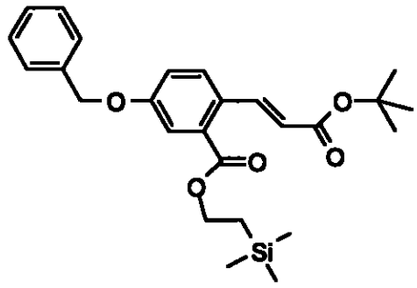
Etapa B: Ácido 5-benciloxi-2-(2-terc-butoxicarbonil-vinil)-benzoico



Una solución de éster terc-butílico del ácido 3-(4-benciloxi-2-formil-fenil)-acrílico (6,70 g, 19,8 mmol) en *terc*-butanol (150 ml) se trató con 2-metil-2-butano (50 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió una solución de $NaClO_2$ (17,0 g, 188 mmol) y NaH_2PO_4 (17,0 g, 142 mmol) en H_2O (200 ml), y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 min. El baño de hielo se retiró, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas

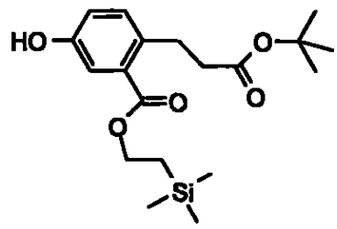
se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 9/1 a 0/10) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6,78 g, 96%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ1,52 (s, 9 H), 5,12 (s, 2 H), 6,20 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz), 7,13 (dd, 1H, *J* = 3,6, 9,0 Hz), 7,34-7,45 (m, 5H), 7,58 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,64 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 8,41 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz).

Etapa C: 2-Trimetilsilanil-etil éster del ácido 5-benciloxi-2-(2-terc-butoxicarbonil-vinil)-benzoico



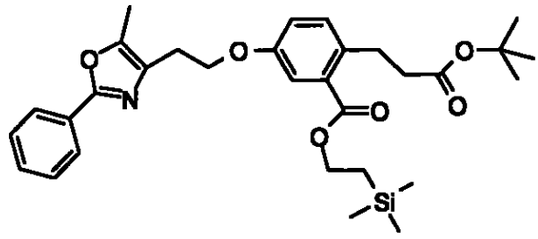
A una solución de ácido 5-benciloxi-2-(2-terc-butoxicarbonil-vinil)-benzoico (5,50 g, 15,5 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se le añadió 2-trimetilsilil-etanol (3,67 g, 31,0 mmol), EDC (5,36 g, 27,9 mmol), y DMAP (3,67 g, 31,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se lavó con NH_4Cl acuoso (150 ml), y se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 9/1) para producir el compuesto del título en forma de un aceite (5,90 g, 84%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ0,07 (s, 9H), 1,14 (t, 2H, *J* = 8,8 Hz), 1,52 (s, 9 H), 4,41 (t, 2H, *J* = 8,8 Hz), 5,10 (s, 2 H), 6,20 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz), 7,13 (dd, 1H, *J* = 3,0, 8,3 Hz), 7,34-7,44 (m, 5H), 7,50 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz), 7,53 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 8,41 (d, 1H, *J* = 16,1 Hz).

Etapa D: 2-Trimetilsilanil-etil éster del ácido 2-(2-terc-Butoxicarbonil-etil)-5-hidroxi-benzoico



Una solución de 2-trimetilsilanil-etil éster del ácido 5-benciloxi-2-(2-terc-butoxicarbonil-vinil)-benzoico (6,20 g, 13,6 mmol) en EtOH (95 ml) se trató con Pd/C (5%, 0,775 g). La suspensión resultante se trató con hidrógeno a 60 psi (413,685 kPa) durante 6 h a temperatura ambiente. El catalizador se filtró á través de una capa de celite, y el filtrado se concentró para dar un aceite (4,30 g, 86%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): ḍ0,07 (s, 9H), 0,96 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 1,12 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 1,40 (s, 9 H), 2,52 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 3,13 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 3,73 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz), 4,36 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz), 5,00 (s a, 1 H), 6,88 (dd, 1H, *J* = 2,4, 8,3 Hz), 7,14 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,35 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz).

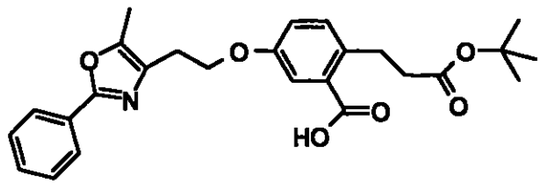
Etapa E: 2-trimetilsilanil-etil éster del ácido 2-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-5-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzoico



A una solución de 2-trimetilsilanil-etil éster del ácido 2-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-5-hidroxi-benzoico (4,30 g, 11,7 mmol) y 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (4,61 g, 12,9 mmol) en DMF

(30 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (4,59 g, 14,1 mmol). La suspension se agitó a 55°C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentró para dar un residuo, que se purificó usando cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 9/1 a 8/2) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (5,04 g, 78%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): d0,06 (s, 9H), 1,11 (t, 2H, *J* = 8,8 Hz), 1,40 (s, 9 H), 2,36 (s, 3 H), 2,51 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 2,97 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz), 3,12 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 4,24 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz), 4,35 (t, 2H, *J* = 8,8 Hz), 6,88 (dd, 1H, *J* = 3,0, 8,3 Hz), 7,15 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,37-7,44 (m, 4H), 7,97 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz).

Etapa F: Ácido 2-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-5-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzoico



Una solución de 2-trimetilsilaniletil éster del ácido 2-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-5-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzoico (5,04 g, 9,13 mmol) en THF (100 ml) se trató con TBAF (20 ml, 1,0 M) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó usando cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 1/1) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (4,04 g, 98%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): d1,38 (s, 9 H), 2,37 (s, 3 H), 2,55 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz), 2,98 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz), 3,15 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz), 4,26 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz), 4,35 (t, 2H, *J* = 8,8 Hz),

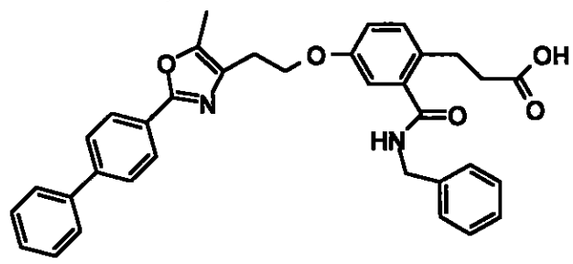
6,99 (dd, 1H, *J* = 2,9, 8,8 Hz), 7,18 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,38-7,43 (m, 3H), 7,49 (d, 1H, *J* = 2,9 Hz), 7,97 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz). MS (ES) m/z 522,3 $[M+H]^+$.

Etapa G: Ácido 3-{2-bencilcarbamoil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

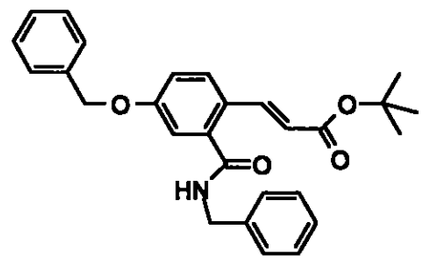
A una solución de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-5-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzoico (93 mg, 0,200 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se le añadió bencilamina (52 mg g, 0,49 mmol), EDC (54 mg, 0,28 mmol), trietilamina (0,057 ml, 0,40 mmol), y DMAP (catalizador). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y se lavó con NH_4Cl acuoso (2 ml). La capa orgánica se purificó usando una columna de gel de sílice (columna Sep-Pak, 10 g; hexanos/EtOAc 1/1) para producir el éster *terc*-butilo intermedio. El éster se trató con una mezcla de CH_2Cl_2 (1,0 ml), TFA (0,8 ml), y agua (0,1 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío para producir el producto del título en forma de un sólido blanco (35 mg, 36%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): d2,32 (s, 3 H), 2,59 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz), 2,88-2,98 (m, 4H, *J* = 6,5 Hz), 4,16 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz), 4,52 (s, 2H), 6,83 (dd, 1H, *J* = 2,6, 8,4 Hz), 6,87 (d, 1 H, *J* = 2,4 Hz), 7,10 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,37-7,40 (m, 3 H), 7,88-7,91 (m, 2H). MS (ES) m/z 485,2 $[M+H]^+$, m/z 483,4 $[M-H]^-$.

Ejemplo 583

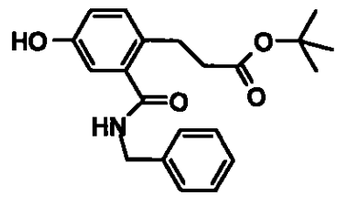
Ácido 3-{2-bencilcarbamoil-4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



Etapa A: Éster terc-butílico del ácido 3-(2-bencilaminocarbonil-4-benciloxi-fenil)-acrílico



A una solución de ácido 5-benciloxi-2-(2-terc-butoxicarbonil-vinil)-benzoico (1,45 g, 4,09 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) se le añadió bencilamina (0,613 g, 5,73 mmol), EDC (1,254 g, 6,54 mmol), y DMAP (1,00 g, 8,18 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se lavó con NH_4Cl acuoso (50 ml), y se extrajo con CH_2Cl_2 (2X50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo después se purificó usando cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 8/2) para producir el compuesto del título en forma de un aceite (720 mg, 40%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): d1,52 (s, 9 H), 4,63 (d, 2H, *J* = 5,5 Hz), 5,09 (s, 2 H), 5,97 (s a, 1 H), 6,22 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz), 7,01 (dd, 1H, *J* = 2,7, 8,6 Hz), 7,10 (d, 1H, *J* = 2,8 Hz); 7,28-7,42 (m, 10H), 7,55 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 7,88 (d, 1H, *J* = 16,0 Hz).



Una solución de éster terc-butílico del ácido 3-(2-bencilaminocarbonil-4-benciloxi-fenil)-acrílico (720 mg, 1,625 mmol) en EtOH (15 ml) y THF (5 ml) se trató con Pd/C (5%, 70 mg). La suspensión resultante se trató con hidrógeno usando un globo durante 4 h a temperatura ambiente. El catalizador se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró para dar un aceite (450 mg, 78%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): d1,34 (s, 9 H), 2,56 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 2,90 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 4,59 (d, 1H, *J* = 5,9 Hz), 6,74 (dd, 1H, *J* = 2,7, 8,2 Hz), 6,89 (d, 1H, *J* = 2,7 Hz), 7,01 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,25-7,36 (m, 5H). MS (ES) m/z 356,2 $[M+H]^+$, m/z 354,0 $[M-H]^-$.

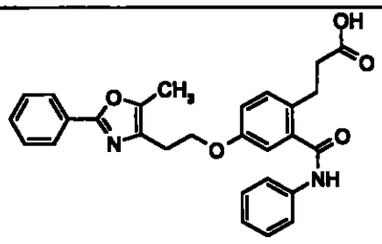
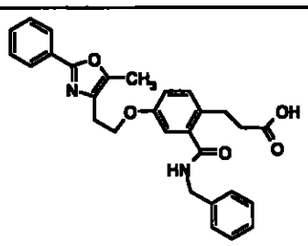
Etapa C: Ácido 3-{2-Bencilcarbamoil-4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

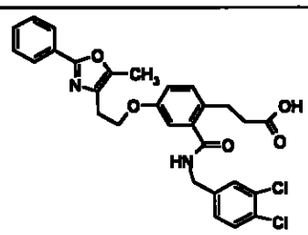
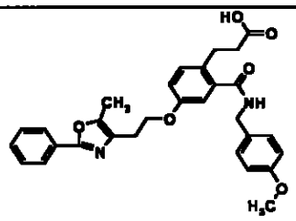
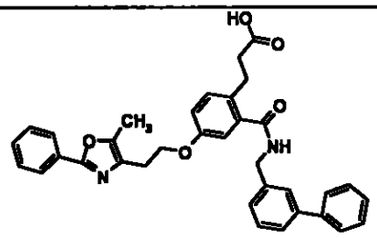
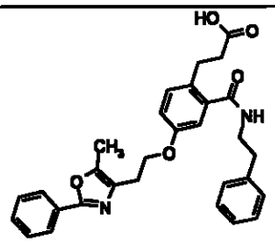
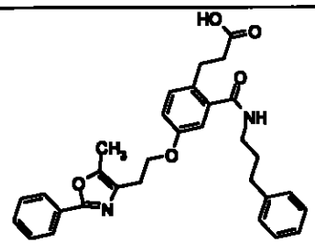
A una solución de éster terc-butílico del ácido 3-(2-bencilaminocarbonil-4-hidroxi-fenil)-propiónico (50 mg, 0,140 mmol) y 2-(5-metil-2-(4-fenilfenil)-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (73 mg, 0,168 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió K_2CO_3 (100 mg, 0,724 mmol). La suspension se agitó a 65°C durante 12 h. La mezcla de reacción se interrumpió con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar un residuo, que se purificó usando cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 7/3) para producir el éster *terc*-butilo intermedio en forma de un aceite. El éster se trató con una mezcla de CH_2Cl_2 (1,0 ml), TFA (0,8 ml) y agua (0,1 ml) a temperatura

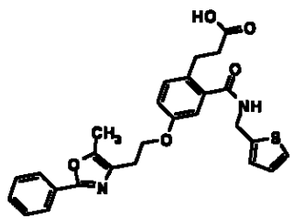
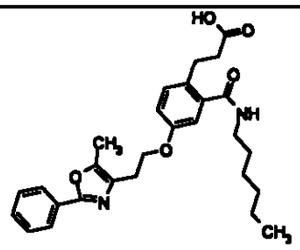
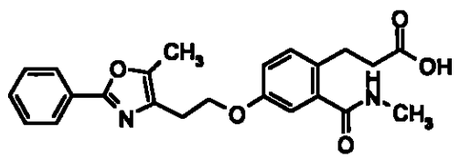
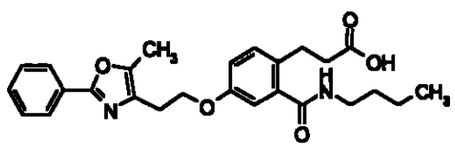
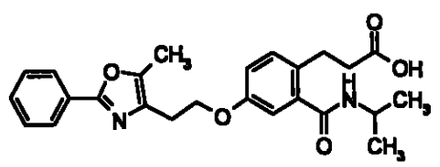
ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío para producir el producto del título en forma de un sólido blanco (37 mg, 47%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): d2,36 (s, 3 H), 2,59 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz), 2,94 (t, 4H, *J* = 7,2 Hz), 4,20 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz), 4,55 (s, 2H), 6,85 (dd, 1H, *J* = 2,9, 8,2 Hz), 6,90 (d, 1 H, *J* = 2,4 Hz), 7,12 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,20-7,36 (m, 6H), 7,42 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz), 7,59 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 7,64 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 8,00 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz). MS (ES) m/z 561,3 $[M+H]^+$, m/z 559,5 $[M-H]^-$.

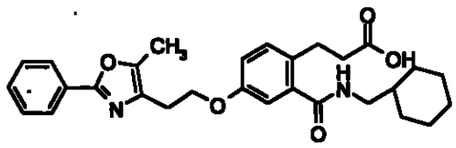
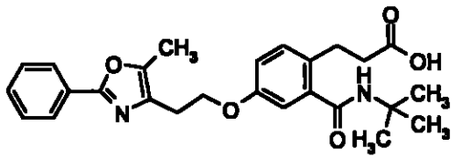
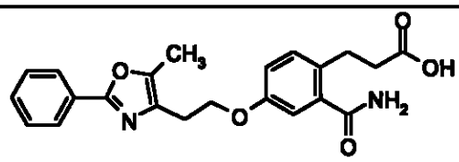
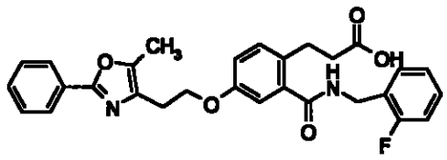
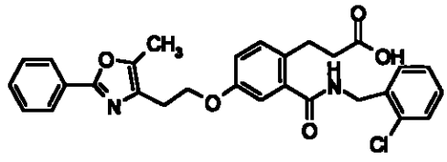
Ejemplos 584-643

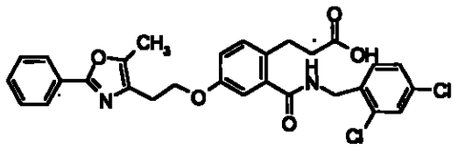
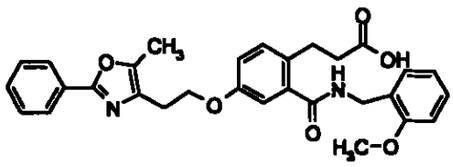
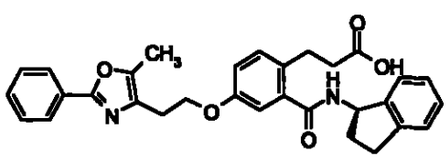
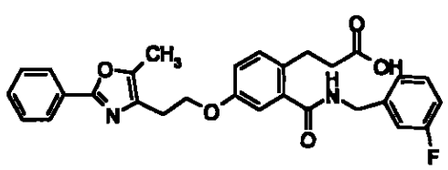
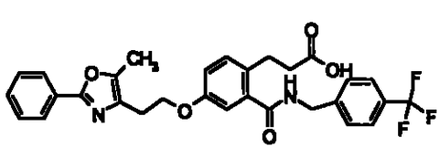
Ejemplos 584 a 643 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplos 582 y 583. Ejemplos 584 a 628 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 582. Ejemplos 629 a 643 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 583,

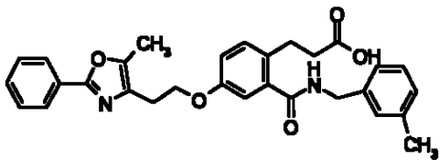
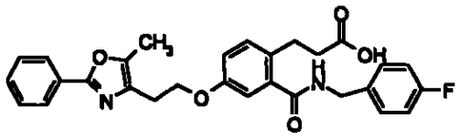
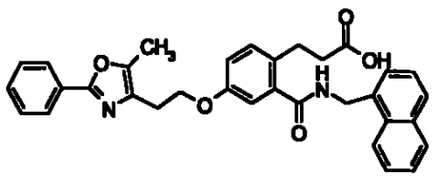
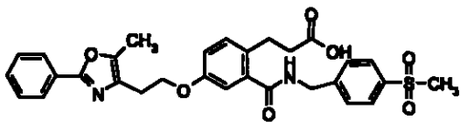
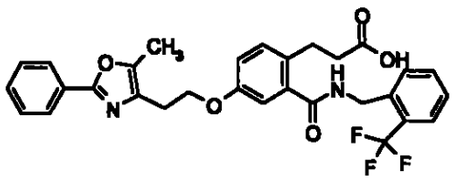
No.	Compuestos	Nombre	MS (ES+)
584		Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-fenil- carbamoil-fenil}-propiónico	471,2
585		Ácido 3-{2-bencilcarbamoil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	485,2

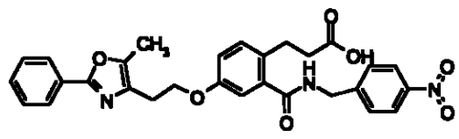
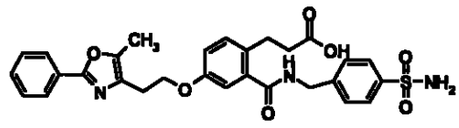
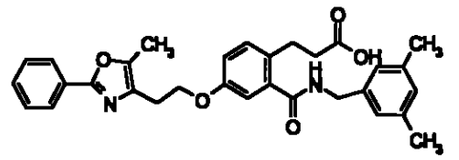
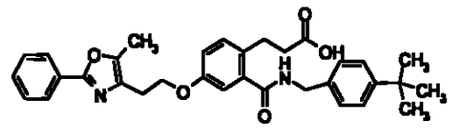
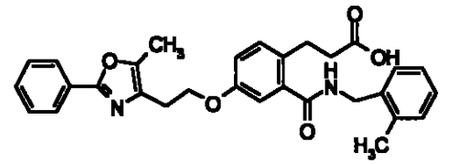
No.	Compuestos	Nombre	MS (ES+)
586		Ácido 3-{2-(3,4-dicloro-bencilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	553
587		Ácido 3-{2-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	515,2
588		Ácido 3-{2-[(bifenil-3-il-metil)-carbamoil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	561,2
589		Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-fenetil-carbamoil-fenil}-propiónico	499,3
590		Ácido 3-[4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(3-fenil-propilcarbamoil)-fenil]-propiónico	513,3

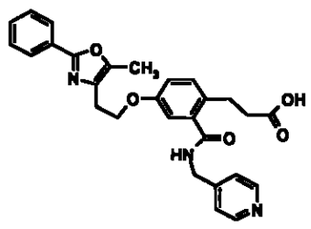
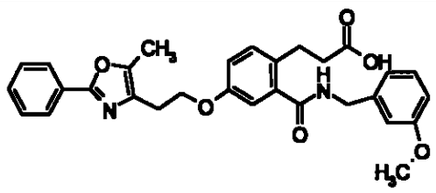
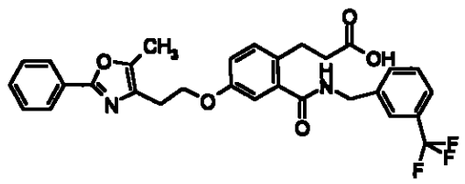
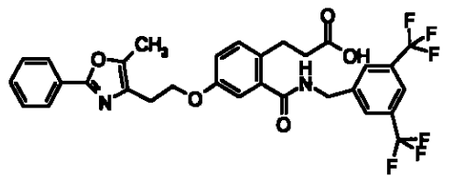
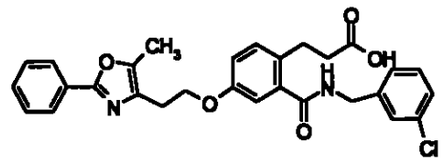
No.	Compuestos	Nombre	MS (ES+)
591		Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[(tiofen-2-ilmetil)-carbamoil]-fenil}-propiónico	491,2
592		Ácido 3-{2-hexilcarbamoil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	479,3
593		Ácido 3-{2-metilcarbamoil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	409,1
594		Ácido 3-{2-butilcarbamoil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	451,1
595		Ácido 3-{2-isopropilcarbamoil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	437,2

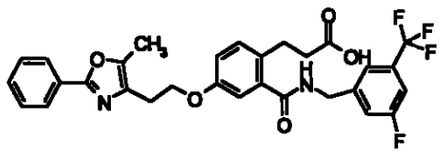
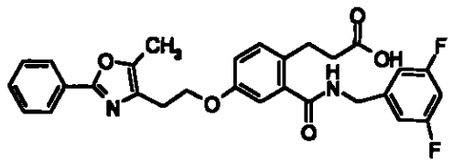
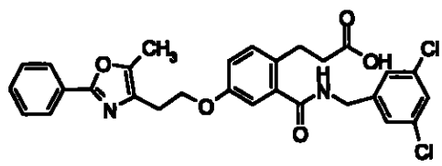
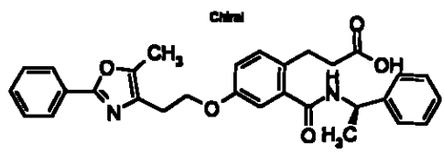
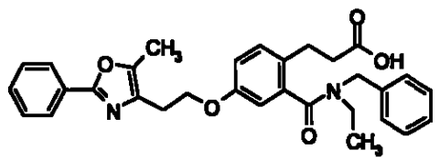
No.	Compuestos	Nombre	MS (ES+)
596		Ácido 3-{2-(ciclohexilmetil-carbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	491,2
597		Ácido 3-{2-terc-butilcarbamoil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	451,2
598		Ácido 3-{2-carbamoil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	395,1
599		Ácido 3-{2-(2-fluoro-bencilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	503,1
600		Ácido 3-{2-(2-cloro-bencilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	519,1

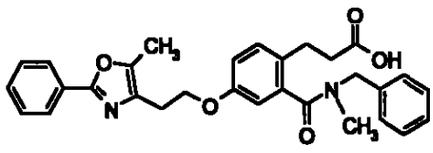
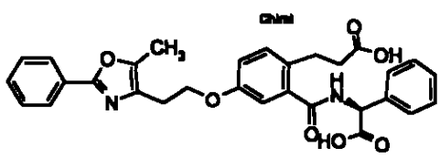
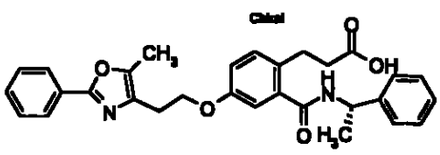
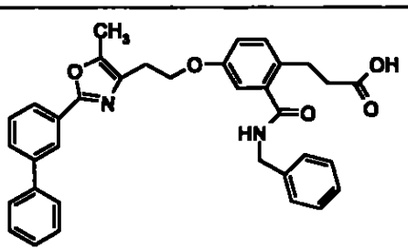
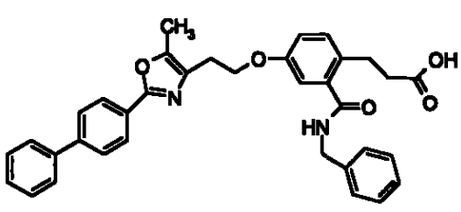
No.	Compuestos	Nombre	MS (ES+)
601		Ácido 3-{2-(2,4-dicloro-bencilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	553
602		Ácido 3-{2-(2-metoxi-bencilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	515,1
603		Ácido 3-{2-(indan-1-ilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	511,1
604		Ácido 3-{2-(3-fluoro-bencilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	503,1
605		Ácido 3-[4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(4-trifluoro metil-bencilcarbamoil)-fenil]-propiónico	553

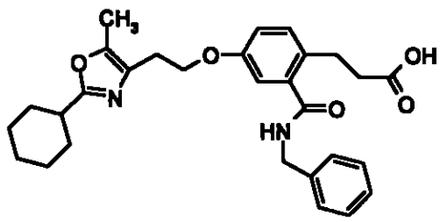
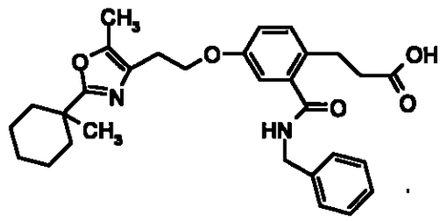
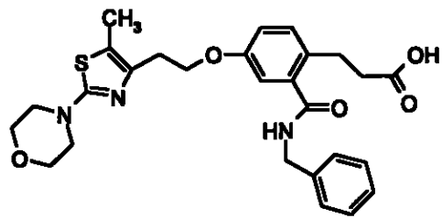
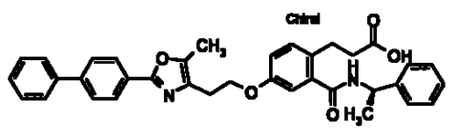
No.	Compuestos	Nombre	MS (ES+)
606		Ácido 3-{2-(3-metil-bencilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	499,1
607		Ácido 3-{2-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	503,1
608		Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[(naftalen-1-ilmetil)-carbamoil]-fenil}-propiónico	535,1
609		Ácido 3-{2-(4-metanosulfonil-bencilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	563,1
610		Ácido 3-[4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(2-trifluoro metil-bencilcarbamoil)-fenil]-propiónico	553,1

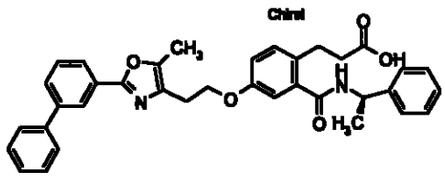
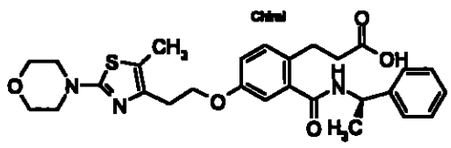
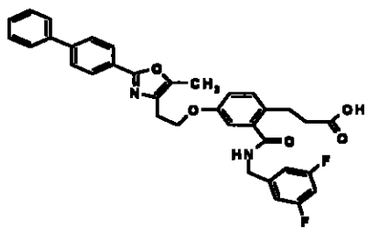
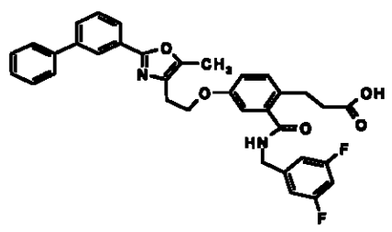
No.	Compuestos	Nombre	MS (ES+)
611		Ácido 3-{2-(4-nitro-bencilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	530,1
612		Ácido 3-[4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(4-sulfamoil-bencilcarbamoil)-fenil]-propiónico	564,1
613		Ácido 3-{2-(3,5-dimetil-bencilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	513,2
614		Ácido 3-{2-(4-terc-butil-bencilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	541,2
615		Ácido 3-{2-(2-metil-bencilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	499,2

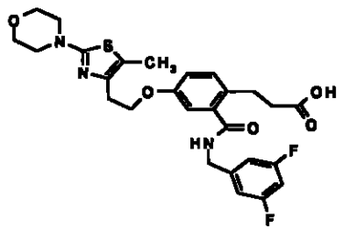
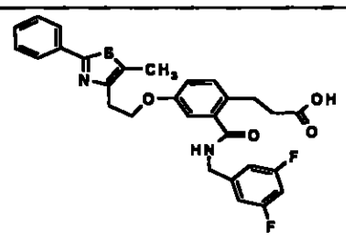
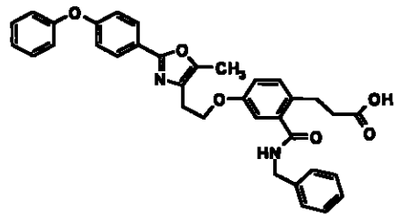
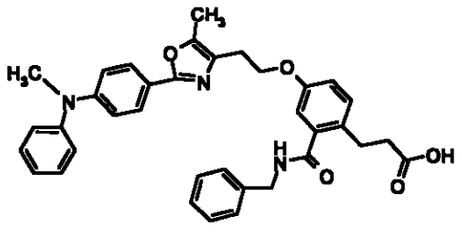
No.	Compuestos	Nombre	MS (ES+)
616		Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-fenil}-propiónico	486,2
617		Ácido 3-{2-(3-metoxi-bencilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	515,2
618		Ácido 3-[4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(3-trifluoro metil-bencilcarbamoil)-fenil]-propiónico	553,1
619		Ácido 3-{2-(3,5-bis-trifluoro metil-bencil-carbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	621,1
620		Ácido 3-{2-(3-cloro-bencilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	519,1

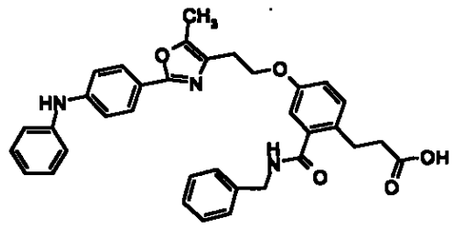
No.	Compuestos	Nombre	MS (ES+)
621		Ácido 3-{2-(3-fluoro-5-trifluoro metil-bencilo carbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	571,1
621		Ácido 3-{2-(3,5-difluoro-bencilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	521,1
623		Ácido 3-{2-(3,5-dicloro-bencilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	553
624		Ácido (R)-3-[4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenil]-propiónico	499,2
625		Ácido 3-{2-(bencil-etil-carbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	513,2

No.	Compuestos	Nombre	MS (ES+)
626		Ácido 3-{2-(bencil-metil-carbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	499,2
627		Ácido (S)-3-{2-[(carboxi-fenilo -metil) carbamoil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	529,1
628		Ácido (S)-3-[4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenil]-propiónico	499,2
629		Ácido 3-{2-bencilcarbamoil-4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	561,3
630		Ácido 3-{2-bencilcarbamoil-4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	561,3

No.	Compuestos	Nombre	MS (ES+)
631		Ácido 3-{2-bencilcarbamoil-4-[2-(2-ciclohexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	491,3
632		Ácido 3-(2-bencilcarbamoil-4-{2-[5-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico	505,4
633		Ácido 3-{2-bencilcarbamoil-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-il-tiazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	510,3
634		Ácido (R)-3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(1-fenil-etilcarbamoil)- fenil]-propiónico	575,3

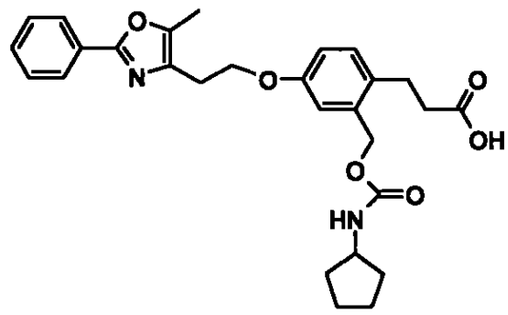
No.	Compuestos	Nombre	MS (ES+)
635		Ácido (R)-3-[4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenil]-propiónico	575,3
636		Ácido (R)-3-[4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-il-tiazol-4-il)-etoxi]-2-(1-fenilo etilcarbamoil)-fenil]-propiónico	524,2
637		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(3,5-difluoro-bencilcarbamoil)-fenil]-propiónico	597,3
638		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(3,5-difluoro-bencilcarbamoil)-fenil]-propiónico	597,3

No.	Compuestos	Nombre	MS (ES+)
639		Ácido 3-{2-(3,5-difluoro-bencilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-il-tiazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	546,1
640		Ácido 3-{2-(3,5-difluoro-bencilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-tiazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	537,1
641		Ácido 3-(2-bencilcarbamoil-4-{2-[5-metil-2-(4-fenoxi-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico	577,3
642		Ácido 3-[2-bencilcarbamoil-4-(2-{5-metil-2-[4-(metil-fenil-amino)-fenil]-oxazol-4-il}-etoxi)-fenil]-propiónico	590,2

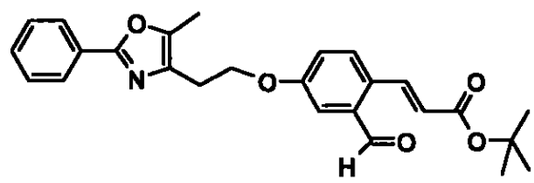
No.	Compuestos	Nombre	MS (ES+)
643		Ácido 3-(2-bencilcarbamoil-4-{2-[5-metil-2-(4-fenilamino-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico	576,2

Ejemplo 644

Ácido 3-{2-ciclopentilcarbamoiloximetil-4-[2-(2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}-propiónico



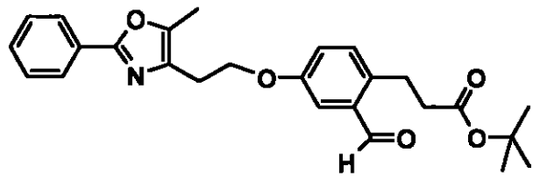
Etapa A: Éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-formil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}acrílico



Un matraz de fondo redondo de 100 ml secado a la llama se cargó con 2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il) etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (3,74 g, 10,5 mmol), éster terc-butílico del ácido 3-(2-formil-4-hidroxifenil)acrílico (2,0 g, 8,05

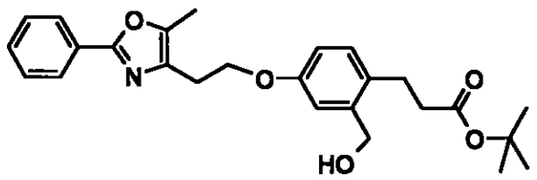
mmol), y DMF anhidro (40 ml). Se añadió carbonato de cesio (3,94 g, 12,1 mmol), y la reacción se calentó a 55° C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Los compuestos volátiles se retiraron *al vacío*, y el residuo bruto se disolvió en EtOAc (250 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2x), se secó (Na_2SO_4), y se concentró para dar un aceite amarillo (1,70 g, 49%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 1,54 (s, 9H), 2,38 (s, 3H), 3,01 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,34 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 6,24 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,40-7,45 (m, 3H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 6,4, 2,0 Hz, 2H), 8,33 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 10,3 (s, 1H). MS (ES) *m/e* 434 (M+1).

Etapa B: Éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-formil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}acrílico



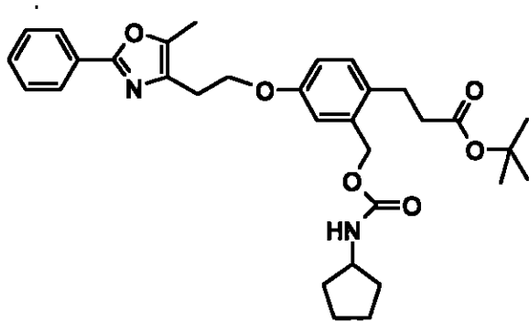
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con éster *terc*-butilo del ácido 3-{2-formil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)-etoxi]fenil}acrílico (1,69 g, 3,90 mmol), THF (40 ml), y después catalizador Pd/C al 10% (0,17 g). La reacción se agitó vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno durante 18 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró para dar un sólido amarillo (1,70 g, cuantitativo). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 1,39 (d, J = 4,9 Hz, 9H), 2,37 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 2,51 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 4,29 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 7,04-7,10 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,38-7,45 (m, 3H), 7,97 (dd, J = 7,3, 2,0 Hz, 2H), 10,2 (s, 1H). MS (ES) *m/e* 436 (M+1).

Etapa C: Éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-Hidroximetil-4-[2-(2-fenil-oxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico



Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con éster terc-butílico del ácido 3-{2-formil-4-[2-(2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico (1,82 g, 4,18 mmol) y etanol absoluto (20 ml). La solución agitada se enfrió en un baño de hielo/etanol y se trató con borohidruro de sodio (0,31 g, 8,36 mmol). El baño frío se retiró, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc (100 ml) y agua fría (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró para dar un aceite amarillo (1,62 g, 88%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 1,38 (s, 9H), 2,37 (s, 3H), 2,54 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,23 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 6,78 (dd, J = 8,3, 2,9 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,38-7,45 (m, 3H), 7,97 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 2H). MS (ES) *m/e* 438 (M+1).

Etapa D: Éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-ciclopentilcarbamoiloximetil-4-[2-(2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}-propiónico



Un matraz de fondo redondo de 15 ml se cargó con éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-hidroximetil-4-[2-(2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico (0,10 g, 0,23 mmol), con isocianato de ciclopentilo (0,15 ml, 1,38 mmol), y CH_2Cl_2 anhidro (0,75 ml). Se añadió una solución de HCl 1,0 M en éter (0,115 ml, 0,115 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2, (30 ml), se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró para dar un aceite. El producto bruto se purificó usando cromatografía radial (EtOAc:hexanos 10:90 a 35:65) para dar un aceite incoloro (0,105 g, 83%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,42 (s, 9H), 1,56-1,65 (m, 4H), 1,94-2,04 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,46 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,97 (s a, 1H), 4,22 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,76 (s a, 1H), 5,07 (s, 2H), 6,90 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40-7,45 (m, 3H), 7,96-7,98 (m, 2H). MS (ES) *m/e* 549 (M+1).

Etapa E: Ácido 3-{2-ciclopentilcarbamoiloximetil-4-[2-(2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}-propiónico

Un matraz de fondo redondo de 15 ml se cargó con éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-ciclopentilcarbamoiloximetil-4-[2-(2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico (0,097 g, 0,18 mmol), CH_2Cl_2 (1,2 ml), y después ácido trifluoroacético (1,2 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía radial (MeOH:CH_2Cl_2 2:98 a 10:90) para dar un sólido blanco (0,085 g, 93%) . ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,37 (s a, 2H), 1,63 (s a, 4H), 1,93-2,05 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,64 (s a, 2H), 2,91-3,18 (m, 4H), 3,99 (s

a, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,87 (s a, 1H), 5,10 (s a, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,00-7,25 (s a, 1H), 7,36-7,52 (m, 3H), 7,95 (s, 2H). MS (ES) *m/e* 493 (M+1).

Los siguientes Ejemplos 645 a 651 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 644.

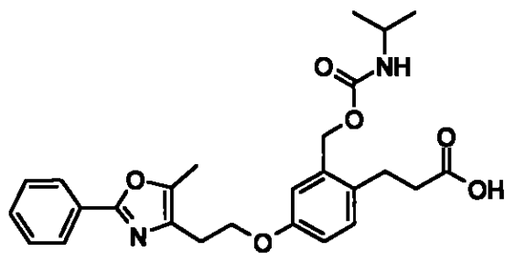
Ejemplo 645

Éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-isopropilcarbamoiloximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico

MS (ES) *m/e* 523 (M+1).

Ejemplo 646

Ácido 3-{2-isopropilcarbamoiloximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico



^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 1,13 (d, J = 5,4 Hz, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,61 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,92-2,98 (m, 4H), 3,80 (s a, 1H), 4,21 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,66 (s a, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,81 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,41-7,44 (m, 3H), 7,97 (dd, J = 4,4, 2,9 Hz, 2H). MS (ES) *m/e* 467 (M+1).

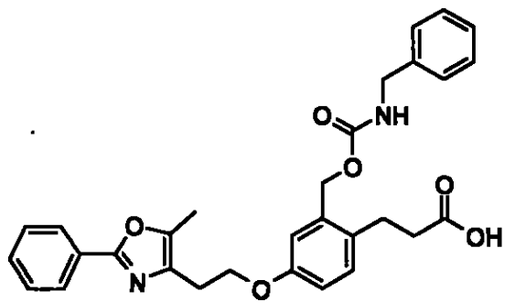
Ejemplo 647

Éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-bencilcarbamoiloximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico

MS (ES) *m/e* 571 (M+1).

Ejemplo 648

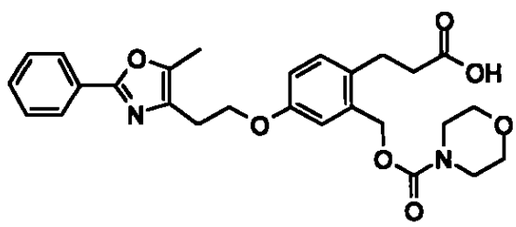
Ácido 3-{2-bencilcarbamoiloximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico



^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,37 (s, 3H), 2,60 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,92-2,97 (m, 4H), 4,20 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,36 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,18 (s a, 1H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 5H), 7,42 (s, 3H), 7,97 (s, 2H). MS (ES) *m/e* 515 (M+1).

Ejemplo 649

2-(2-Carboxietil)-5-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]bencilo éster del ácido morfolina-4-carboxílico



MS (ES) *m/e* 495 (M+1).

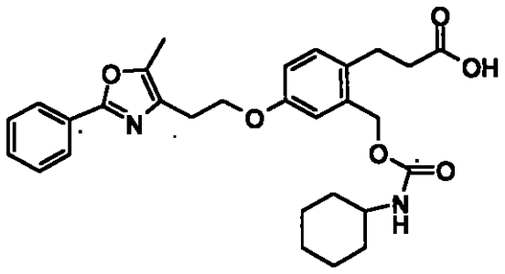
Ejemplo 650

Éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico

MS (ES) *m/e* 563 (M+1)

Ejemplo 651

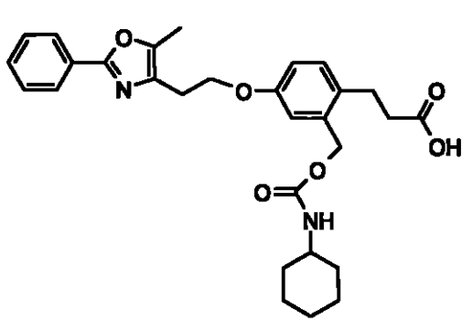
Ácido 3-{2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico



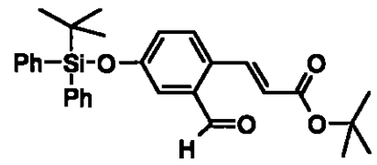
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,08-1,18 (m 3H), 1,21-1,42 (m, 2H), 1,57 (s a, 1H), 1,66-1,70 (m, 2H), 1,90 (s a, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,61 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,48 (s a, 1H), 4,22 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,74 (s a, 1H), 5,07 (s, 2H), 6,79-6,89 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,44-7,46 (m, 3H), 7,98 (dd, J = 6,7, 2,8 Hz, 2H). MS (ES) *m/e* 507 (M+1).

Ejemplo 652

Ácido 3-{2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-[2-(2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}-propiónico

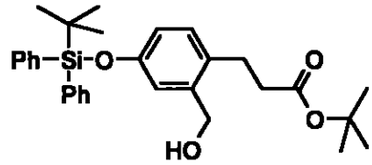


Etapa A: Éster *terc*-butílico del ácido 3-[4-(terc-butildifenilsilaniloxi)-2-formilfenil]acrílico



Un matraz de fondo redondo de 200 ml secado a la llama se cargó con éster *terc*-butílico del ácido 3-(2-formil-4-hidroxifenil)acrílico (10,0 g, 40,3 mmol), *terc*-butilclorodifenilsilano (12,6 ml, 48,3 mmol), y CH_2Cl_2 seco (150 ml). Se añadió trietilamina (11,2 ml, 80 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (1,0 g, 1,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 adicional, se lavó con salmuera (2x), se secó (Na_2SO_4), y se concentró para dar un aceite. El producto bruto se purificó usando el sistema de cromatografía de media presión Biotage (EtOAc:hexanos 5:95) para dar a aceite amarillo pálido (18,3 g, 93%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 1,12 (s, 9H), 1,51 (d, J = 15,1 Hz, 9H), 6,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 7,34-7,47 (m, 7H), 7,68-7,73 (m, 5H), 8,28 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 10,1 (s, 1H). MS (ES) *m/e* 487 (M+1).

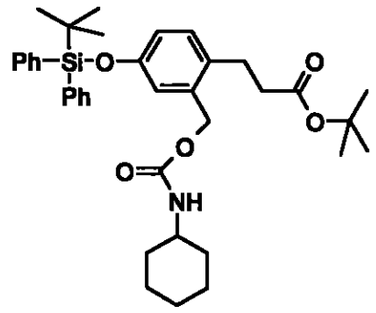
Etapa B: Éster *terc*-butílico del ácido 3-[4-(*terc*-butildifenilsilaniloxi)-2-hidroximetilfenil]propiónico



Un frasco de hidrogenación Parr de 500 ml se cargó con éster *terc*-butílico del ácido 3-[4-(terc-butildifenilsilaniloxi)-2-formilfenil]acrílico (18,3 g, 37,6 mmol), THF (60 ml), y metanol (120 ml). Se añadió trietilamina (2 ml) y

después Pd/C al 5% (5,9 g). La mezcla se agitó con hidrógeno a una presión de 60 psi (413,685 kPa) durante 48 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró para dar un aceite. Este aceite se purificó usando el sistema de cromatografía de media presión Biotage (EtOAc:hexanos 15:85) para dar un aceite amarillo pálido (12,8 g, 69%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 1,09 (s, 9H), 1,35 (s, 9H), 2,49 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 6,56 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,33-7,44 (m, 6H), 7,70 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 4H). MS (ES) *m/e* 508 ($M+NH_4$).

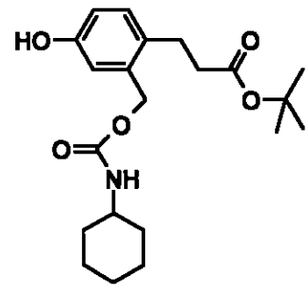
Etapa C: Éster *terc*-butílico del ácido 3-[4-(*terc*-butildifenilsilaniloxi)-2-ciclohexilcarbamoil-oximetilfenil]propiónico



Un matraz de fondo redondo de 100 ml en una atmósfera de N_2 se cargó con éster *terc*-butílico del ácido 3-[4-(*terc*-butildifenilsilaniloxi)-2-hidroximetilfenil]propiónico (3,0 g, 6,11 mmol), isocianato de ciclohexilo (4,7 ml, 36,7 mmol), y CH_2Cl_2 anhidro (25 ml). Se añadió una solución de HCl 1,0 M en éter (3,06 ml, 3,06 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml), se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró hasta un aceite pardo. El aceite bruto se purificó usando el sistema de cromatografía de media presión Biotage (EtOAc:hexanos 5:95) para dar un aceite incoloro

(3,1 g, 82%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,08-1,24 (m, 1H), 1,26-1,40 (m, 11H), 1,56-1,62 (m, 2H), 1,68-1,72 (m, 2H), 2,41 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,47 (s a, 1H), 4,56 (s a, 1H), 4,95 (s, 2H), 6,57 (dd, J = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,33-7,44 (m, 6H), 7,69-7,72 (m, 4H). MS (ES) *m/e* 616 (M+1).

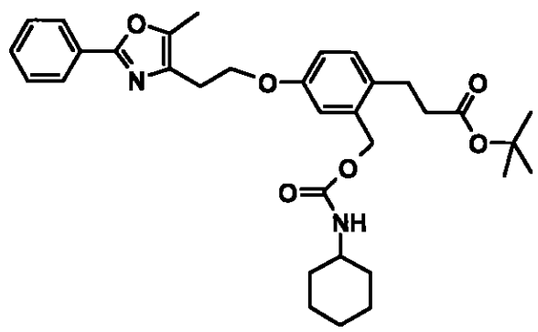
Etapa D: Éster *terc*-butílico del ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-hidroxifenil)propiónico



Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con éster *terc*-butílico del ácido 3-[4-(*terc*-butil-difenilsilaniloxi)-2-ciclohexilcarbamoiloximetilfenil]propiónico (3,1 g, 5,03 mmol) y THF anhidro (180 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (15,1 ml, 15,1 mmol, 1,0M en THF), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla se concentró, y el residuo se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre (Na_2SO_4), y se concentró para dar un aceite. Esta aceite bruto se purificó usando el sistema de cromatografía de media presión Biotage (EtOAc:hexanos 10:90 a 50:50) para dar un aceite incoloro (1,67 g, 88%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 1,04-1,19 (m, 3H), 1,24-1,38 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,57-1,62 (m, 1H), 1,66-1,71 (m, 2H), 1,91-2,05 (m, 2H), 2,47 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,48-3,50 (m, 1H), 4,77-4,78 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 5,40 (s, 1H), 6,73 (dd, J = 8,3,

2,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H). MS (ES) *m/e* 378 (M+1).

Etapa E: Éster *terc*-butílico del ácido 3-[2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil]propiónico



Un tubo Carousel de 40 ml se cargó con éster *terc*-butílico del ácido 3-(2-ciclohexil-carbamoiloximetil-4-hidroxifenil)propiónico (0,10 g, 0,26 mmol) en DMF anhidra (1,0 ml). Se añadió 2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (0,104g, 0,292 mmol) y carbonato de cesio (0,13 g, 0,40 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 55° C en una atmósfera de nitrógeno durante 30 h y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó dos veces con salmuera (2x), se secó (Na_2SO_4), y se concentró. El residuo bruto se purificó usando cromatografía radial (EtOAc: CH_2Cl_2 2:98 a 5:95) para dar un sólido blanco (0,085 g, 57%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,07-1,19 (m, 3H), 1,24-1,38 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,56-1,60 (m, 1H), 1,67-1,70 (m, 2H), 1,91-1,93 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,46 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,48-3,50 (m, 1H), 4,22 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,69-4,71 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 6,80 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,39-7,45 (m, 3H), 7,98 (dd, J = 4,2, 2,2 Hz, 2H). MS (ES) *m/e* 563 (M+1).

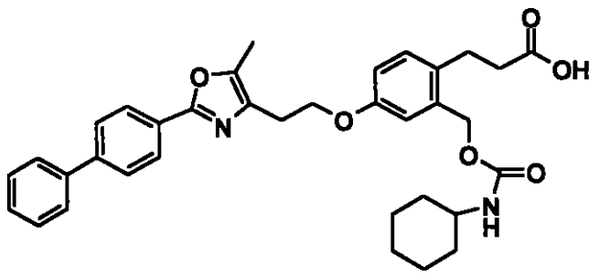
Etapa F: Ácido 3-{2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico

Un matraz de fondo redondo de 25 ml se cargó con éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}-propiónico (0,080 g, 0,14 mmol) y CH_2Cl_2 (2 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (2ml), y la solución se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. La solución se concentró para dar un sólido blanco (0,068 g, 94%) . ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,08-1,18 (m 3H), 1,21-1,42 (m, 2H), 1,57 (s a, 1H), 1,66-1,70 (m, 2H), 1,90 (s a, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,61 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,48 (s a, 1H), 4,22 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,74 (s a, 1H), 5,07 (s, 2H), 6,79-6,89 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,44-7,46 (m, 3H), 7,98 (dd, J = 6,7, 2,8 Hz, 2H). MS (ES) *m/e* 507 (M+1).

Los siguientes Ejemplos 653 a 661 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 652.

Ejemplo 653

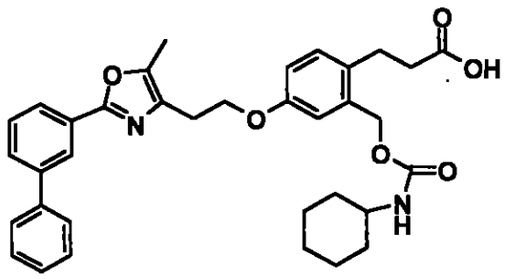
Éster *terc*-butílico del ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-ciclohexilcarbamoiloximetilfenil}propiónico



MS (ES) *m/e* 639 (M+1).

Ejemplo 654

Ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-ciclohexilcarbamoiloximetilfenil}propiónico



^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,14-1,25 (m, 3H), 1,31-1,34 (m, 2H), 1,56-1,66 (m, 1H), 1,69-1,70 (m, 2H), 1,89 (s a, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,62 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,47 (s a, 1H), 4,24 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,83 (s a, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,80 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 2H). MS (ES) *m/e* 583 (M+1).

Ejemplo 655

Éster terc-butílico del ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-ciclohexilcarbamoiloximetilfenil}propiónico

MS (ES) *m/e* 639 (M+1)

Ejemplo 656

Ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-ciclohexilcarbamoiloximetilfenil}propiónico

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,26-1,41 (m, 3H), 1,44-1,56 (m, 2H), 1,75 (s a, 1H), 1,84-1,88 (m, 2H), 2,08-2,10 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,80 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,27 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,66 (s a, 4,42 (t, J = 6,1 Hz,

2H), 4,97 (s a, 1H), 5,27 (s, 2H), 7,04 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55-7,76 (m, 4H), 7,85-7,86 (m, 2H), 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 1,5 Hz, 1H). MS (ES) *m/e* 583 (M+1).

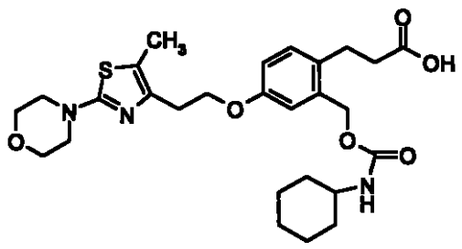
Ejemplo 657

Éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico

MS (ES) *m/e* 588 (M+1)

Ejemplo 658

Ácido 3-{2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico



^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,11-1,37 (m, 5H), 1,57-1,61 (m, 1H), 1,68-1,72 (m, 2h), 1,90-1,93 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,58 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,47-3,50 (m, 1H), 3,66 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,85 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 4,20 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 5,06 (s,.2H), 6,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H). MS (ES) *m/e* 532 (M+1).

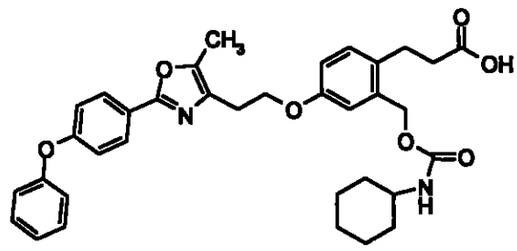
Ejemplo 659

Éster *terc*-butílico del ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-{2-[5-metil-2-(4-fenoxifenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil)propiónico

MS (ES) *m/e* 655 (M+1)

Ejemplo 660

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

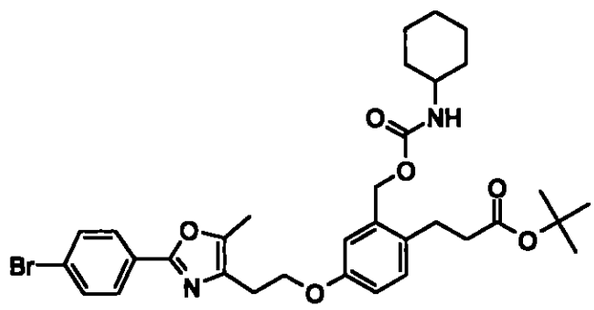


^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,15-1,24 (m, 3H), 1,26-1,34 (m, 2H), 1,57 (s a, 1H), 1,67-1,70 (m, 2H), 1,90 (s a, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,61 (t, 7,6 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,47-3,52 (m, 1H), 4,22 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,84 (s a, 1H, 1H), 6,79 (d, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,00-7,12 (m, 5H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,99 (d, 8,8 Hz, 2H).

MS (ES) *m/e* 599 (M+1).

Ejemplo 661

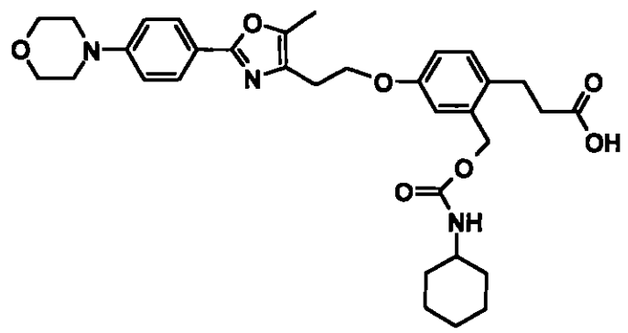
Éster *terc*-butílico del ácido 3-(4-{2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-ciclohexilcarbamoiloximetilfenil)propiónico



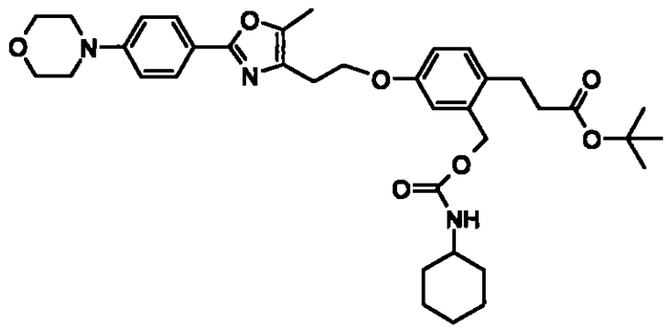
MS (ES) *m/e* 641 (M+1).

Ejemplo 662

Ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-{2-[5-metil-2-(4-morfolin-4-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil)propiónico



Etapa A: Éster *terc*-butílico del ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-{2-[5-metil-2-(4-morfolin-4-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil)propiónico



Un microvial de 1 ml en una atmósfera de nitrógeno se cargó con éster *terc*-butílico del ácido 3-(4-{2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-ciclohexilcarbamoiloximetilfenil)-propiónico (0,30 g, 0,468 mmol; Ejemplo 39), tolueno anhidro (0,5 ml), y después morfolina (0,053 ml, 0,61 mmol). Se añadieron secuencialmente tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0) (0,004 g, 0,0044 mmol), 2-(di-*terc*-butilfosfina)bifenilo (0,006 g, 0,020 mmol), y *terc*-butóxido de sodio (0,063g, 0,655 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 5 h y se vertió en EtOAc (50

ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2x), se secó (Na_2SO_4), y se concentró para dar un aceite amarillo oscuro. Este producto bruto se purificó usando cromatografía radial (EtOAc:hexanos 15:85 a 50:50) para dar un aceite amarillo (0,058 g, 19%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,07-1,18 (m, 3H), 1,29-1,40 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,52-1,70 (m, 4H), 1,91-1,93 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,46 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,48-3,50 (m, 1H), 3,86 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 4,20 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,79 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 6,85-6,93 (m, 3H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 11,5, 2,7 Hz, 2H). MS (ES) *m/e* 648 (M+1).

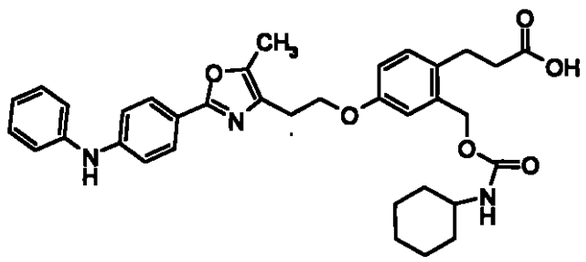
Etapa B: Ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-{2-[5-metil-2-(4-morfolin-4-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil)propiónico

Un matraz de fondo redondo de 15 ml se cargó con ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-{2-[5-metil-2-(4-morfolin-4-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil)propiónico (0,058 g, 0,09 mmol) y CH_2Cl_2 (1 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml), y la solución se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. La mezcla se concentró para dar un sólido amarillo (0,052 g, 98%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,03-1,11 (m, 3H), 1,18-1,30 (m, 2H), 1,45-1,50 (m, 1H), 1,60-1,63 (m, 2H), 1,82-1,85 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,52 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,30 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,39 (s a, 1H), 3,80 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 4,17 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,86 (s a, 1H), 4,99 (s, 2H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9,3 Hz, 2H). MS (ES) *m/e* 592 (M+1).

Los siguientes Ejemplos 663 a 664 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 662.

Ejemplo 663

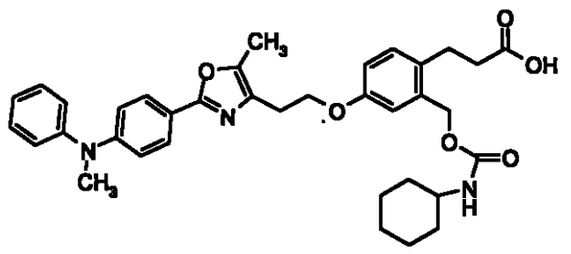
Ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-{2-[5-metil-2-(4-fenilaminofenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil)propiónico



^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,11-1,42 (m, 5H), 1,56 (s a, 1H), 1,66-1,69 (m, 2H), 1,89-1,92 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,60 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,86 (s a, 1H), 5,06 (s, 2H), 6,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,04-7,10 (m, 4H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 2H). MS (ES) *m/e* 598 (M+1).

Ejemplo 664

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

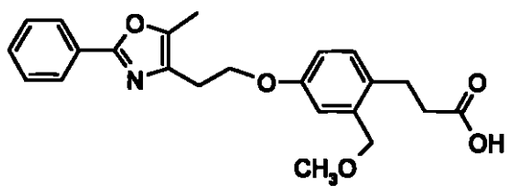


^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,02-1,35 (m, 5H), 1,56 (s a, 1H), 1,67-1,70 (m, 2H), 1,89 (s a, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,60 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,47 (s a, 1H), 4,24 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,95

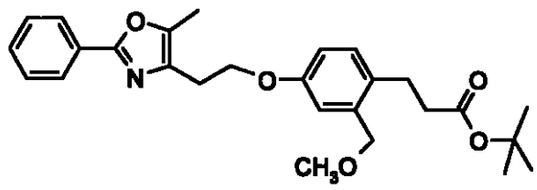
(s a, 1H), 5,06 (s, 2H), 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H). MS (ES) *m/e* 612 (M+1).

Ejemplo 665

Ácido 3-{2-metoximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico



Etapa A: Éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-metoximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il) etoxi] fenil} propiónico



Un matraz de fondo redondo de 15 ml se cargó con éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-hidroximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico (0,10 g, 0,23 mmol) y yoduro de metilo (0,21 ml, 2,3 mmol) en DMF anhidra (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se trató en una porción con NaH (0,018 g, 0,25 mmol, dispersión en aceite al 60%). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se concentró, y se diluyó con EtOAc (40 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2x), se secó (Na_2SO_4), y se concentró. El producto bruto se purificó usando cromatografía radial (EtOAc:hexanos 10:90 a 25:75) para dar un aceite amarillo (0,060 g, 58%). MS (ES) *m/e* 648 (M+1).

Etapa B: Ácido 3-{2-metoximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}

propiónico

Un matraz de fondo redondo de 15 ml se cargó con éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-metoximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico (0,060 g, 0,13 mmol), CH_2Cl_2 (1,2 ml), y después ácido trifluoroacético (0,6 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h y se concentró. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 (30 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró para dar un sólido blanco (0,046 g, 89%) . MS (ES) *m/e* 648 (M+1).

Los siguientes Ejemplos 666 a 673 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 665.

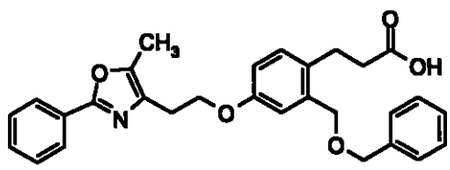
Ejemplo 666

Éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-benciloximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico

MS (ES) *m/e* 528 (M+1)

Ejemplo 667

Ácido 3-{2-benciloximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico



MS (ES) *m/e* 472 (M+1).

Ejemplo 668

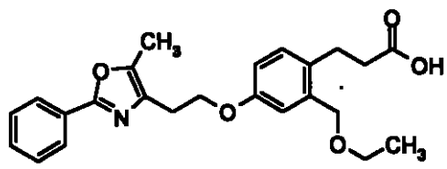
Éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-etoximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico

MS (ES) *m/e* 466 (M+1)

1531

Ejemplo 669

Ácido 3-{2-etoximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico



MS (ES) *m/e* 410 (M+1).

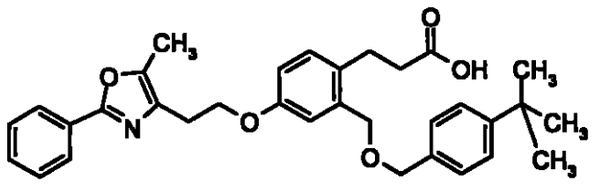
Ejemplo 670

Éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-(4-*terc*-butil-benciloximetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico

MS (ES) *m/e* 584 (M+1)

Ejemplo 671

Ácido 3-{2-(4-*terc*-butil-benciloximetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico



MS (ES) *m/e* 410 (M+1).

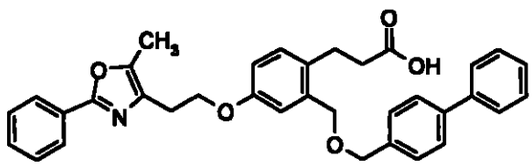
Ejemplo 672

Éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-(bifenil-4-ilmetoximetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico

MS (ES) *m/e* 604 (M+1)

Ejemplo 673

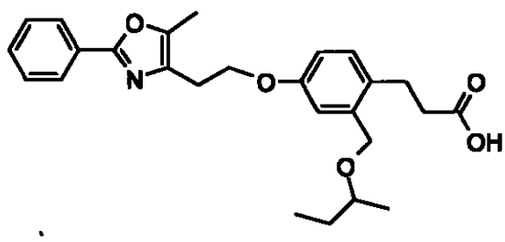
Ácido 3-{2-(bifenil-4-ilmetoximetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico



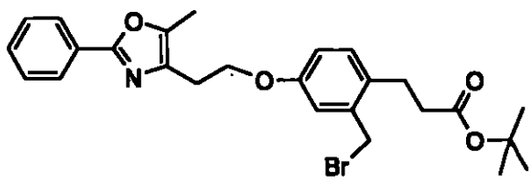
MS (ES) *m/e* 410 (M+1).

Ejemplo 674

Ácido 3-{2-*sec*-butoximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico



Etapa A: Éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-bromometil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}
propiónico



Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con éster terc-butílico del ácido 3-{2-hidroximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico (1,0 g, 2,29 mmol), THF anhidro (25 ml), y después trifenilfosfina (1,20 g, 4,57 mmol) y CBr_4 (1,52 g, 4,57 mmol). La mezcla amarilla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h y se vertió en EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró. El producto bruto se purificó usando cromatografía radial (EtOAc:hexanos

15:85 a 25:75) para dar un aceite incoloro (0,95 g, 83%). MS (ES) *m/e* 501 (M+1).

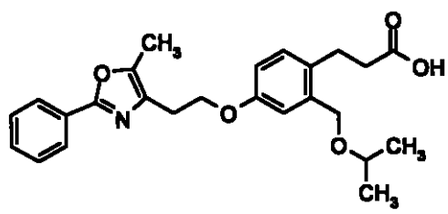
Etapa B: Ácido 3-{2-*sec*-butoximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico

Un matraz de fondo redondo de 15 ml secado a la llama se cargó con 2-butanol (0,92 ml, 1,0 mmol), DMF anhidra (1 ml), y después NaH (0,013 g, 0,2 mmol, dispersión en aceite al 60%). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo durante 15 min, y se añadió éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-bromometil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico ((0,050 g,0,10 mmol) en DMF anhidra (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se formó una mezcla del producto del ácido libre y *terc*-butil éster. La reacción se vertió en EtOAc (40 ml), se lavó con salmuera (3x), se secó (Na_2SO_4), y se concentró. El aceite bruto se disolvió después directamente en CH_2Cl_2 (1 ml) y se trató con TFA (1,5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró. El residuo del producto bruto se purificó usando cromatografía radial (EtOAc:hexanos 15:85 a 1:1) para dar un aceite amarillo (0,012 g, 27%). MS (ES) *m/e* 438 (M+1).

Los siguientes Ejemplos 675 a 680 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 674.

Ejemplo 675

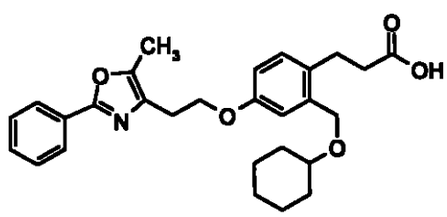
Ácido 3-{2-isopropoximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-fenil}propiónico



MS (ES) *m/e* 424 (M+1).

Ejemplo 676

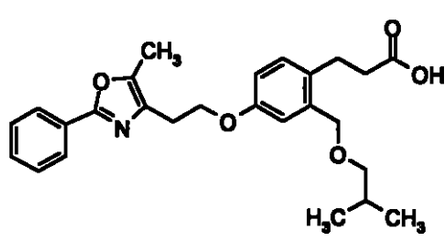
Ácido 3-{2-ciclohexiloximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico



MS (ES) *m/e* 464 (M+1).

Ejemplo 677

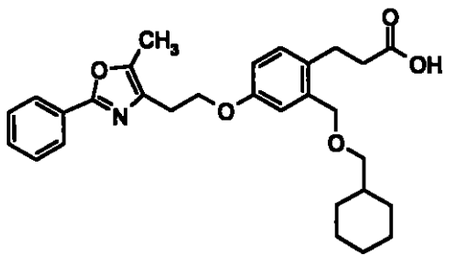
Ácido 3-{2-isobutoximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico



MS (ES) *m/e* 438 (M+1).

Ejemplo 678

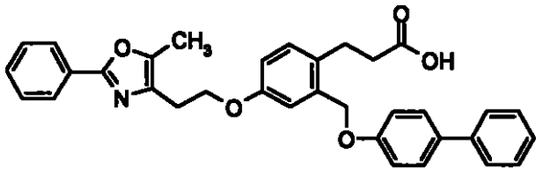
Ácido 3-{2-ciclohexilmetoximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico



MS (ES) *m/e* 478 (M+1).

Ejemplo 679

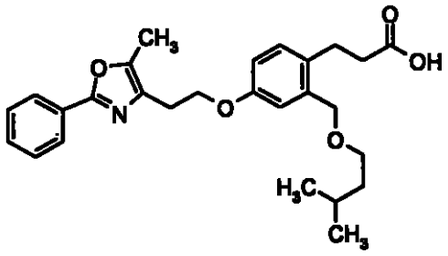
Ácido 3-{2-(bifenil-4-iloximetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico



MS (ES) *m/e* 534 (M+1).

Ejemplo 680

Ácido 3-{2-(3-metilbutoximetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico

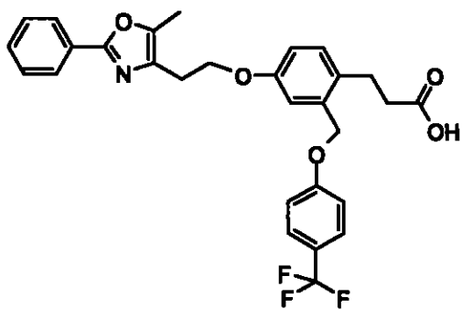


MS (ES) *m/e* 452 (M+1).

Ejemplo 681

Ácido 3-[4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(4-trifluorometilfenoximetil)-fenil]propiónico

1536

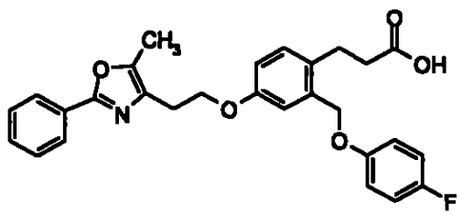


Procedimiento general para síntesis paralela usando el aparato DynaVac Carousel. Un tubo de vidrio de 50 ml con tapa a rosca y entrada de nitrógeno se cargó con éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-bromometil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico (0,040 g, 0,080 mmol), 4-trifluorometilfenol (0,019 g 0,12 mmol), DMF anhidra (0,5 ml), y después carbonato de cesio (0,039 g, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis de MS de la reacción indicó la formación del producto del éster intermedio [MS (ES) *m/e* 582 (M+1)]. La mezcla de reacción se vertió en éter (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2x), se secó (Na_2SO_4), y se concentró. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 (1 ml) y ácido trifluoroacético (5 ml) se le añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se concentró. La mezcla del producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa y de masa dirigida para proporcionar el compuesto del título (0,045 g, 64%). MS (ES) *m/e* 526 (M+1).

Los siguientes Ejemplos 682 a 691 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 681.

Ejemplo 682

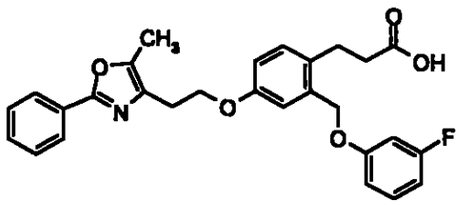
Ácido 3-{2-(4-fluorofenoximetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico



MS (ES) *m/e* 476 (M+1).

Ejemplo 683

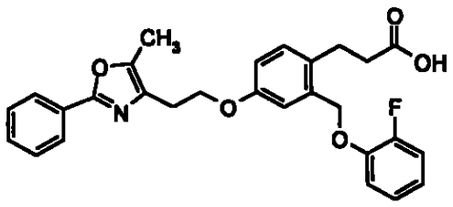
Ácido 3-{2-(3-fluorofenoximetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico



MS (ES) *m/e* 476 (M+1).

Ejemplo 684

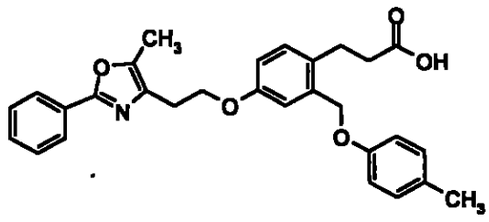
Ácido 3-{2-(2-fluorofenoximetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico



MS (ES) *m/e* 476 (M+1).

Ejemplo 685

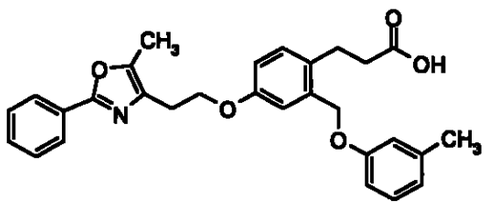
Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-*p*-toliloximetilfenil}propiónico



MS (ES) *m/e* 472 (M+1).

Ejemplo 686

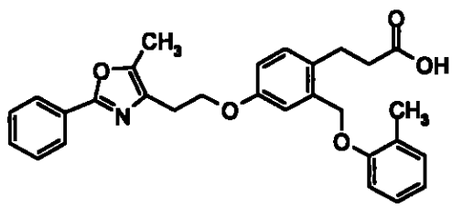
Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-*m*-toliloximetilfenil}propiónico



MS (ES) *m/e* 472 (M+1).

Ejemplo 687

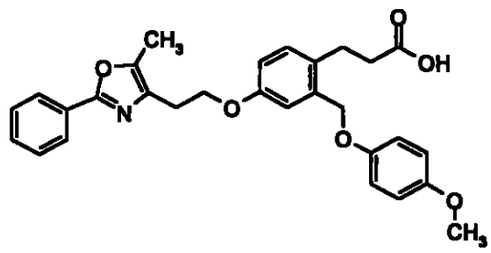
Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-*o*-toliloximetilfenil}propiónico



MS (ES) *m/e* 472 (M+1).

Ejemplo 688

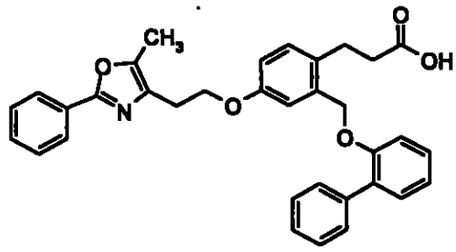
Ácido 3-{2-(4-metoxifenoximetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico



MS (ES) *m/e* 488 (M+1).

Ejemplo 689

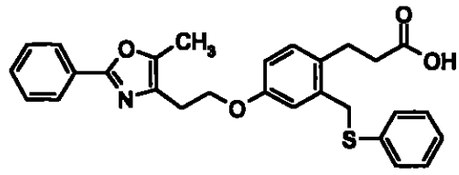
Ácido 3-{2-(bifenil-2-iloximetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico



MS (ES) *m/e* 534 (M+1).

Ejemplo 690

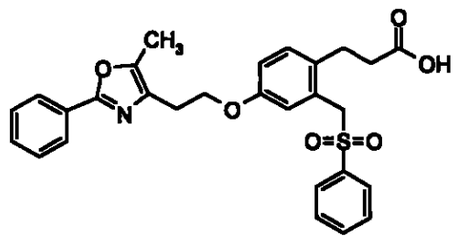
Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-fenilsulfanilmetilfenil}propiónico



MS (ES) *m/e* 474 (M+1).

Ejemplo 691

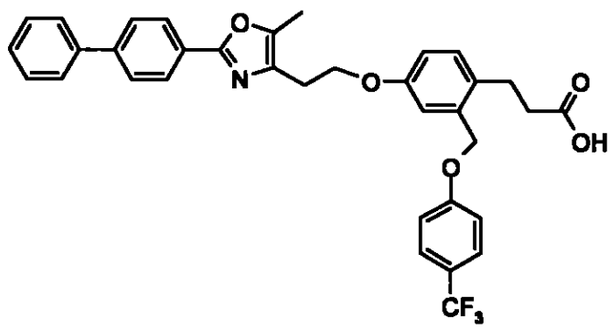
Ácido 3-{2-bencenosulfonilmetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico



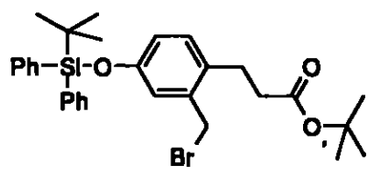
MS (ES) *m/e* 506 (M+1).

Ejemplo 692

Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(4-trifluorometilfenoxi-metil)-fenil]-propiónico



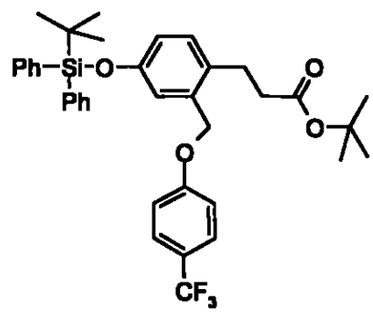
Etapa A: Éster *terc*-butílico del ácido 3-[2-bromometil-4-(terc-butildifenilsilaniloxi)fenil]propiónico



Un matraz de fondo redondo de 200 ml se cargó con éster *terc*-butílico del ácido 3-[4-(*terc*-butil-difenilsilaniloxi)-2-hidroximetilfenil]propiónico (3,03 g, 6,18 mmol), THF anhidro (75 ml), y después trifenilfosfina (3,24 g, 12,4 mmol) y CBr_4 (4,10 g, 12,4 mmol). La mezcla amarilla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h y se concentró. El residuo se diluyó

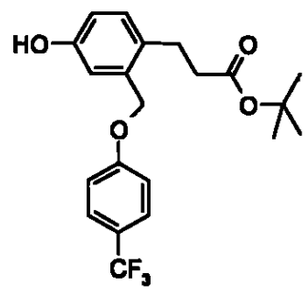
con EtOAc (500 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2x), se secó (Na_2SO_4), y se concentró para dar un sólido. El producto bruto se purificó usando el sistema de cromatografía de media presión Biotage (EtOAc:hexanos 10:90) para dar un aceite amarillo (2,95 g, 86%), MS (ES) *m/e* 572 ($M+NH_4$).

Etapa B: Éster *terc*-butílico del ácido 3-[4-(*terc*-butildifenilsilaniloxi)-2-(4-trifluorometilfenoximetil) fenil]-propiónico



Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con éster *terc*-butílico del ácido 3-[2-bromometil-4-(*terc*-butildifenilsilaniloxi)fenil]propiónico (1,0 g, 1,81 mmol), DMF anhidra (10 ml), y después 4-trifluorometilfenol (0,44 g, 2,7 mmol) y carbonato de cesio (0,88 g, 2,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2x), se secó (Na_2SO_4), y se concentró para dar un aceite amarillo. El residuo bruto se purificó usando radial (EtOAc:hexanos 15:85 a 50:50) para dar un aceite amarillo (0,66 g, 58%). MS (ES) *m/e* 635 (M+1).

Etapa C: Éster *terc*-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(4-trifluorometilfenoximetil)fenil]propiónico



Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con éster *terc*-butílico del ácido 3-[4-(terc-butildifenilsilaniloxi)-2-(4-trifluorometilfenoximetil)fenil]propiónico (0,65 g, 1,02 mmol), THF anhidro (40 ml), y después fluoruro de tetrabutilamonio (3,1 ml, 3,1 mmol, 1,0 M en THF). La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2x), se secó (Na_2SO_4), y se concentró hasta un aceite naranja. El aceite bruto se purificó usando cromatografía radial (EtOAc:hexanos 15:85) para dar un sólido blanco (0,31 g, 77%). MS (ES) *m/e* 395 (M-1).

Etapa D: Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(4-trifluorometilfenoxi-metil)-fenil]-propiónico

Procedimiento General para síntesis paralela usando el aparato DynaVac Carousel: Un tubo de vidrio de 50 ml con tapa a rosca y entrada de nitrógeno se cargó con éster *terc*-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(4-trifluorometilfenoximetil)fenil]propiónico (0,050 g, 0,146 mmol), 2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (0,078 g, 0,18 mmol), DMF anhidra (0,5 ml), y después carbonato de cesio (0,072 g, 0,22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis MS de la reacción indicó la formación del éster intermedio MS (ES) *m/e* 658 (M+1). La mezcla de reacción se vertió en éter (30 ml). La capa orgánica se lavó con

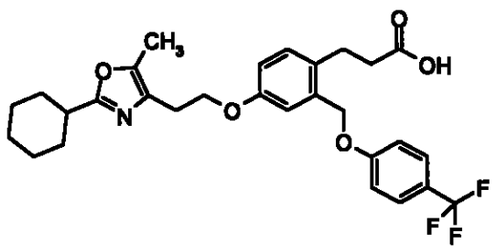
1543

salmuera (2x), se secó (Na_2SO_4), y se concentró. El residuo bruto se diluyó con CH_2Cl_2 (2 ml) y después ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró en una atmósfera de N_2. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa y de masa dirigida para proporcionar el compuesto del título (0,053 g, 71%) . ^{1}H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 2,41 (s, 3H), 2,70 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,95-3,05 (m, 4H), 4,28 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,90 (dd, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,41-7,72 (m, 9H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H). MS (ES) *m/e* 602 (M+1).

Los siguientes Ejemplos 693 a 697 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 692.

Ejemplo 693

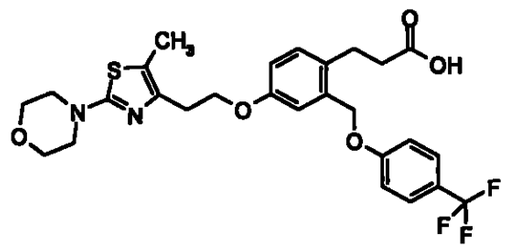
Ácido 3-[4-[2-(2-ciclohexil-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(4-trifluorometilfenoximetil)fenil]propiónico



MS (ES) *m/e* 532 (M+1).

Ejemplo 694

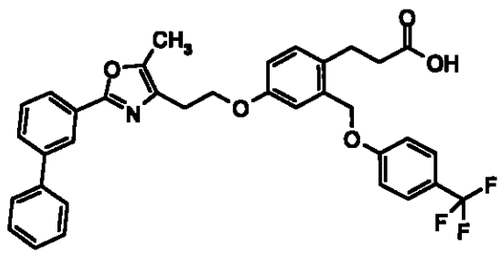
Ácido 3-[4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-il-tiazol-4-il)etoxi]-2-(4-trifluorometilfenoximetil)fenil]propiónico



MS (ES) *m/e* 551 (M+1).

Ejemplo 695

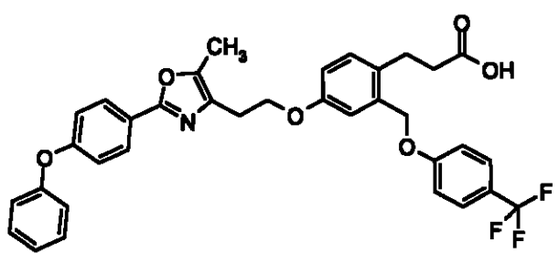
Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(4-trifluorometil-fenoximetil)fenil]propiónico



MS (ES) *m/e* 602 (M+1).

Ejemplo 696

Ácido 3-[4-[2-[5-metil-2-(4-fenoxifenil)oxazol-4-il]etoxi]-2-(4-trifluorometilfenoximetil)fenil]propiónico



MS (ES) *m/e* 618 (M+1).

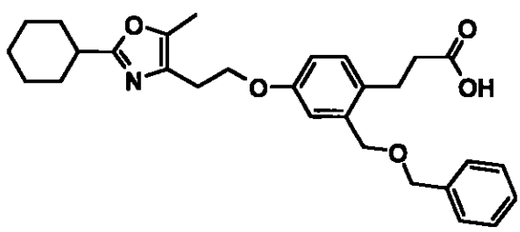
Ejemplo 697

Ácido 3-[4-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-ilmetoxi]-2-(4-trifluorometilfenoximetil)fenil]propiónico

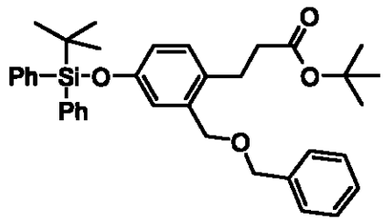
MS (ES) *m/e* 596 (M+1)

Ejemplo 698

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



Etapa A: Éster *terc*-butílico del ácido 3-[2-benciloximetil-4-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-fenil]-propiónico

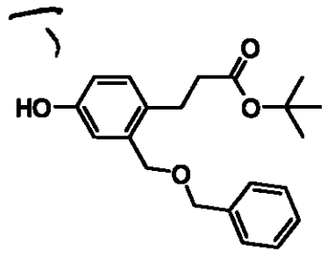


Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con éster *terc*-butílico del ácido 3-[4-(terc-butil-difenilsilaniloxi)-2-hidroximetilfenil]propiónico (1,52 g, 3,10 mmol), DMF anhidra (15 ml), y después bromuro de bencilo (1,84 ml, 15,5 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a -10°C, y se añadió NaH (0,124 g, 3,10 mmol, dispersión en aceite al 60%). La mezcla se agitó durante 5 h, y se vertió en EtOAc (150 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2x), se secó (Na_2SO_4), y se concentró hasta un aceite pardo. El

aceite bruto se purificó usando cromatografía radial (EtOAc:hexanos 2:98 a 5:95) para dar aceite amarillo pálido (1,04 g, 58%). MS (ES) *m/e* 598 ($M+NH_4$).

1547

Etapa B: Éster terc-butílico del ácido 3-(2-benciloximetil-4-hidroxi-fenil)-propiónico



Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con éster terc-butílico del ácido 3-[2-benciloximetil-4-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-fenil]-propiónico (1,03 g, 1,77 mmol), THF anhidro (60 ml), y después con fluoruro de tetrabutilamonio (5,3 ml, 5,3 mmol, 1,0 M en THF). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h, se concentró, y se diluyó con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2x), se secó (Na_2SO_4), y se concentró para dar un aceite. El aceite bruto se purificó usando cromatografía radial (EtOAc:hexanos 10:90 a 50:50) para dar un sólido blanco (0,52 g, 86%). MS (ES) *m/e* 343 (M-1).

Etapa C: Ácido 3-[2-benciloximetil-4-[2-(2-ciclohexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil]-propiónico

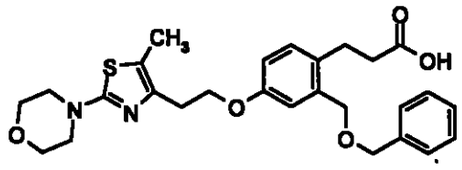
Procedimiento General para la síntesis paralela de análogos usando el aparato DynaVac Carousel: Un tubo de vidrio de 50 ml con tapa a rosca y entrada se nitrógeno se cargó con éster terc-butílico del ácido 3-(2-benciloximetil-4-hidroxi-fenil)-propiónico (0,050 g, 0,146 mmol), 2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (0,078 g, 0,18 mmol), DMF anhidra (0,5 ml), y después con carbonato de cesio (0,072 g, 0,22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis MS de la reacción indicó que se había formado el éster intermedio, MS (ES) *m/e* 534

(M+1). La reacción bruta se vertió en éter (30 ml), y se lavó con salmuera (2x), se secó (Na_2SO_4), y se concentró al vacío. El residuo bruto se disolvió en CH_2Cl_2 (2 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró en una atmósfera de N_2. El producto bruto se purificó HPLC de fase inversa dirigida de masas para proporcionar 0,053 g (71%) del ácido 3-{4-[2-(2-Ciclohexil-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-fenoximetilfenil}propiónico . MS (ES) *m/e* 478 (M+1).

Los siguientes Ejemplos 699 a 704 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 698.

Ejemplo 699

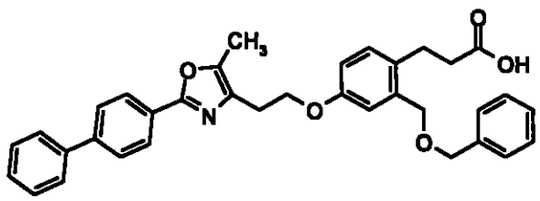
Ácido 3-{2-benciloximetil-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico



MS (ES) *m/e* 497 (M+1).

Ejemplo 670

Ácido 3-{2-benciloximetil-4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico

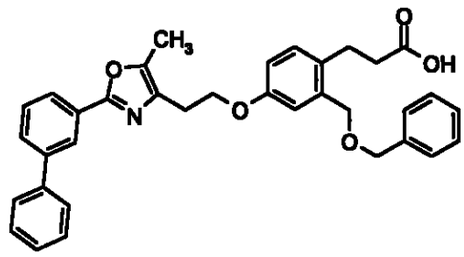


MS (ES) *m/e* 548 (M+1).

1549

Ejemplo 671

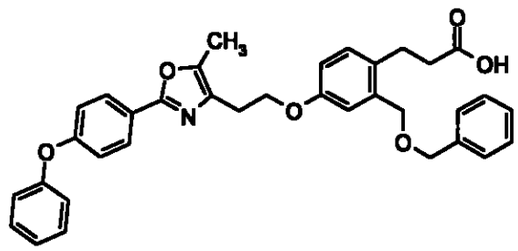
Ácido 3-{2-benciloximetil-4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-fenil}propiónico



MS (ES) *m/e* 548 (M+1).

Ejemplo 672

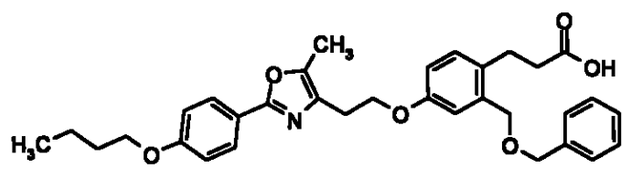
Ácido 3-(2-benciloximetil-4-{2-[5-metil-2-(4-fenoxifenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil)propiónico



MS (ES) *m/e* 564 (M+1).

Ejemplo 673

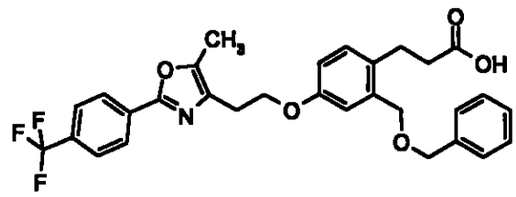
Ácido 3-(2-benciloximetil-4-{2-[2-(4-butoxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenil)propiónico



MS (ES) *m/e* 544 (M+1).

Ejemplo 674

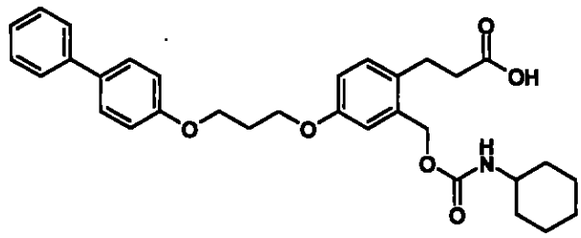
Ácido 3-(2-benciloximetil-4-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil)propiónico



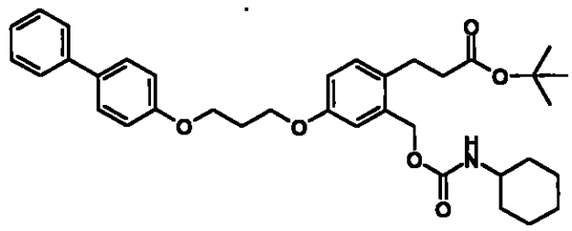
MS (ES) *m/e* 540 (M+1).

Ejemplo 705

Ácido 3-{4-[3-(bifenil-4-iloxi)-propoxi]-2-ciclohexilcarbamoiloximetil-fenil}-propiónico



Etapa A: Éster terc-butílico del ácido 3-{4-[3-(bifenil-4-iloxi)-propoxi]-2-ciclohexilcarbamoiloximetil-fenil}-propiónico



Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-hidroxi-fenil)-propiónico (50 mg, 0,13 mmol; Ejemplo 652 Etapa D), 4-(3-bromo-propoxi)-bifenilo (58 mg, 0,2 mmol;

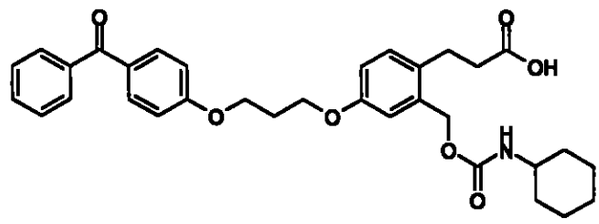
Tetrahedron 1994, *50*, 3427), y carbonato potásico (53 mg, 0,39 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se calentó a 80°C durante una noche. Se añadieron acetato de etilo (20 ml) y H_2O (20 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron. La mezcla bruta se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo 4/1) para dar el compuesto del título (50 mg, 65%). ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): d 7,54 (m, 4H), 7,42 (t, 2H, *J* = 7,6), 7,32 (d, 1H, *J* = 8,4), 7,12 (d, 1H, *J* = 8,3), 6,99 (d, 2H, *J* = 8,7), 6,93 (d, 1H, *J* = 2,2), 6,82 (dd, 1H, *J* = 8,4, 2,7), 5,09 (s, 2H), 4,74 (d, 1H, *J* = 7,5), 4,18 (m, 4H), 3,56-3,42 (m, 1H), 2,90 (t, 2H, *J* = 7,8), 2,48 (t, 2H, *J* = 7,8), 2,28 (qn, 2H, *J* = 6,0), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,75-1,08 (m, 8H), 1,44 (s, 9H).

Etapa B: Ácido 3-{4-[3-(bifenil-4-iloxi)-propoxi]-2-ciclohexilcarbamoiloximetil-fenil}-propiónico

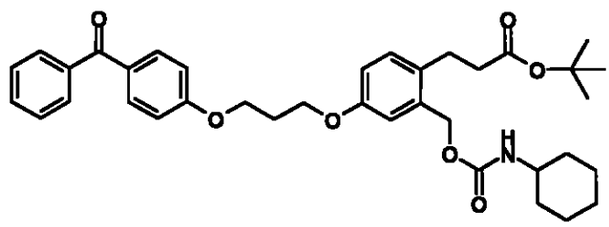
Se añadió ácido trifluoroacético (0,032 ml, 0,42 mmol) a una solución de éster terc-butílico del ácido 3-{4-[3-(bifenil-4-iloxi)-propoxi]-2-ciclohexilcarbamoiloximetil-fenil}-propiónico (50 mg, 0,085 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (41 mg, 90%). ^{1}H-RMN (200 MHz, $CDCl_3$): d 9,4 (s a, 1H), 7,58-7,49 (m, 4H), 7,42 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,13 (d, 1H, *J* = 8,3), 7,00-6,93 (m, 3H), 6,84 (dd, 1H, *J* = 7,8, 2,7), 5,11 (s, 2H), 4,76 (s a, 1H), 4,17 (m, 4H), 3,57-3,35 (m, 1H), 2,95 (t, 2H, *J* = 7,8), 2,63 (t, 2H, *J* = 7,8), 2,27 (qn, 2H, *J* = 6,0), 1,99-1,05 (m, 10H).

Ejemplo 706

Ácido 3-{4-[3-(4-benzoil-fenoxi)-propoxi]-2-ciclohexilcarbamoiloximetil-fenil}-propiónico



Etapa A: Éster terc-butílico del ácido 3-{4-[3-(4-benzoil-fenoxi)-propoxi]-2-ciclohexilcarbamoiloximetil-fenil}-propiónico



Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-hidroxi-fenil)-propiónico (50 mg, 0,13 mmol; Ejemplo 652 Etapa D), [4-(3-bromo-propoxi)-fenil]-fenil-metanona (64 mg, 0,2 mmol, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1990, *63*, 1342) y carbonato potásico (53 mg, 0,39 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se calentó a 80ºC durante una noche. Se añadieron acetato de etilo (20 ml) y H_2O (20 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron. La mezcla bruta se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo 4/1) para dar el compuesto del título (50 mg, 62%). ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): d 7,74 (d, 2H, *J* = 8,5), 7,68 (d, 2H, *J* = 7,7), 7,48 (d, 1H, *J* = 8,4), 7,40 (m, 2H), 7,05 (d, 1H, *J* = 8,5), 6,90 (d, 2H, *J* = 8,6), 6,85 (s, 1H), 6,74 (dd, 1H, *J* = 8,5, 2,2), 5,04 (s, 2H), 4,68 (d, 1H, *J* = 7,3), 4,17 (t, 2H, *J* = 5,9), 4,09 (t,

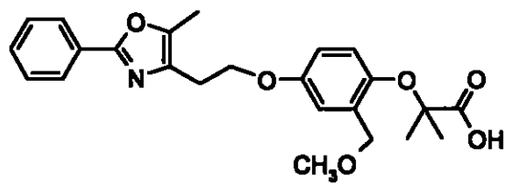
2H, *J* = 5,9), 3,43 (m, 1H), 2,82 (t, 2H, *J* = 7,8), 2,40 (t, 2H, *J* = 7,8), 2,21 (qn, 2H, *J* = 5,9), 1,85 (m, 2H), 1,67-1,02 (m, 8H), 1,36 (s, 9H).

Etapa B: Ácido 3-{4-[3-(4-benzoil-fenoxi)-propoxi]-2-ciclohexilcarbamoiloximetil-fenil}-propiónico

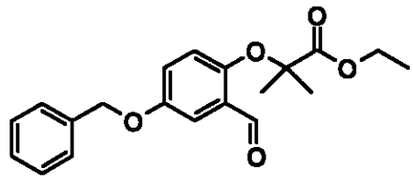
Se añadió ácido trifluoroacético (0,031 ml, 0,4 mmol) a una solución de éster terc-butílico del ácido 3-{4-[3-(4-benzoil-fenoxi)-propoxi]-2-ciclohexilcarbamoiloximetil-fenil}-propiónico (50 mg, 0,08 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se concentró al vacío para dar el compuesto del título. (39 mg, 88%). ^{1}H-RMN (200 MHz, $CDCl_3$): d 7,83-7,72 (m, 4H), 7,57-7,43 (m, 3H), 7,12 (d, 1H, *J* = 8,6), 6,98-82 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 4,82 (s a, 1H), 4,23 (t, 2H, *J* = 5,9), 4,15 (t, 2H, *J* = 5,9), 3,57-3,36 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,28 (qn, 2H, *J* = 5,9), 1,98-1,02 (m, 10H).

Ejemplo 708

Ácido 2-{2-metoximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico

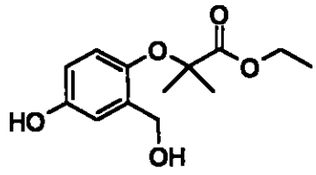


Etapa A: Éster etílico del ácido 2-(4-benciloxi-2-formil-fenoxi)-2-metil-propiónico



Se calentaron 5-benciloxi-2-hidroxi-benzaldehído (Kappe, T.; Witoszynskyj, T. *Arch. Pharm.*, 1975, *308* (5), 339-346) (169 g, 741 mmol), bromoisobutirato de etilo (164 ml, 1,11 mol), y carbonato de cesio (240 g, 741 mmol) en DMF seca (600 ml a 80 °C durante 15 h. Se añadieron más carbonato de cesio (5 g) y bromoisobutirato de etilo (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (4 l), y se lavó con agua (3 x 2 l). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró hasta un aceite pardo. El producto bruto se recristalizó en EtOAc (150 ml) con hexanos hasta la turbidez para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (210 g, 83%): p.f. 65 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 1,24 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz), 1,62 (s, 6H), 4,23 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz), 6,81 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,10 (dd, 1H, *J* = 4,6, 9,0 Hz), 7,30-7,43 (m, 6H); MS (ES) *m/e* 343,1 [M+1].

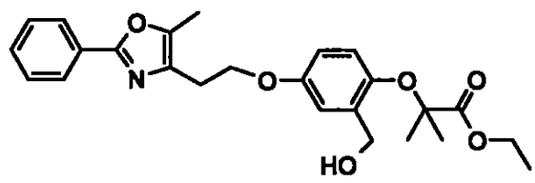
Etapa B: Éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-hidroximetil-fenoxi)-2-metil-propiónico



Se trató éster etílico del ácido 2-(4-benciloxi-2-formil-fenoxi)-2-metil-propiónico (185 g, 540 mmol) en etanol (700 ml) con Pd al 10%/C (205 g) e hidrógeno (60 psi (413,68 kPa)) a 50 °C durante 2 d. La mezcla se filtró a

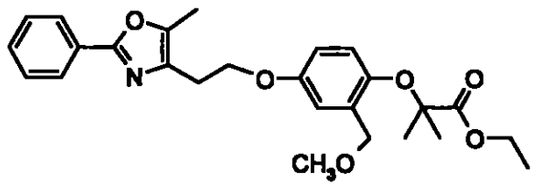
través de Celite, se lavó con etanol (1,5 l), y se concentró. El residuo se recristalizó en EtOAc/hexanos para dar el compuesto del título (116 g). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d 1,26 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz), 1,52 (s, 6H), 2,14 (s, 3H), 4,23 (q, 2H, *J* = 7,3 Hz), 4,59 (s a, 2H), 6,61-6,68 (m, 2H), 6,77 (d, 1H, *J* = 2,8 Hz).

Etapa C: Éster etílico del ácido 2-{2-hidroximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico



Un matraz de fondo redondo de 25 ml en una atmósfera de nitrógeno se cargó con 2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (0,77 g, 2,17 mmol), éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-hidroximetilfenoxi)-2-metilpropiónico (0,5 g, 1,97 mmol), y etanol absoluto (10 ml). Se añadió carbonato potásico (0,54 g, 3,94 mmol, malla 325) y la reacción se calentó a 80° C durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo bruto se diluyó con EtOAc (75 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2x), se secó (Na_2SO_4), y se concentró para dar un aceite. El producto bruto se purificó usando cromatografía radial (EtOAc:Hex 5:95 a 35:65) para dar un aceite incoloro (0,17 g, 20%). MS (ES) *m/e* 452 (M+1).

Etapa D: Éster etílico del ácido 2-{2-metoximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico



Un matraz de fondo redondo de 15 ml en una atmósfera de nitrógeno se cargó con éster etílico del ácido 2-{2-hidroximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico (0,075 g, 0,17 mmol), DMF anhidra (1 ml), y después con yoduro de metilo (0,16 ml, 1,7 mmol). La solución se enfrió en un baño de hielo y se trató con NaH (0,014 g, 0,34 mmol, dispersión en aceite al 60%). La mezcla se agitó durante 2 h, se vertió en EtOAc (6 ml) y salmuera (10 ml), y se acidificó usando ácido sulfúrico diluido. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), y se concentró para dar un aceite. El producto bruto se purificó usando cromatografía radial (EtOAc:Hex 15:85) para dar un aceite incoloro (0,039 g, 51%). MS (ES) *m/e* 454 (M+1).

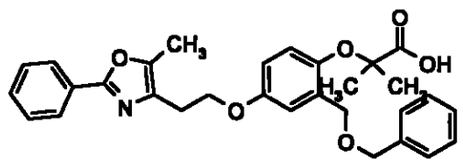
Etapa E: Ácido 2-{2-metoximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico

Un matraz de fondo redondo de 25 ml se cargó con éster etílico del ácido 2-{2-metoximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico (0,039 g, 0,087 mmol), etanol (2 ml), y después con NaOH acuoso 2 N (0,22 ml, 0,44 mmol). La solución se calentó a 55° C durante 1 h. La mezcla se concentró, se acidificó usando H_2SO_4 al 5% (1,5 ml), y se repartió entre CH_2Cl_2 (15 ml) y salmuera (15 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró y para dar un sólido blanco (0,024 g, 66%). MS (ES) *m/e* 426 (M+1).

1557

Ejemplo 709

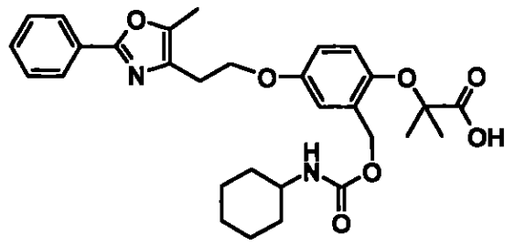
Ácido 2-{2-benciloximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)-etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico



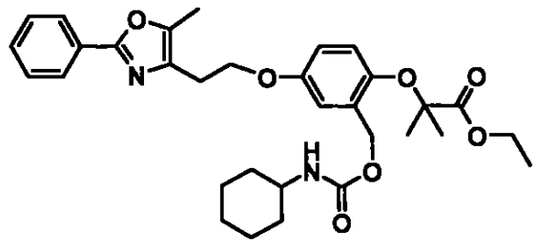
El compuesto anterior se prepara siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 708, MS (ES) *m/e* 502 (M+1).

Ejemplo 710

Ácido 2-{2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenoxi}-2-metil-propiónico



Etapa A: Éster etílico del ácido 3-{2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-[2-(2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}-propiónico



Un matraz de fondo redondo de 15 ml en una atmósfera de N_2 se cargó con éster etílico del ácido 2-{2-hidroximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-

il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico (0,075 g, 0,17 mmol), isocianato de ciclohexilo (0,13 ml, 1,0 mmol), CH_2Cl_2 anhidro (0,5 ml), y después con HCl 1,0 N en éter (0,086 ml, 0,086 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se diluyó con CH_2Cl_2 (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO) y se concentró para dar 0,10 g de un aceite bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa. MS (ES) *m/e* 564 (M+1).

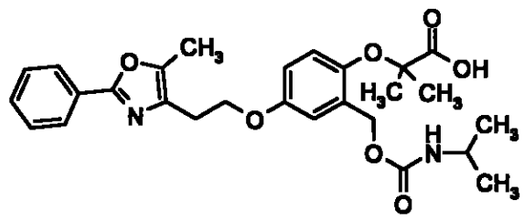
Etapa B: Ácido 3-{2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-[2-(2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}-propiónico

A un matraz de fondo redondo de 15 ml se le añadieron éster etílico del ácido 3-{2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-[2-(2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico (0,10 g, 0,17 mmol), etanol (2 ml), y después NaOH 2 N (0,48 ml, 0,96 mmol). La solución se calentó a 55°C durante 2 h. La mezcla se concentró, se acidificó usando H_2SO_4 al 5%(1,5 ml), y se repartió entre CH_2Cl_2 (15 ml) y salmuera (15 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo bruto se sometió a purificación por HPLC dirigida de masas para dar un sólido blanco (0,058 g, 63%) . MS (ES) *m/e* 537 (M+1).

Los siguientes Ejemplos 711 a 713 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 710.

Ejemplo 711

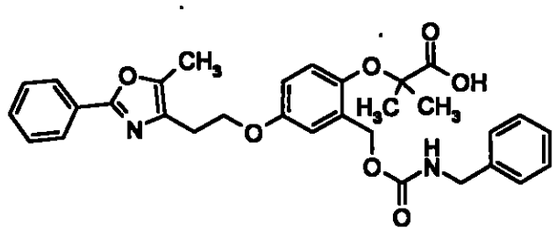
Ácido 2-{2-Isopropilcarbamoiloximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico



MS (ES) *m/e* 497 (M+1).

Ejemplo 712

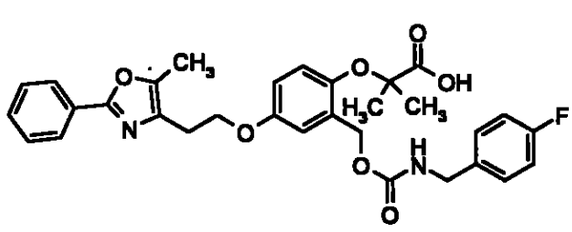
Ácido 2-{2-bencilcarbamoiloximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico



MS (ES) *m/e* 545 (M+1).

Ejemplo 713

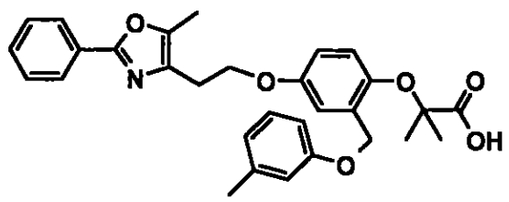
Ácido 2-{2-(4-fluorobencilcarbamoiloximetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico



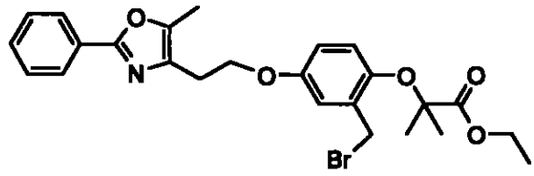
MS (ES) *m/e* 563 (M+1).

Ejemplo 714

Ácido 2-metil-2-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-m-toliloximetil-fenoxi}-propiónico



Etapa A: Éster etílico del ácido 2-{2-bromometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenoxi}-2-metil-propiónico



Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con éster etílico del ácido 2-{2-hidroximetil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenoxi}-2-metil-propiónico (1,0 g, 2,25 mmol), disuelto en THF anhidro (75 ml), y después con trifenilfosfina (1,18 g, 4,50 mmol) y CBr_4 (1,49 g, 4,50 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h y se vertió en EtOAc (135 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4), y se concentró. El producto bruto se purificó usando cromatografía radial (EtOAc:hexanos 15:85) para dar a el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,95 g, 76%).

Etapa B: Ácido 2-metil-2-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-m-toliloximetil-fenoxi}-propiónico

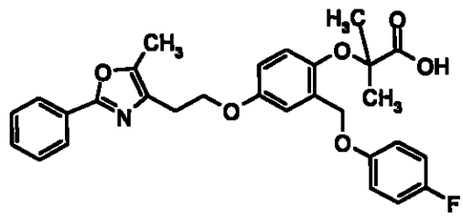
Procedimiento General para la síntesis paralela de análogos usando el aparato DynaVac Corousel: Un tubo de vidrio de 50 ml con tapa a rosca y entrada de nitrógeno se cargó con éster etílico del ácido 2-{2-bromometil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metil-propiónico (0,040 g, 0,080 mmol), *m*-cresol (0,012 ml, 0,12 mmol), etanol absoluto (1 ml), y

después con carbonato potásico (0,022 g, 0,16 mmol; malla 325). La mezcla se calentó a 80° C durante 4 h. El análisis MS de la reacción indicó que se había formado éster etílico del ácido 2-metil-2-{4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-*m*-toliloximetilfenoxi}-propiónico: MS (ES) *m/e* 530 (M+1). La mezcla de reacción se trató con NaOH 2 N (0,4 ml), se calentó a 55°C durante 3 h, se enfrió, y se concentró. El residuo se trató con HCl 5 N (0,75 ml) y CH_2Cl_2 (1 ml) y se vertió en un cartucho ChemElute de 3 ml para retirar la capa acuosa. El cartucho se lavó con CH_2Cl_2, y el disolvente se retiró al vacío. El residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa dirigida de masas para proporcionar el compuesto del título (0,032 g, 38%). MS (ES) *m/e* 502 (M+1).

Los siguientes Ejemplos 715 a 723 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 714.

Ejemplo 715

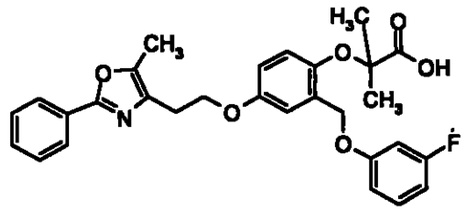
Ácido 2-{2-(4-fluorofenoximetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico



MS (ES) *m/e* 506 (M+1).

Ejemplo 716

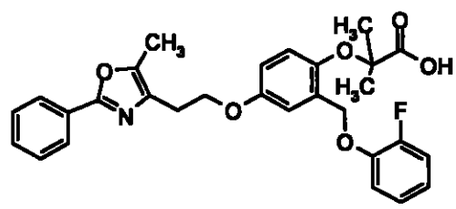
Ácido 2-{2-(3-fluorofenoximetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico



MS (ES) *m/e* 506 (M+1).

Ejemplo 717

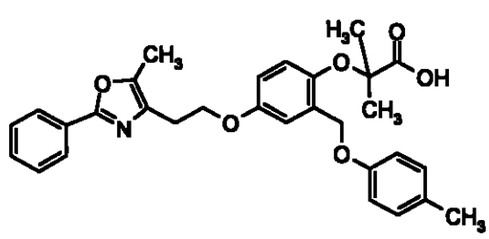
Ácido 2-{2-(2-fluorofenoximetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico



MS (ES) *m/e* 506 (M+1).

Ejemplo 718

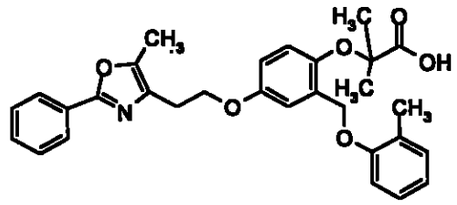
Ácido 2-metil-2-{4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-*p*-toliloximetilfenoxi}propiónico



MS (ES) *m/e* 502 (M+1).

Ejemplo 719

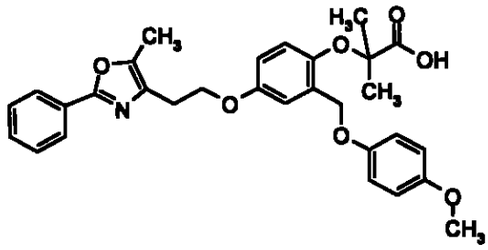
Ácido 2-metil-2-{4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-*o*-toliloximetilfenoxi}propiónico



MS (ES) *m/e* 502 (M+1).

Ejemplo 720

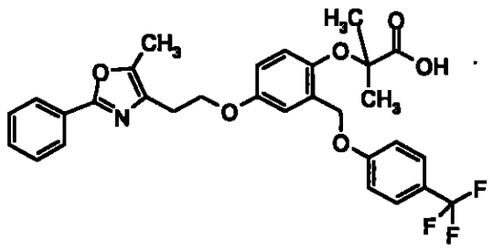
Ácido 2-{2-(4-metoxifenoximetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico



MS (ES) *m/e* 518 (M+1).

Ejemplo 721

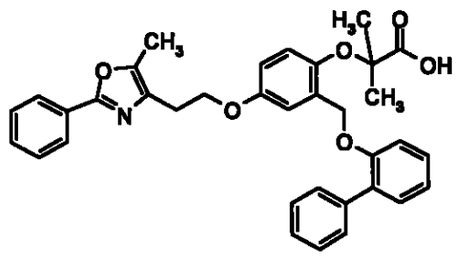
Ácido 2-metil-2-[4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(4-trifluorometilfenoximetil)fenoxi]propiónico



MS (ES) *m/e* 556 (M+1).

Ejemplo 722

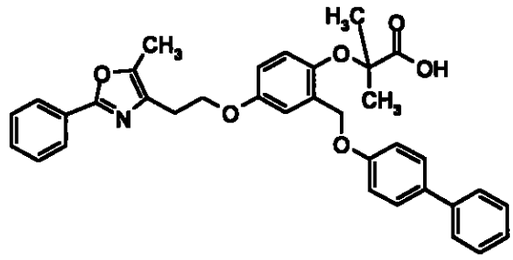
Ácido 2-{2-(bifenil-2-iloximetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico



MS (ES) *m/e* 564 (M+1).

Ejemplo 723

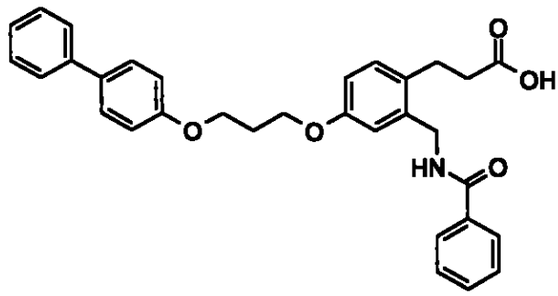
Ácido 2-{2-(bifenil-4-iloximetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico



MS (ES) *m/e* 564 (M+1).

Ejemplo 724

Ácido 3-{2-(benzoilaminometil)-4-[3-(bifenil-4-iloxi)propoxi]fenil} propiónico



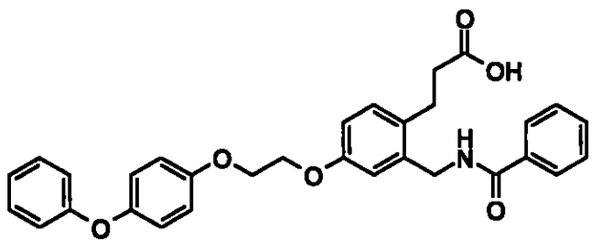
Una solución de 4-(3-bromo-propoxi)-bifenilo (291 mg, 1,00 mmol; Preparación 12) y éster terc-butílico del ácido 3-[2-(benzoilamino-metil)-4-

hidroxi-fenil]-propiónico (320 mg, 0,90 mmol; Preparación 21) en DMF (5 ml) se trató con K_2CO_3 (100 mg) y se calentó a 60°C durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se concentraron, y se purificaron usando cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10-30%/hexanos) para dar éster terc-butílico del ácido 3-{2-(benzoilaminometil)-4-[3-(bifenil-4-iloxi)propoxi]fenil} propiónico (450 mg). Este material se trató con una mezcla de CH_2Cl_2 (1,0 ml)/TFA (0,8 ml)/agua (0,1 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío para producir el producto del título en forma de un sólido blanco (380 mg, 75%). MS (ES) *m/e* 510,1 (M+1).

Los siguientes Ejemplos 725 a 757 se prepararon siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 724,

Ejemplo 725

Ácido 3-{2-(Benzoilaminometil)-4-[2-(4-fenoxi-fenoxi)etoxi]fenil} propiónico

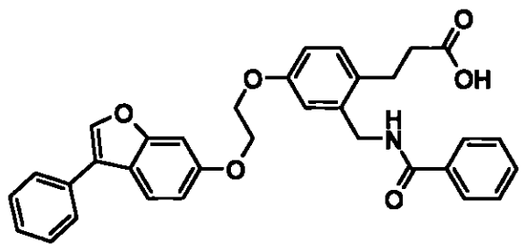


MS [ES] m/z 512 (M+1).

Ejemplo 726

Ácido 3-{2-(benzoilaminometil)-4-[2-(3-fenilbenzofurano-6-iloxi)etoxi]-fenil}-

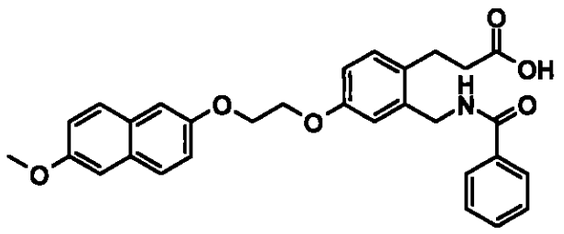
propiónico



MS [ES] m/z 536 (M+1).

Ejemplo 727

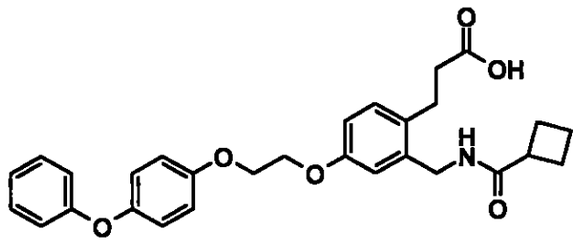
Ácido 3-{2-(benzoilaminometil)-4-[2-(6-metoxinaftalen-2-iloxi)etoxi]-fenil} propiónico



MS [ES] m/z 500 (M+1).

Ejemplo 728

Ácido 3-{2-[(ciclobutanocarbonilamino)metil]-4-[2-(4-fenoxifenoxi)-etoxi]fenil} propiónico

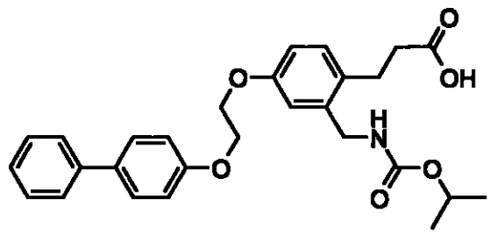


MS [ES] m/z 490 (M+1).

1562

Ejemplo 729

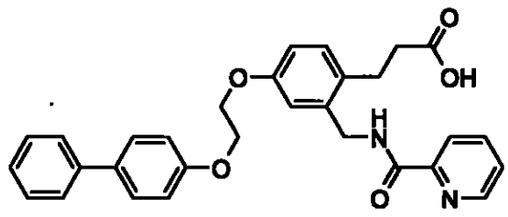
Ácido 3-[4-[2-(bifenil-4-iloxi)etoxi]-2-(isopropoxicarbonilaminometil)-fenil] propiónico



MS [ES] m/z 473 (M+1).

Ejemplo 730

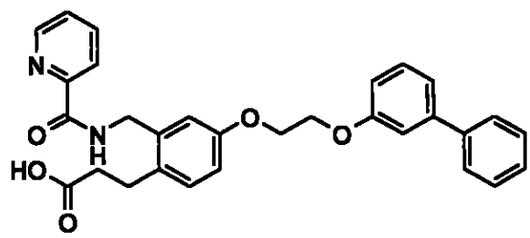
Ácido 3-(4-[2-(bifenil-4-iloxi)etoxi]-2-{[(piridina-2-carbonil)amino]metil}-fenil) propiónico



MS [ES] m/z 497 (M+1).

Ejemplo 731

Ácido 3-(4-[2-(bifenil-3-iloxi)etoxi]-2-{[(piridina-2-carbonil)amino]metil} fenil)propiónico

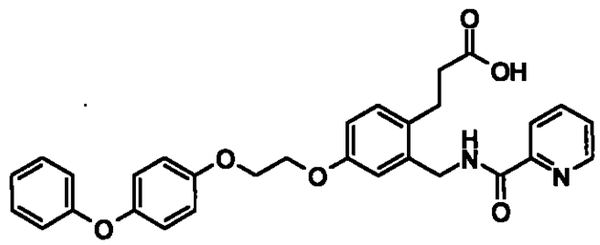


MS [ES] m/z 497 (M+1).

1368

Ejemplo 732

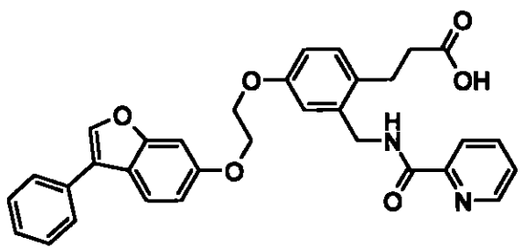
Ácido 3-(4-[2-(4-fenoxi-fenoxi)etoxi]-2-{[(piridina-2-carbonil)amino]-metil}fenil) propiónico



MS [ES] m/z 501 (M+1).

Ejemplo 733

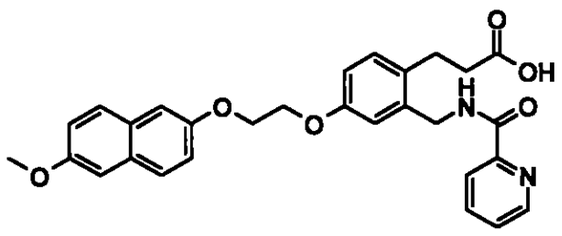
Ácido 3-(4-[2-(3-fenilbenzofurano-6-iloxi)etoxi]-2-{[(piridina-2-carbonil)-amino]metil}fenil) propiónico



MS [ES] m/z 537 (M+1).

Ejemplo 734

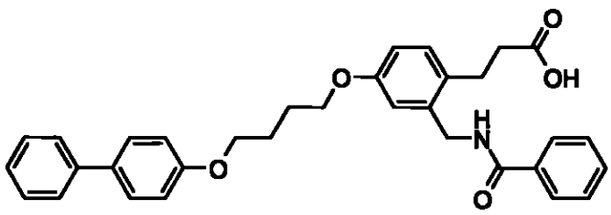
Ácido 3-(4-[2-(6-Metoxinaftalen-2-iloxi)etoxi]-2-{[(piridina-2-carbonil)-amino]metil}fenil) propiónico



MS [ES] m/z 501 (M+1).

Ejemplo 735

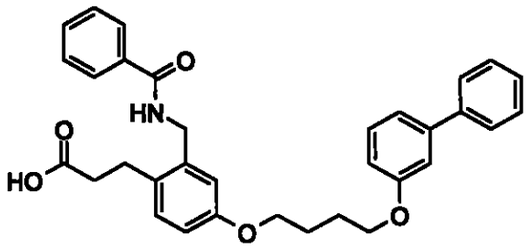
Ácido 3-{2-(benzoilaminometil)-4-[4-(bifenil-4-iloxi)butoxi]fenil} propiónico:



MS [ES] m/z 524 (M+1).

Ejemplo 736

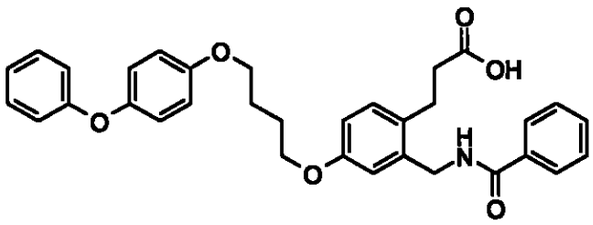
Ácido 3-{2-(benzoilaminometil)-4-[4-(bifenil-3-iloxi)butoxi]fenil} propiónico:



MS [ES] m/z 524 (M+1).

Ejemplo 737

Ácido 3-{2-(benzoilaminometil)-4-[4-(4-fenoxifenoxi)butoxi]fenil} propiónico:

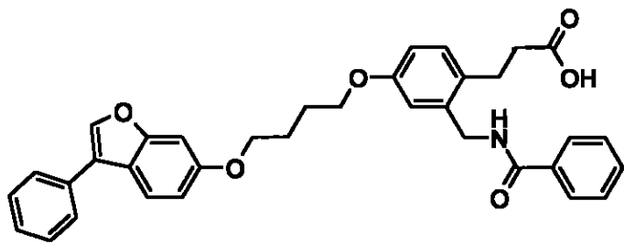


MS [ES] m/z 540 (M+1).

Ejemplo 738

Ácido 3-{2-(benzoilaminometil)-4-[4-(3-fenilbenzofurano-6-iloxi)butoxi] fenil}-

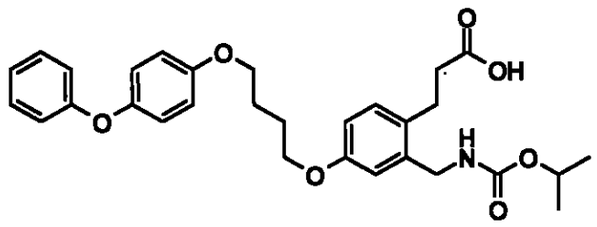
propiónico



MS [ES] m/z 564 (M+1).

Ejemplo 739

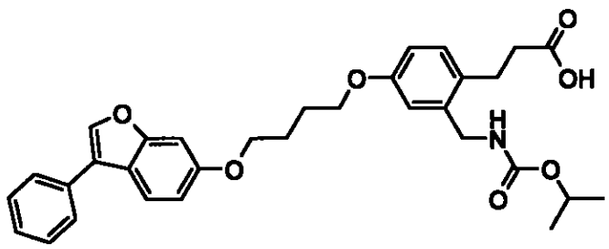
Ácido 3-{2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-[4-(4-fenoxifenoxi)butoxi]fenil} propiónico



MS [ES] m/z 522 (M+1).

Ejemplo 740

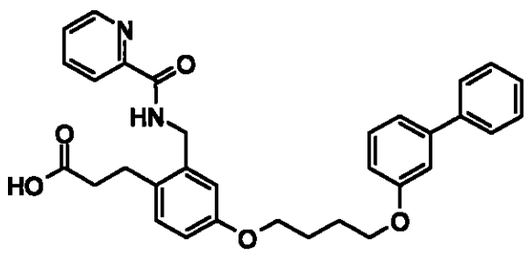
Ácido 3-{2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-[4-(3-fenilbenzofurano-6-iloxi)butoxi]fenil} propiónico



MS [ES] m/z 546 (M+1).

Ejemplo 741

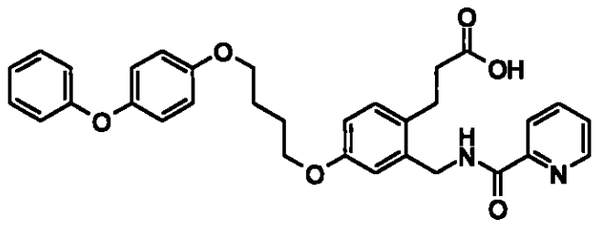
Ácido 3-(4-[4-(bifenil-3-iloxi)butoxi]-2-{[(piridina-2-carbonil)amino]metil}-fenil) propiónico



MS [ES] m/z 525 (M+1).

Ejemplo 742

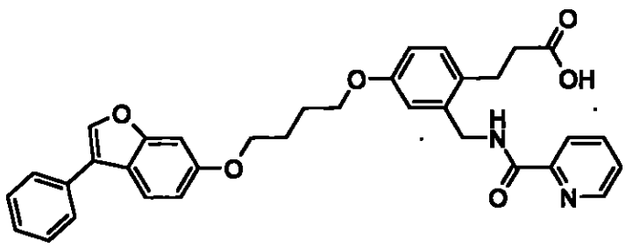
Ácido 3-(4-[4-(4-fenoxifenoxi)butoxi]-2-{[(piridina-2-carbonil)amino]-metil}fenil) propiónico



MS [ES] m/z 541 (M+1).

Ejemplo 743

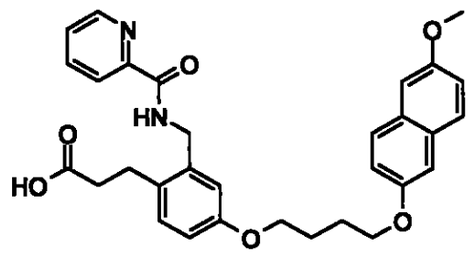
Ácido 3-(4-[4-(3-fenilbenzofurano-6-iloxi)butoxi]-2-{[(piridina-2-carbonil)-amino]metil} fenil) propiónico



MS [ES] m/z 565 (M+1).

Ejemplo 744

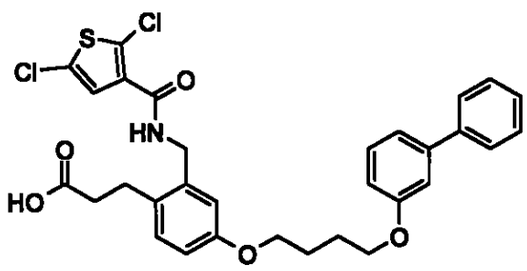
Ácido 3-(4-[4-(6-metoxinaftalen-2-iloxi)butoxi]-2-{[(piridina-2-carbonil)-amino]metil}fenil) propiónico



MS [ES] m/z 529 (M+1).

Ejemplo 745

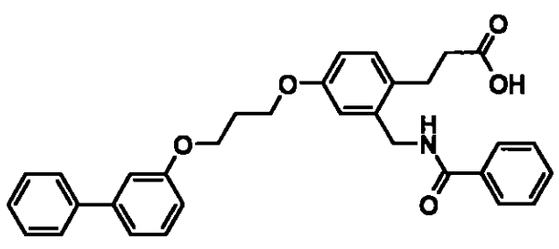
Ácido 3-(4-[4-(bifenil-3-iloxi)butoxi]-2-{[(2,5-diclorotiofeno-3-carbonil)-amino]metil}fenil) propiónico



MS [ES] m/z 599 (M+1).

Ejemplo 746

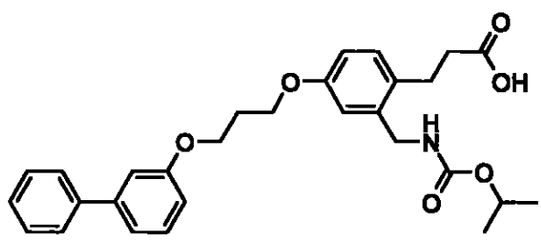
Ácido 3-{2-(benzoilaminometil)-4-[3-(bifenil-3-iloxi)propoxi]fenil} propiónico:



MS [ES] m/z 510 (M+1).

Ejemplo 747

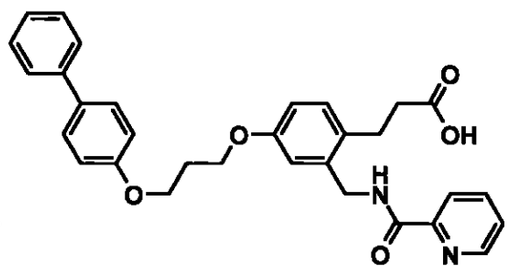
Ácido 3-[4-[3-(bifenil-3-iloxi)propoxi]-2-(isopropoxicarbonilaminometil)-fenil] propiónico



MS [ES] m/z 492 (M+1).

Ejemplo 748

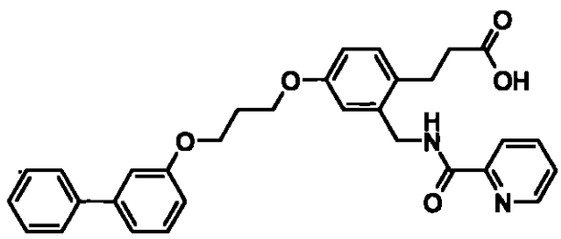
Ácido 3-(4-[3-(bifenil-4-iloxi)propoxi]-2-{[(piridina-2-carbonil)amino]metil}-fenil) propiónico



MS [ES] m/z 511 (M+1).

Ejemplo 749

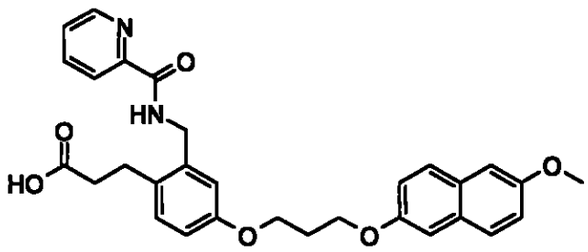
Ácido 3-(4-[3-(bifenil-3-iloxi)propoxi]-2-{[(piridina-2-carbonil)amino]metil} fenil) propiónico



MS [ES] m/z 511 (M+1).

Ejemplo 750

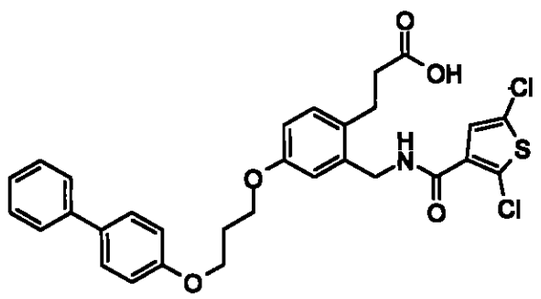
Ácido 3-(4-[3-(6-metoxinaftalen-2-iloxi)propoxi]-2-{[(piridina-2-carbonil)-amino]metil}fenil) propiónico



MS [ES] m/z 515 (M+1).

Ejemplo 751

Ácido 3-(4-[3-(bifenil-4-iloxi)propoxi]-2-{[(2,5-diclorotiofeno-3-carbonil)-amino]metil}fenil) propiónico

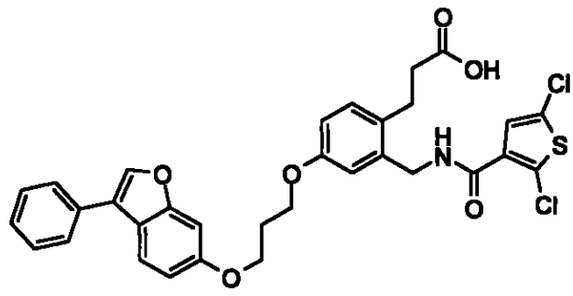


MS [ES] m/z 585 (M+1).

1575

Ejemplo 752

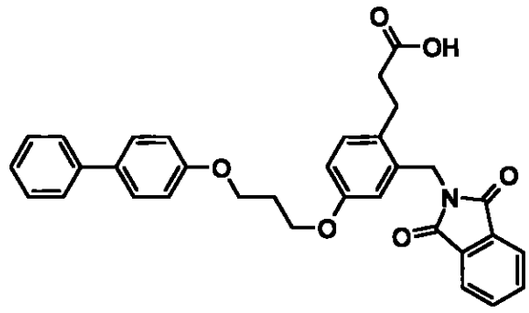
Ácido 3-{2-[[(2,5-diclorotiofeno-3-carbonil)amino]metil}-4-[3-(3-fenil-benzofurano-6-iloxi)propoxi]fenil} propiónico



MS [ES] m/z 625 (M+1).

Ejemplo 753

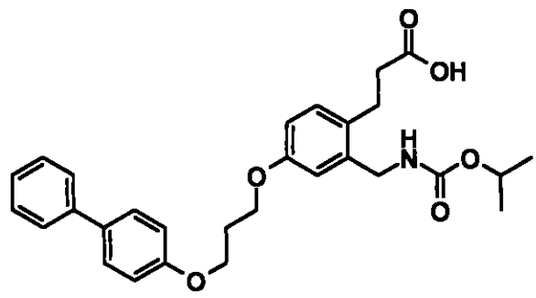
Ácido 3-[4-[3-(bifenil-4-iloxi)propoxi]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilmetil)fenil] propiónico



MS [ES] m/z 536 (M+1).

Ejemplo 754

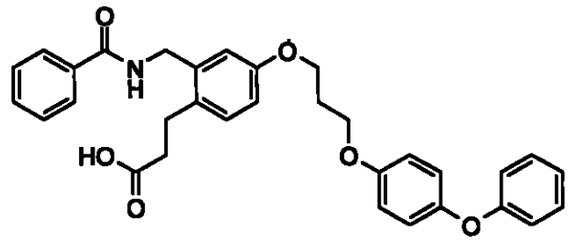
Ácido 3-[4-[3-(Bifenil-4-iloxi)propoxi]-2-(isopropoxicarbonilaminometil)-fenil] propiónico



MS [ES] m/z 492 (M+1).

Ejemplo 755

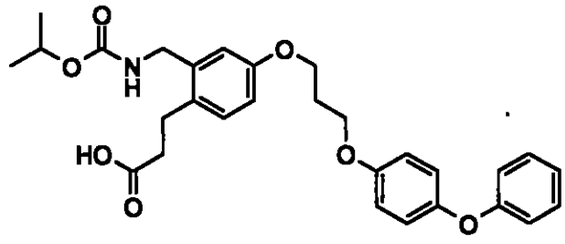
Ácido 3-{2-(benzoilaminometil)-4-[3-(4-fenoxifenoxi)propoxi]fenil} propiónico



MS [ES] m/z 526 (M+1).

Ejemplo 756

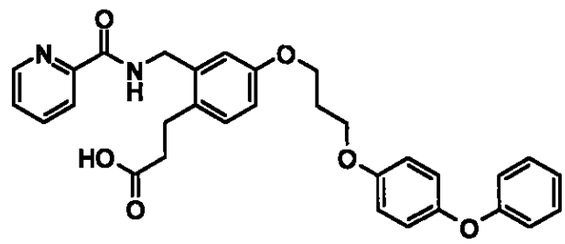
Ácido 3-{2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-[3-(4-fenoxifenoxi)propoxi]-fenil} propiónico



MS [ES] m/z 508 (M+1).

Ejemplo 757

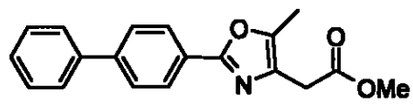
Ácido 3-(4-[3-(4-fenoxifenoxi)propoxi]-2-{[(piridina-2-carbonil)amino]-metil}fenil) propiónico



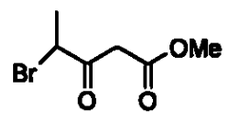
MS [ES] m/z 527 (M+1).

Ejemplo 758

Éster metílico del ácido (2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-acético

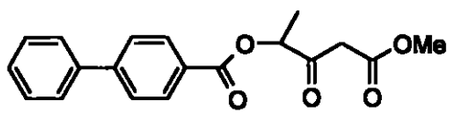


Etapa 1: Éster metílico del ácido 4-bromo-3-oxo-pentanoico



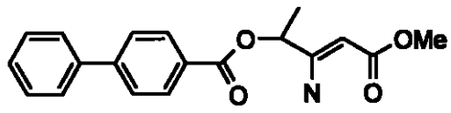
Se añadió gota a gota durante 2 h una solución de bromo (28,3 g, 0,177 mol) en cloroformo (30 ml) a una solución de propionilacetato de metilo (23,5 g, 0,177 mol) en cloroformo (155 ml) a 0-5°C. La mezcla se agitó durante 30 min, y se retiró el baño de refrigeración. La mezcla se agitó durante 18 h, y se añadió agua enfriada con hielo (200 ml). La capa orgánica se recogió y se lavó con agua fría (2 x 200 ml), tiosulfato sódico acuoso al 10% (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml). La solución filtrada se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar 36,5 g del compuesto del título en forma de un líquido transparente.

Etapa 2: 3-Metoxicarbonil-1-metil-2-oxo-propil éster del ácido bifenil-4-carboxílico



Una mezcla de ácido bifenil-4-carboxílico (800 g, 4,03 mol) en acetona (4,6 l) se trató gota a gota durante 13 min con trietilamina (0,6 L, 4,3 mol, 1,07 eq) mientras se mantenía la temperatura a 15-30°C. Se añadió gota a gota durante 21 min éster metílico del ácido 4-bromo-3-oxo-pentanoico (880 g, 4,21 mol, 1,04 eq) a 15-30°C. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota durante 85 minutos agua (9,6 l) a 15-30°C. La mezcla se agitó durante 2 h. El producto precipitado se recogió por filtración y se lavó dos veces con agua (1 l). El producto se secó al vacío a 50°C para producir 1291 g (rendimiento del 98%, pureza del 96% por HPLC) del compuesto del título.

Etapa 3: 2-Amino-3-metoxicarbonil-1-metil-alil éster del ácido bifenil-4-carboxílico



Una mezcla de 3-metoxicarbonil-1-metil-2-oxo-propil éster del ácido bifenil-4-carboxílico (1275 g, 3,9 mol, 1 eq) y acetato amónico (640 g, 8,3 mol) en etanol (10 l) se calentó con agitación a 70-75°C hasta que se consumió completamente el compuesto ceto éster (1-2 h). La mezcla después se mantuvo a 0-5°C durante 1,5 h. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con hexanos (2,5 l). El producto se secó durante una noche al vacío a

50°C para obtener 1244 g (rendimiento del 90%, pureza del 98% por HPLC) del compuesto del título.

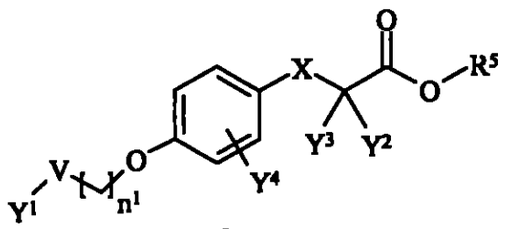
Etapa 4: Éster metílico del ácido (2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-acético

Una mezcla de 2-amino-3-metoxicarbonil-1-metil-alil éster del ácido bifenil-4-carboxílico (566 g, 1,74 mol, 1 eq) y acetato amónico (283 g, 3,67 mol) en ácido acético glacial (11,3 l) se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió, y se concentró. El residuo se coevaporó con tolueno (2 x 2,5 l) y EtOAc (2,5 l). La mezcla se diluyó con EtOAc (6,6 l) y se transfirió con EtOAc (2,2 l) matraz de separación con salida en el fondo. La mezcla se lavó dos veces con agua (2,2 l), $NaHCO_3$ acuoso saturado (1,1 l), y salmuera (2 x 2,2 l). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4, 550 g), se filtró con la ayuda de EtOAc (1,1 l), y se concentró. El residuo se disolvió en isopropanol (2 l) a 50°C y se dejó enfriar durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se mantuvo a 0°C-5°C durante 1 h. El sólido precipitado se rompió y se recogió por filtración. El sólido se lavó con isopropanol frío (4 x 0,55 l) y se secó durante una noche en una estufa de vacío a 50°C para producir 428 g del compuesto del título (72% en la Etapa 2).

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



I

y sales, solvatos, hidratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

n^1 es 2, 3, 4 ó 5;

V es un enlace o O;

X es CH_2 o O;

p es 0 ó 1;

m es 1-4;

Y^1 es:  donde,

 es: arilo o heteroarilo,

donde arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por:

hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halo, haloalquilo y haloalquiloxi;

Y^{1a} es: hidrógeno,

alquilo (C_0-C_3)-arilo,

C(O)-arilo,

heteroarilo,

cicloalquilo,

heterocicloalquilo,

ariloxi,

$NR^5(CH_2)_mOR^5$,

aril-Z-arilo,

aril-Z-heteroarilo,

aril-Z-cicloalquilo,

aril-Z-heterocicloalquilo,

heteroaril-Z-arilo,

heteroaril-Z-heterocicloalquilo o

heterocicloalquil-Z-arilo,

donde arilo, cicloalquilo, ariloxi, heteroarilo, y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por:

halo,

hidroxilo,

nitro,

ciano,

alquilo C_1-C_6,

alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con $N(R^5)_2$,

haloalquilo,

$N(R^5)_2$,

$N[C(O)R^5]_2$,

$N[S(O)_2R^5]_2$,

$NR^5S(O)_2R^5$,

$NR^5C(O)R^5$,

$NR^5C(O)OR^5$,

$C(O)N(R^5)_2$,

$C(O)OR^5$ y

$C(O)R^5$;

Z es: un enlace,

-oxígeno-

$-C(O)NR^5-$

$-NR^5C(O)-$,

$-NR^5C(O)O-$,

-C(O)-,

$-NR^5-$,

$-[O]_p(CH_2)_m-$,

$-(CH_2)_m[O]_p-$,

$-NR^5(CH_2)_m-$ o

$-(CH_2)_m NR^5-$;

cada uno de Y^2 e Y^3 es independientemente:

hidrógeno,

alquilo C_1-C_6 o

alcoxi C_1-C_6;

Y^4 es: alquil (C_1-C_3)-$NR^5C(O)$-alquil (C_0-C_{10})-Y^7,
alquil (C_1-C_3)-$NR^5C(O)$-alquenil (C_2-C_{10})-Y^7,
alquil (C_1-C_3)-$NR^5C(O)$-alquinil (C_2-C_{10})-Y^7;
alquil (C_1-C_3)-$NR^5C(O)O$-alquil (C_0-C_{10})-Y^7,
alquil (C_1-C_3)-$NR^5C(O)NR^5$-alquil (C_0-C_{10})-Y^7,
alquil (C_1-C_3)-$NR^5C(S)NR^5$-alquil (C_0-C_{10})-Y^7,
alquil (C_0-C_3)-$C(O)NR^5$-alquil (C_0-C_{10})-Y^7,
alquil (C_1-C_3)-$OC(O)NY^{10}Y^{11}$,
alquil (C_1-C_3)-$NY^{10}Y^{11}$,
alquil (C_1-C_3)-O-alquil (C_0-C_{10})-Y^7,
alquil (C_1-C_3)-S-alquil (C_0-C_{10})-Y^7 o
CN;

Y^7 es: hidrógeno,
arilo,
heteroarilo,
alquilo C_1-C_{12},
alcoxi C_1-C_6,
cicloalquilo,
heterocicloalquilo,
ariloxi,
C(O)-heteroarilo o
SR^6,
donde alquilo, arilo, ariloxi, alcoxi, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7:

cada uno de Y^{10} e Y^{11} es independientemente:

hidrógeno,

arilo,

heteroarilo,

alquilo C_1-C_{10},

cicloalquilo,

$SO_2(R^6)$; o

Y^{10} e Y^{11} conjuntamente son un anillo heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros o un anillo heterocicloalquilo condensado con arilo, y el anillo heterocicloalquilo contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S; y donde,

arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7;

R^5 es: hidrógeno o alquilo C_1-C_8;

R^6 es: hidrógeno,

alquilo C_1-C_{10},

cicloalquilo,

arilo, o

heteroarilo,

donde alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^7;

R^7 es: halo,

nitro,

oxo,

ciano,

hidroxilo,

bencilo,

fenilo,

fenoxi,

heteroarilo,

$C(O)R^6$,

alquilo C_1-C_{10},

alcoxi C_1-C_6,

haloalquilo C_1-C_6,

haloalquiloxi C_1-C_6,

$O(CH_2)_m$-fenilo,

$(CH_2)_mOC(O)$-arilo,

$C(O)OR^5$,

$S(O)_2R^5$,

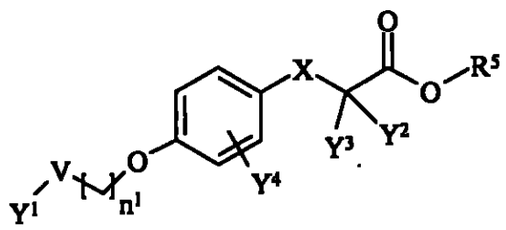
$S(O)_2N(R^5)_2$,

SR^5 o

$N(R^5)_2$,

donde fenilo y fenoxi están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo o trifluorometilo.

2. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural Ia:



Ia

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

Y^1 es un grupo sin sustituir o sustituido seleccionado entre el grupo compuesto por:

arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aril-alquilo C1-C4, heteroaril-alquilo C1-C4, cicloalquil-alquilo C1-C4, y t-butilo;

Y^2 se selecciona entre el grupo compuesto por:

H, alquilo C1-C10, cicloalquilo, (alquilo C1-C10)-Y^5 , O-Y^6;

Y^5 se selecciona entre el grupo compuesto por:

un grupo arilo, arilo sustituido, -COR^4, -$COOR^4$, -$CONR^6R^7$,-CSR^4 , y -$C(S)NR^6R^7$;

Y^6 se selecciona entre el grupo compuesto por:

un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo arilo, arilo sustituido, -COR^4, -$COOR^4$, -$CONR^6R^7$, -CSR^4, y -$C(S)NR^6R^7$;

cada uno de R^4, R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por:

H, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo arilo y un grupo arilo sustituido;

Y^3 se selecciona entre el grupo compuesto por:

H, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, y (alquilo C1-C10)-R^6; R^8 se selecciona entre el grupo compuesto por arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido; y

R^5 se selecciona entre el grupo compuesto por:

H, un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, un arilo, un arilo sustituido, y (alquilo C1-C10)-R^9;

R^9 se selecciona entre el grupo compuesto por:

arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido, aminoalquilo, y cicloalquilo;

V es un enlace o O;

X es CH_2 o O;

Y^4 se selecciona entre el grupo compuesto por:

-alquil (C1-C3)-O-W-Y^7, -C(O)NY^8Y^9, -alquil (C1-C3)-$NY^{10}Y^{11}$, y -alquil (C1-C3)-$N(Y^{13})$W-alquil (C0-C5)-Y^{14} ;

W se selecciona entre el grupo compuesto por:

un enlace, -$CONY^{12}$, -C(O)-, -OCH_2-, alquilo C1-C6, -CO_2-, -$CHOY^{15}$-, -$CSNY^{16}$ y

-SO_2-;

Y^7 se selecciona entre el grupo compuesto por:

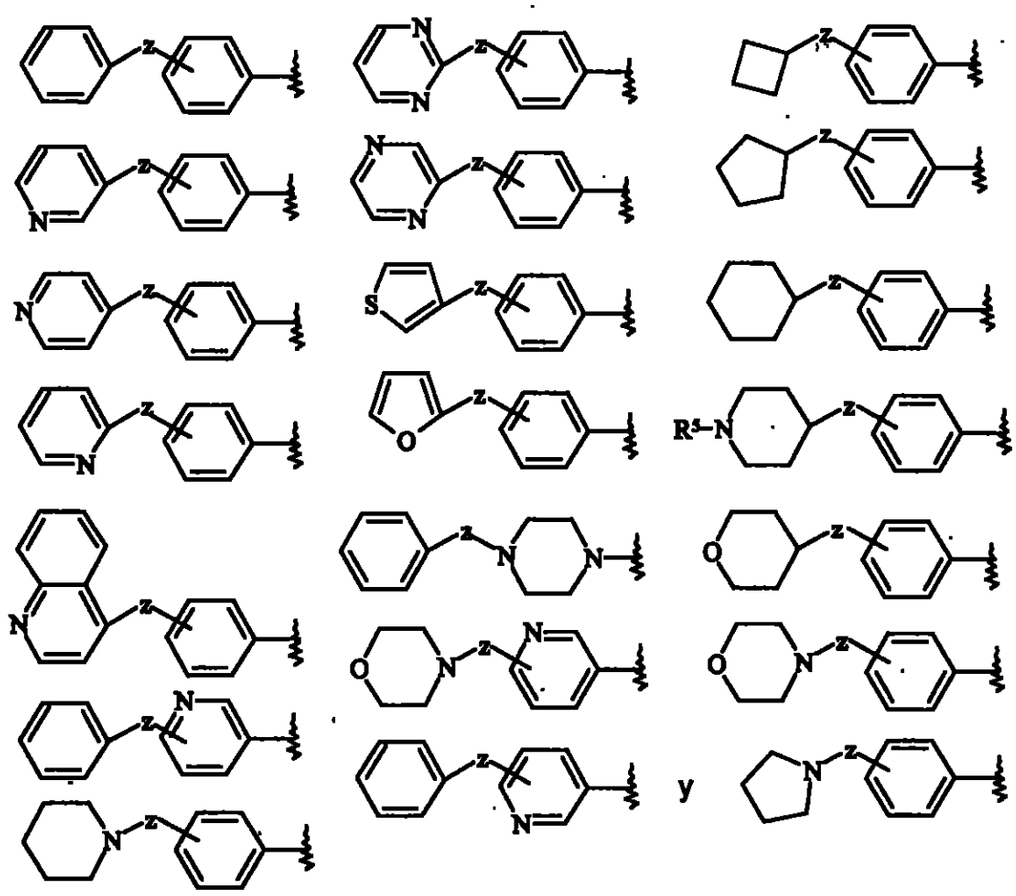
arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, un grupo alifático, un grupo alifático ramificado y alquilo (C1-C10) sustituido;

cada uno de Y^8, Y^9, Y^{10}, Y^{11}, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, e Y^{16} se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por:

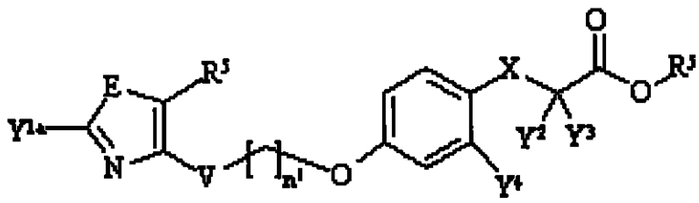
arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, un grupo alifático, un grupo alifático ramificado y alquilo (C1-C10) sustituido; y

n^1 are 2, 3, 4 ó 5.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y^{1a} se selecciona entre el grupo compuesto por: arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariloxi,

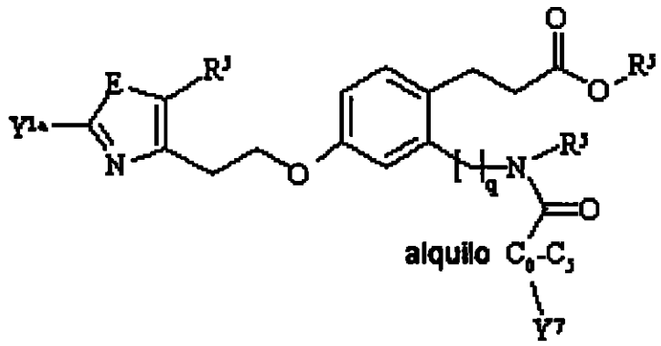


4. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural,



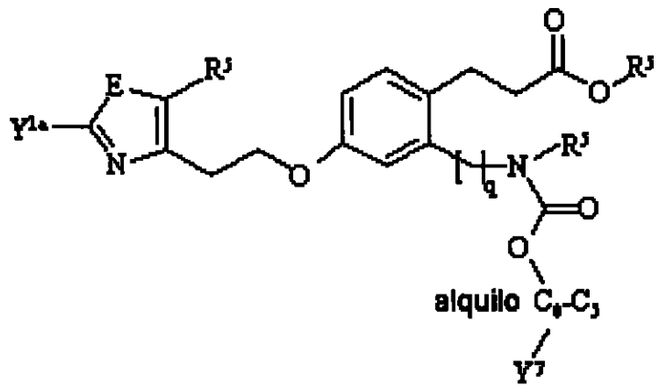
donde E es O o S.

5. El compuesto de la reivindicación 4, donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural,



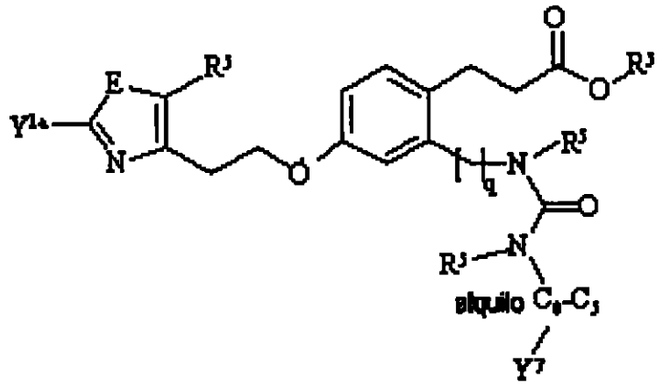
donde q es 1 ó 2; y cada R^5 es independientemente hidrógeno o metilo.

6. El compuesto de la reivindicación 4, donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural,



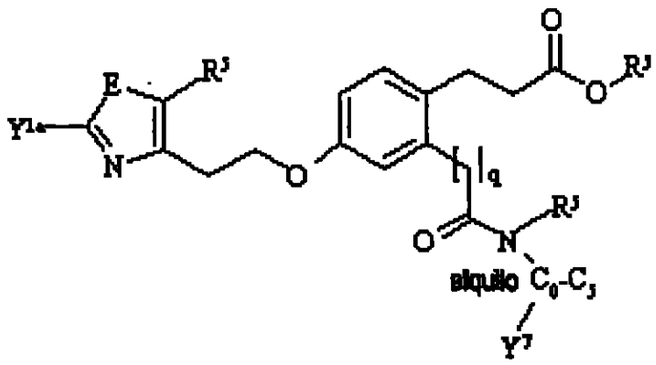
donde q es 1 ó 2; y cada R^5 es independientemente hidrógeno o metilo.

7. El compuesto de la reivindicación 4, donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural,



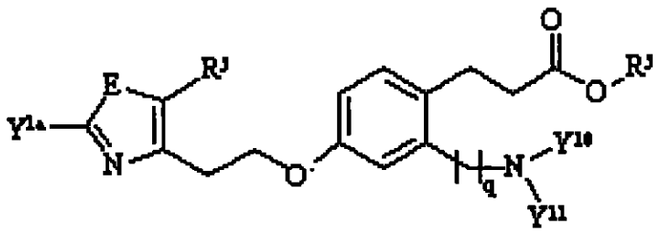
donde q es 1 ó 2; y cada R^5 es independientemente hidrógeno o metilo.

8. El compuesto de la reivindicación 4, donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural,



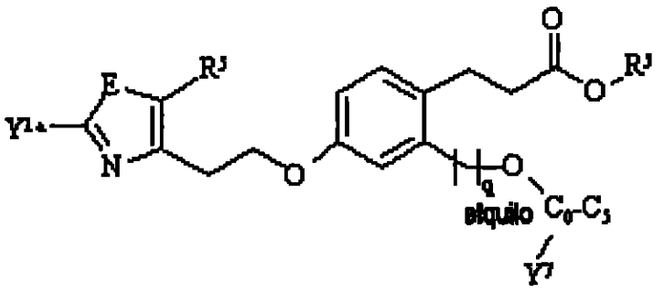
donde q es 0 ó 1; y cada R^5 es independientemente hidrógeno o metilo.

9. El compuesto de la reivindicación 4, donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural,



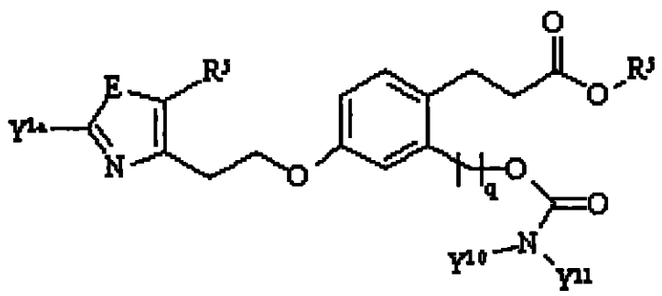
donde q es 1 ó 2; y cada R^5 es independientemente hidrógeno o metilo.

10. El compuesto de la reivindicación 4, donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural,



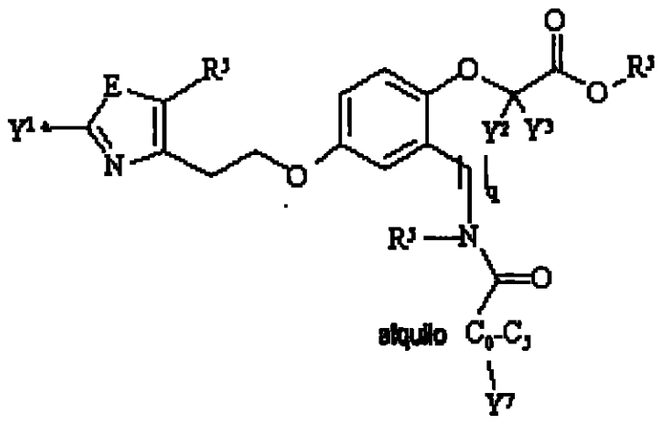
donde q es 1 ó 2; y cada R^5 es independientemente hidrógeno o metilo.

11. El compuesto de la reivindicación 4, donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural,



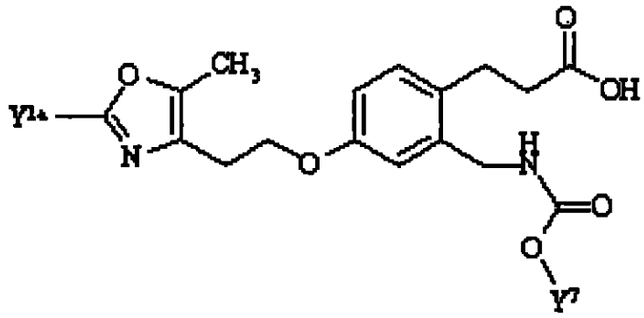
donde q es 1 ó 2; y cada R^5 es independientemente hidrógeno o metilo.

12. El compuesto de la reivindicación 4, donde el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural,



donde q es 1 ó 2; y cada R^5, Y^2 y Y^3 are independientemente hidrógeno o metilo.

13. El compuesto de la reivindicación 4 representado por la siguiente fórmula,

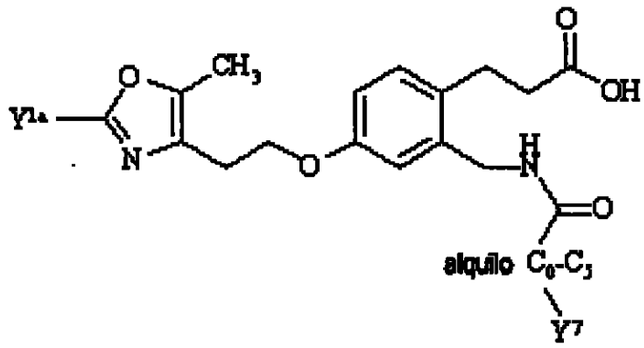


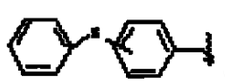
donde Y^{1a} es fenilo opcionalmente sustituido, naftilo,



y Z es un enlace, oxígeno, -NH-, -N(CH_3)-, -NHC(O)- o -C(O)NH-.

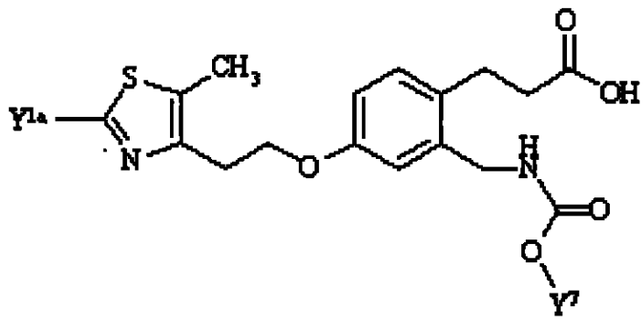
14. El compuesto de la reivindicación 4 representado por la siguiente fórmula,



donde Y^{1a} es fenilo opcionalmente sustituido, naftilo o  y

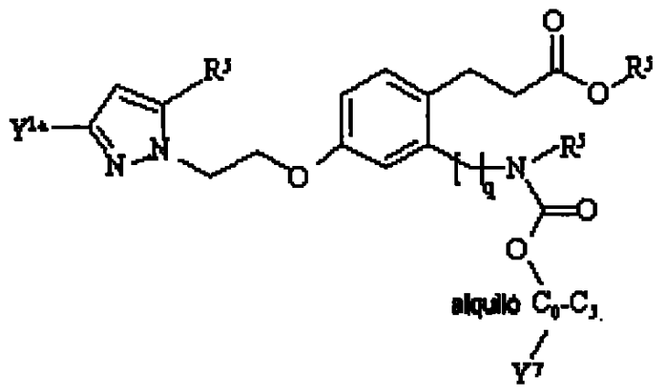
Z es un enlace, oxígeno, -NH-, -N(CH_3)-, -NHC(O)- o -C(O)NH-.

15. El compuesto de la reivindicación 4 representado por la siguiente fórmula,



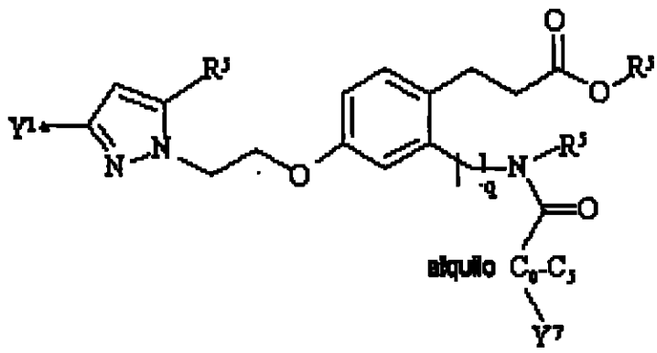
donde Y^{1a} arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, heterocicloalquilo, heteroaril-Z-heterocicloalquilo o heteroaril-Z-arilo.

16. El compuesto de la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula,



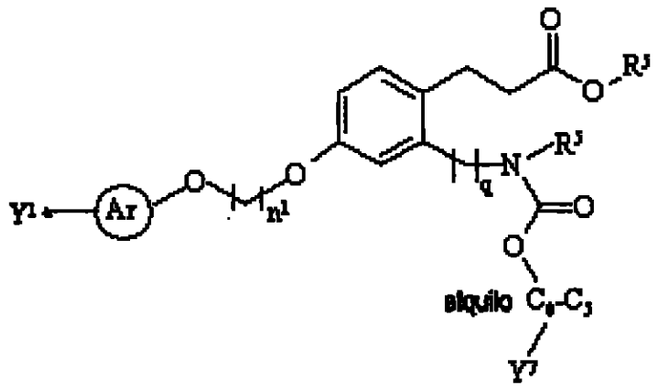
donde q es 1 ó 2; y cada R^5 es independientemente hidrógeno o metilo.

17. El compuesto de la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula,



donde q es 1 ó 2; y cada R^5 es independientemente hidrógeno o metilo.

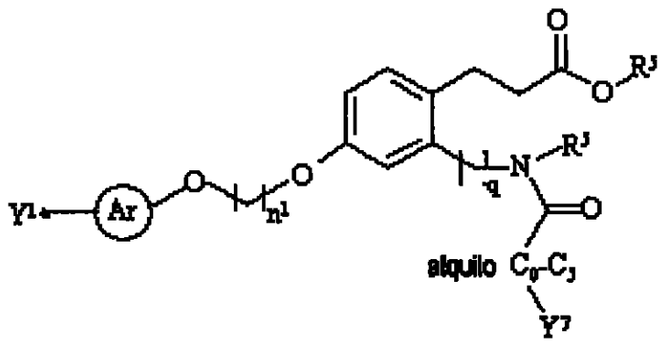
18. El compuesto de la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula,



donde,

Y^{1a} es hidrógeno, arilo, heteroarilo, o ariloxi; q es 1 ó 2; y n^1 es 2, 3, ó 4.

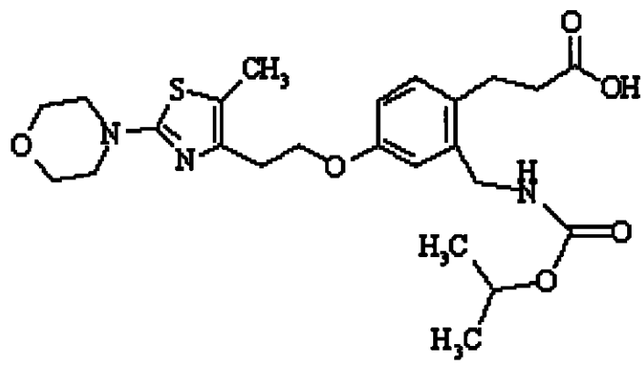
19. El compuesto de la reivindicación 1 representado por la siguiente fórmula,



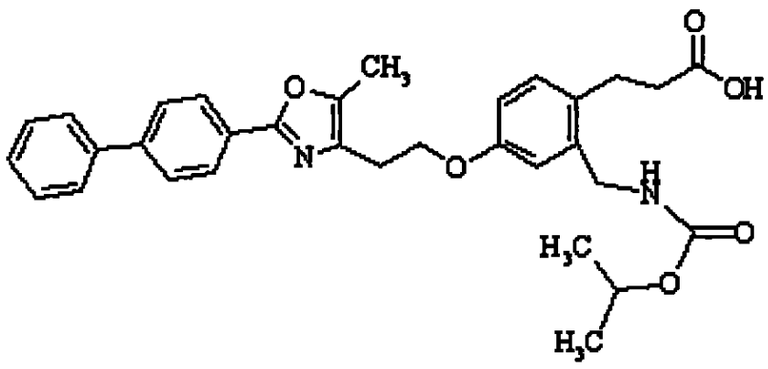
donde,

Y^{1a} es hidrógeno, arilo, heteroarilo o ariloxi; q es 1 ó 2; y n^1 es 2, 3, ó 4.

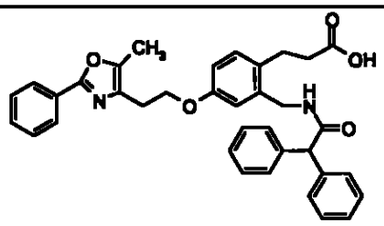
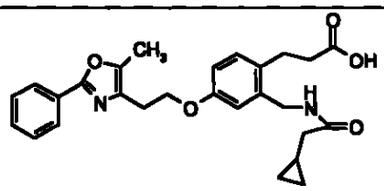
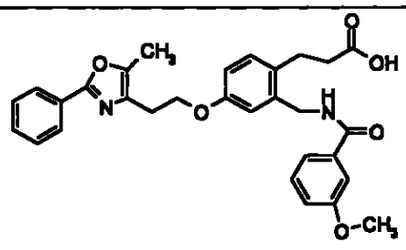
20. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, representado por la siguiente fórmula estructural,

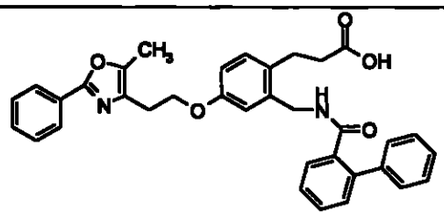
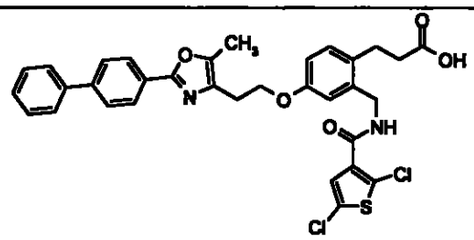
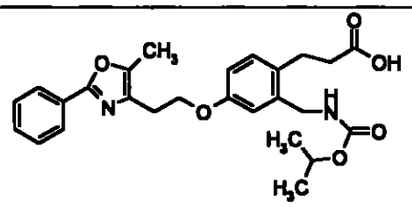
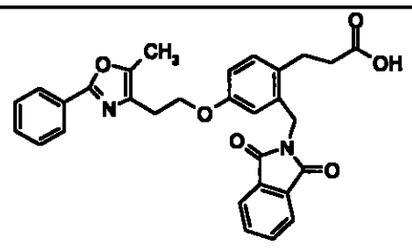
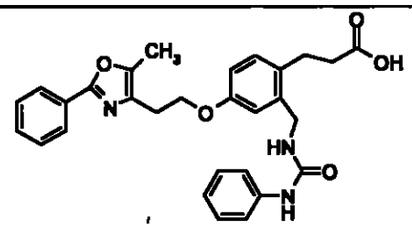


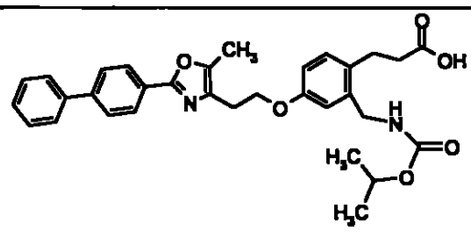
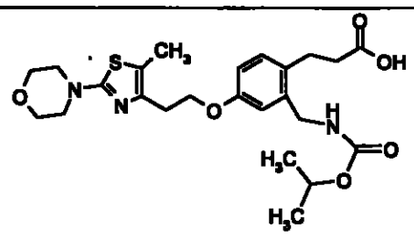
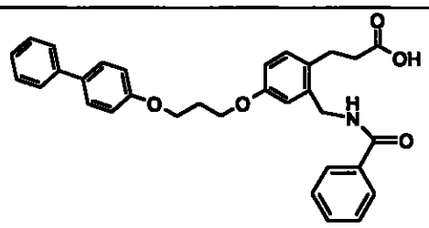
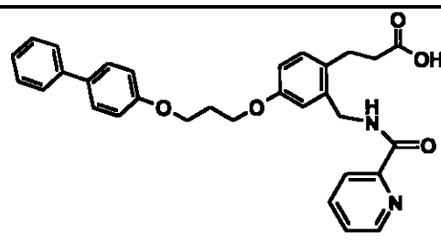
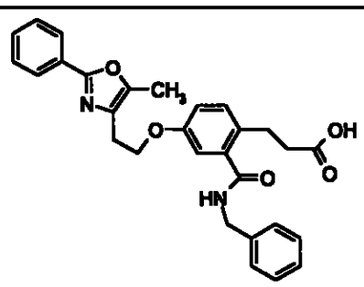
21. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2 representado por la siguiente fórmula estructural,

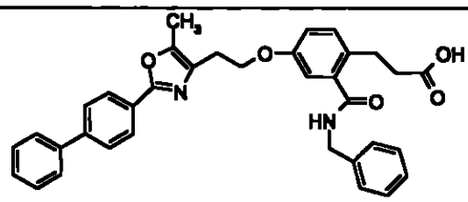
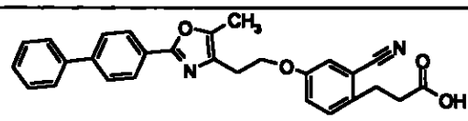
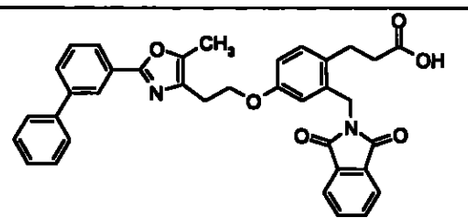
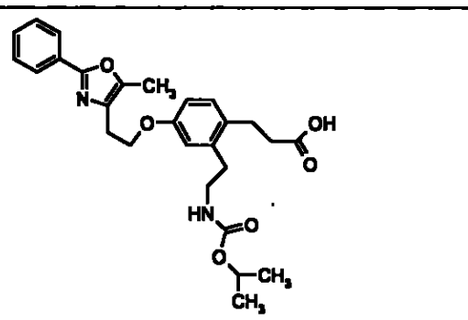
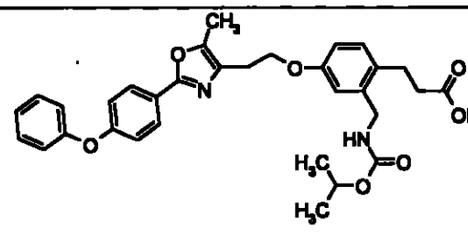


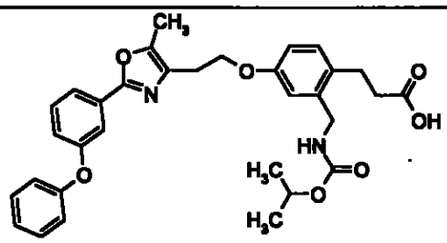
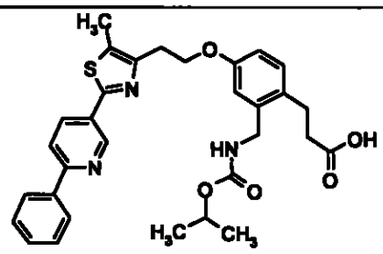
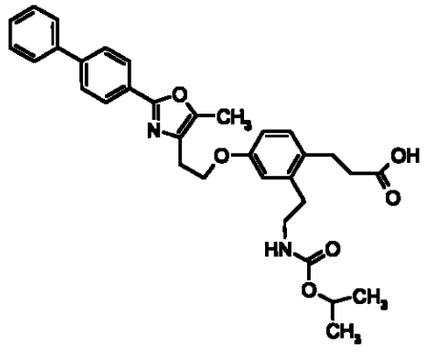
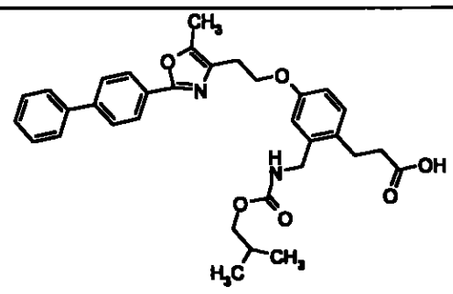
22. Un compuesto seleccionado entre el grupo compuesto por:

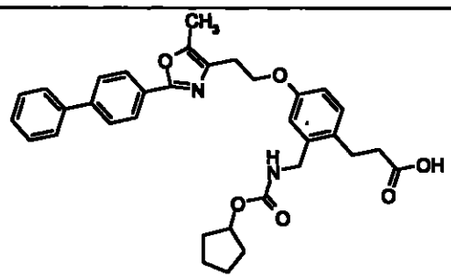
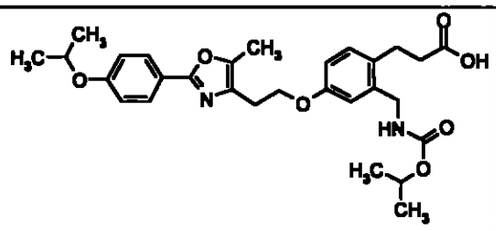
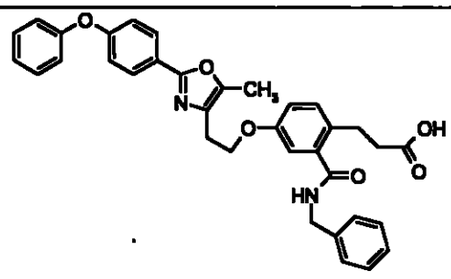
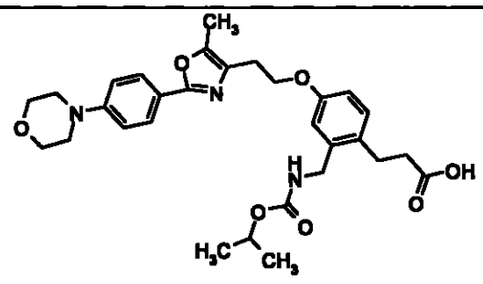
No.	Compuesto	nombre
1		ácido 3-{2-(difenilacetil-aminometil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico
2		Ácido 3-{2-[(2-ciclopropilacetilamino) metil]-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico
3		Ácido 3-{2-[(3-metoxibenzoilamino) metil]-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi] fenil} propiónico

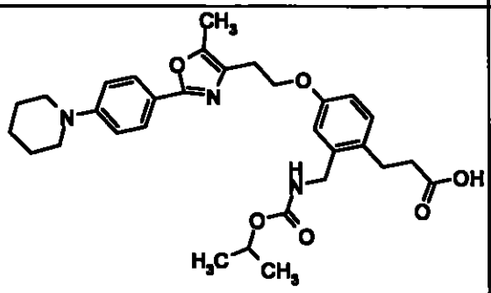
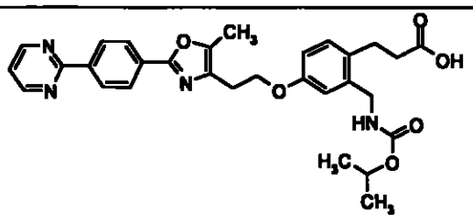
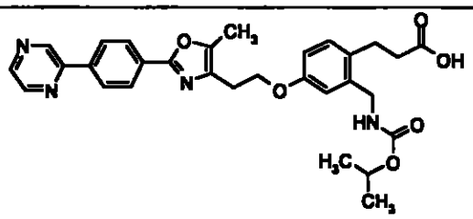
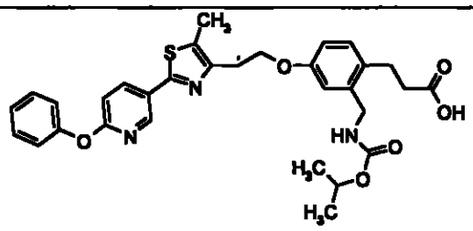
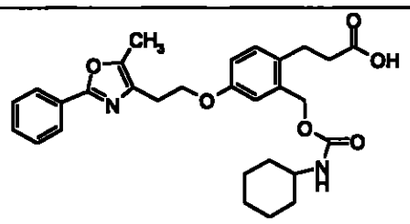
No.	Compuesto	nombre
4		Ácido 3-{2-[[(bifenil-2-carbonil) amino]metil}-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico
5		Ácido 3-(4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-{[(2,5-diclorotiofeno-3-carbonil)amino]metil}fenil) propiónico
6		Ácido 3-{2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il) etoxi] fenil} propiónico
7		Ácido 3-{2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilmetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico
8		Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-[(3-fenilureido)metil] fenil} propiónico

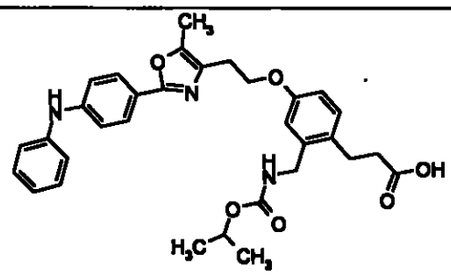
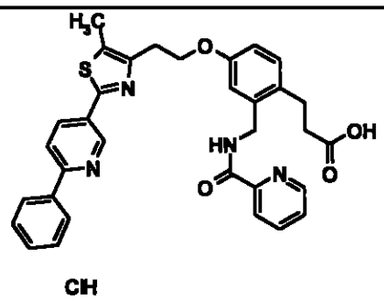
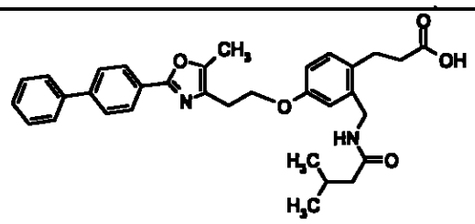
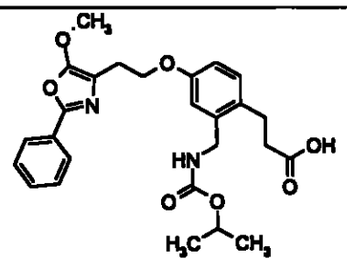
No.	Compuesto	nombre
9		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil] propiónico
10		Ácido 3-{2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il) etoxi]fenil} propiónico
11		Ácido 3-{2-(benzoilaminometil)-4-[3-(bifenil-4-iloxi)propoxi] fenil} propiónico
12		Ácido 3-(4-[3-(bifenil-4-iloxi) propoxi]-2-{[(piridina-2-carbonil)amino]metil}fenil) propiónico
13		Ácido 3-{2-bencilcarbamoil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il) etoxi]fenil} propiónico

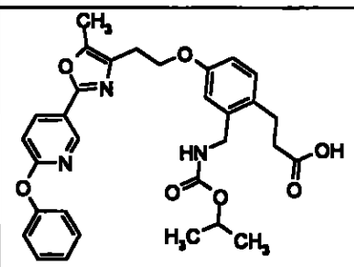
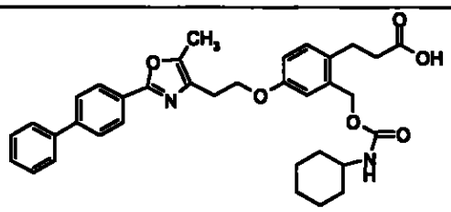
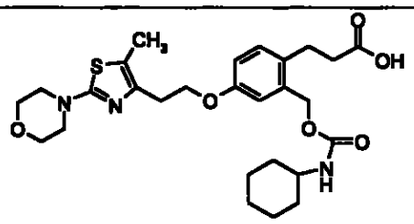
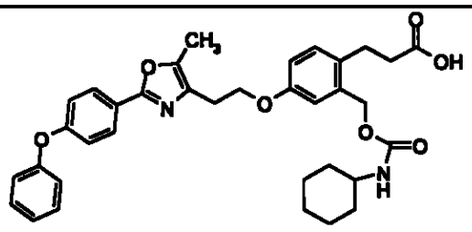
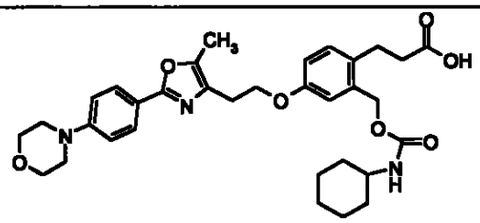
No.	Compuesto	nombre
14		Ácido 3-{2-bencilcarbamoil-4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico
15		Ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-cianofenil} propiónico
16		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilmetil)fenil] propiónico
17		Ácido 3-{2-(2-isopropoxicarbonil-aminoetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico
18		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(4-fenoxifenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico

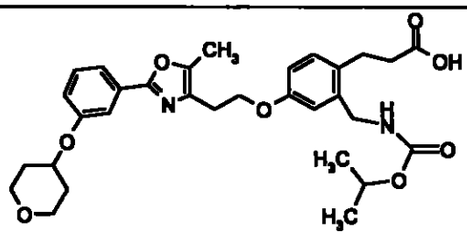
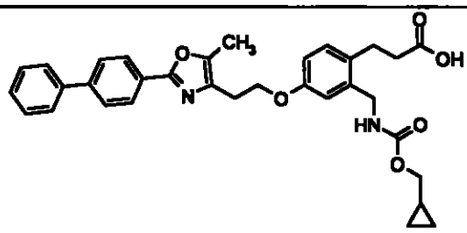
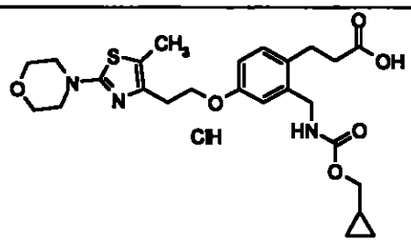
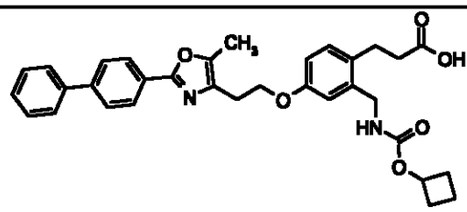
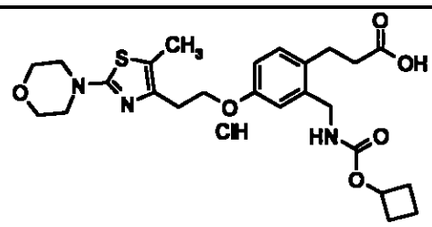
No.	Compuesto	nombre
19		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(3-fenoxifenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
20		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(6-fenilpiridin-3-il)tiazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
21		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2-isopropoxicarbonilaminoetil) fenil] propiónico
22		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(isobutoxicarbonilaminometil) fenil] propiónico

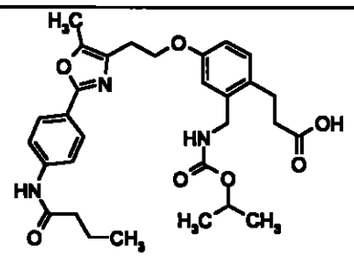
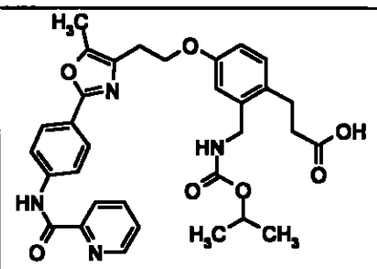
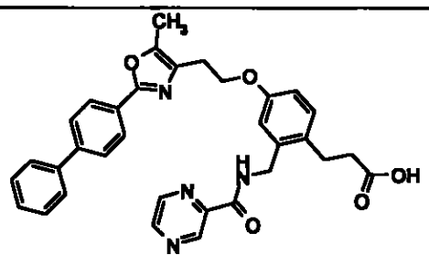
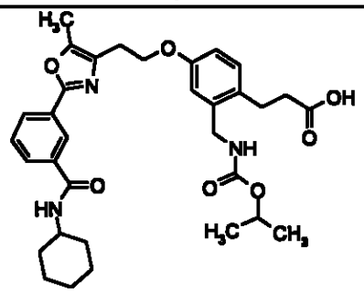
No.	Compuesto	nombre
23		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(ciclopentiloxicarbonil-aminometil)fenil] propiónico
24		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[2-(4-isopropoxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi} fenil) propiónico
25		Ácido 3-(2-bencilcarbamoil-4-{2-[5-metil-2-(4-fenoxifenil) oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
26		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(4-morfolin-4-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico

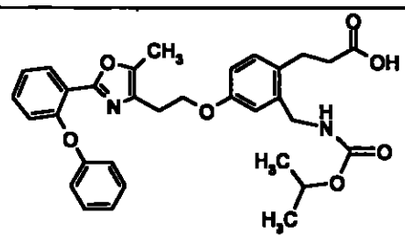
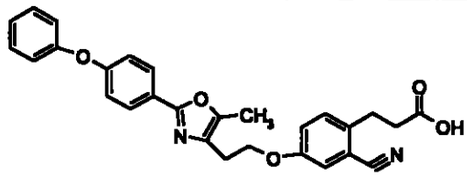
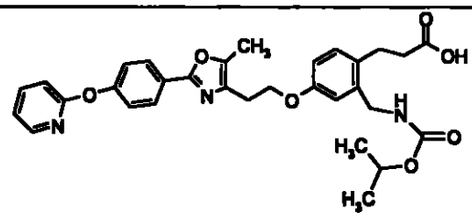
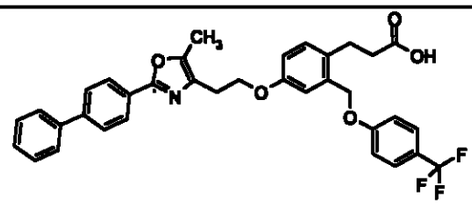
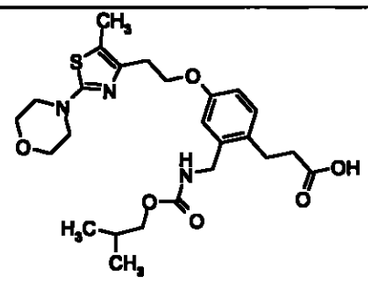
No.	Compuesto	nombre
27		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(4-piperidin-1-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
28		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(4-pirimidin-2-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
29		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(4-pirazin-2-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
30		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(6-fenoxipiridin-3-il)tiazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
31		Ácido 3-{2-ciclohexilcarbamoil-oximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico

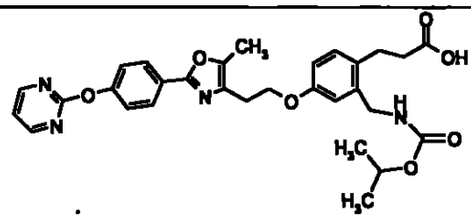
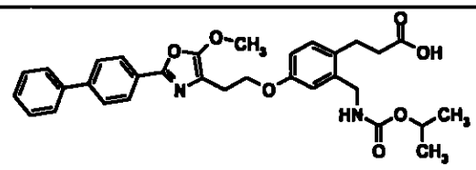
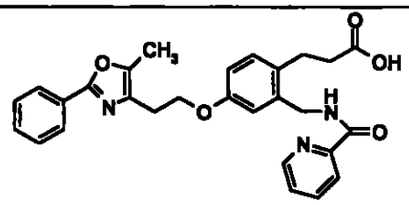
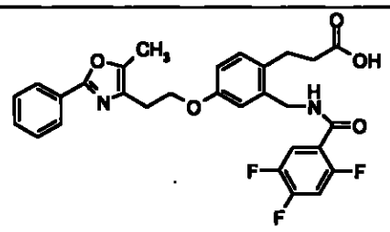
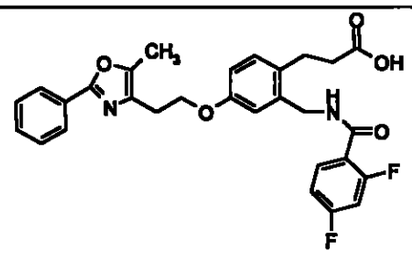
No.	Compuesto	nombre
32		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(4-fenilaminofenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
33	 CIH	Sal HCl del ácido 3-(4-{2-[5-metil-2-(6-fenilpiridin-3-il)tiazol-4-il]etoxi}-2-{[(piridina-2-carbonil)amino]metil}fenil) propiónico
34		Ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-[(3-metilbutirilamino) metil]fenil} propiónico
35		Ácido 3-{2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-[2-(5-metoxi-2-feniloxazol-4-il)etoxi] fenil} propiónico

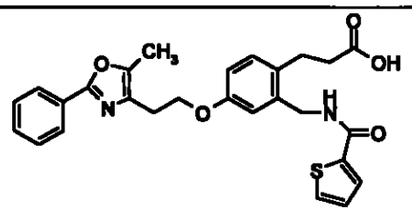
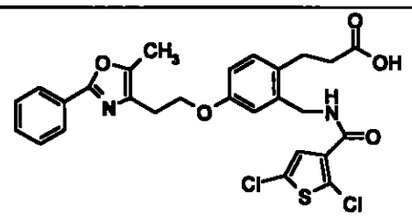
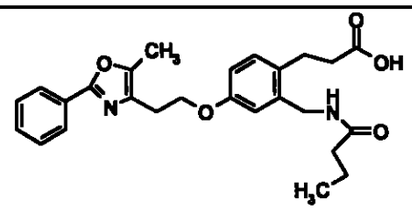
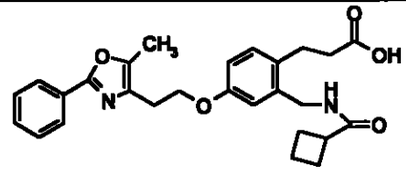
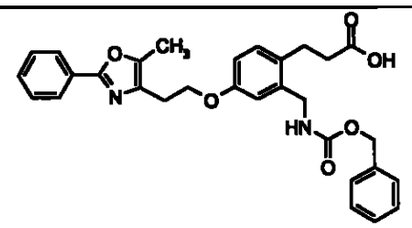
No.	Compuesto	nombre
36		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(6-fenoxipiridin-3-il)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
37		Ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-ciclohexilcarbamoiloxi-metilfenil} propiónico
38		Ácido 3-{2-ciclohexilcarbamoil-oximetil-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico
39		Ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoil-oximetil-4-{2-[5-metil-2-(4-fenoxifenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
40		Ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoil-oximetil-4-{2-[5-metil-2-(4-morfolin-4-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico

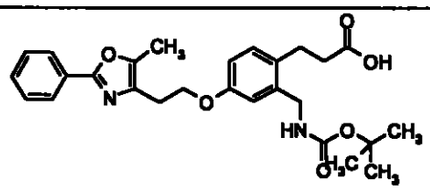
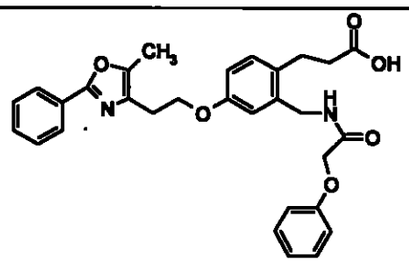
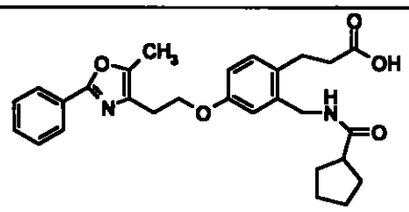
No.	Compuesto	nombre
41		Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-(2-{5-metil-2-[3-(tetrahidropiran-4-iloxi)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenil] propiónico
42		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(ciclopropilmetoxicarbonilamino metil)fenil] propiónico
43		Sal HCl del ácido 3-{2-(ciclopropilmetoxi-carbonilaminometil)-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico
44		Sal HCl del ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(ciclobutoxicarbonil-aminometil)fenil]propiónico
45		Sal HCl del ácido 3-{2-(ciclobutoxicarbonil-aminometil)-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il) etoxi]fenil} propiónico

No.	Compuesto	nombre
46		Ácido 3-[4-{2-[2-(4-butirilaminofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)-fenil] propiónico
47		Ácido 3-{2-(Isopropoxicarbonil-amino-metil)-4-[2-(5-metil-2-{4-[(piridina-2-carbonil)-amino]-fenil}-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico
48		Ácido 3-(4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-{[(pirazina-2-carbonil) amino]metil}fenil) propiónico
49		Ácido 3-[4-{2-[2-(3-ciclohexilcarbamoilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)-fenil] propiónico

No.	Compuesto	nombre
50		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-{2-[5-metil-2-(2-fenoxifenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico
51		Ácido 3-(2-ciano-4-{2-[5-metil-2-(4-fenoxi-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil) propiónico
52		Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(piridin-2-iloxi)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenil] propiónico
53		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(4-trifluorometilfenoximetil) fenil] propiónico
54		Ácido 3-{2-(isobutoxicarbonil-aminometil)-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico

No.	Compuesto	nombre
55		Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonil-aminometil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(pirimidin-2-iloxi) fenil] oxazol-4-il}etoxi)fenil] propiónico
56		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metoxioxazol-4-il)etoxi]-2-(isopropoxicarbonilaminometil)-fenil] propiónico
57		Ácido 3-(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-{[(piridina-2-carbonil)-amino]-metil}-fenil)-propiónico
58		Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[(2,4,5-trifluoro-benzoilamino)-metil]-fenil}-propiónico
59		Ácido 3-{2-[(2,4-difluoro-benzoilamino)-metil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

No.	Compuesto	nombre
60		ácido 3-(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-{[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil}-fenil)-propiónico
61		Ácido 3-(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-{[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil}-fenil)-propriónico
62		Ácido 3-{2-(butirilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico
63		Ácido 3-{2-[(ciclobutanocarbonil-amino)-metil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico
64		Ácido 3-{2-(benciloxicarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

No.	Compuesto	nombre
65		Ácido 3-{2-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico
66		Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[(2-fenoxi-acetilamino)-metil]-fenil}-propiónico
67		Ácido 3-{2-[(ciclopentanocarbonil-amino)-metil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

23. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto de las reivindicaciones 1-22 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. Una composición farmacéutica que comprende (1) un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un segundo agente terapéutico seleccionado entre el grupo compuesto por sensibilizadores de insulina, sulfonilureas, biguanidas, tiazolidinodionas, inhibidores de la α-glucosidasa,

secretagogos de insulina, insulina, agentes antihiperlipidémicos, agentes que elevan las HDL en plasma, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, estatinas, inhibidores de la acril CoA:colesterol aciltransferasa, compuestos antiobesidad, agentes antihipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas y aspirina; y (3) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25. Un procedimiento para modular un receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR), que comprende la etapa de poner en contacto el receptor con al menos un compuesto de las reivindicaciones 1-22, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. El procedimiento de la reivindicación 25, en el que el receptor activado por el proliferador de peroxisomas es un receptor alfa.

27. El procedimiento de la reivindicación 25, en el que el receptor activado por el proliferador de peroxisomas es un receptor gamma.

28. Un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad o afección mediada por el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas, que comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la reivindicación 1 ó 2.

29. Un procedimiento para reducir la glucosa en sangre, que comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la reivindicación 1 ó 2.

30. Un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección seleccionada entre el grupo compuesto por hiperglucemia, dislipidemia, diabetes de tipo II, diabetes de tipo I, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, insuficiencia cardíaca, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensión, obesidad, bulimia, anorexia nerviosa, enfermedad cardiovascular y otras enfermedades donde la resistencia a la insulina es un componente, que comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la reivindicación 1 ó 2.

31. Un procedimiento para tratar o prevenir la diabetes mellitus en un mamífero, que comprende la etapa de administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la reivindicación 1 ó 2.

32. Un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad cardiovascular en un mamífero, que comprende la etapa de administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

33. Un procedimiento para tratar o prevenir el síndrome X en un mamífero, que comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la reivindicación 1 ó 2, o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del

mismo.

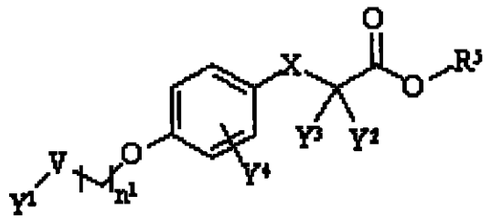
34. Un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad o afección seleccionada entre el grupo compuesto por hiperglucemia, dislipidemia, diabetes de tipo II, diabetes de tipo I, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a insulina, insuficiencia cardíaca, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensión, obesidad, bulimia, anorexia nerviosa, enfermedad cardiovascular y otras enfermedades donde la resistencia a la insulina es un componente, que comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la reivindicación 1 ó 2 y una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico seleccionado entre el grupo compuesto por: sensibilizadores de insulina, sulfonilureas, biguanidas, tiazolidinodionas, inhibidores de α-glucosidasa, secretagogos de insulina, insulina, agentes antihiperlipidémicos, agentes que aumentan el HDL en plasma, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, estatinas, inhibidores de acril CoA:colesterol aciltransferasa, compuestos antiobesidad, agentes antihipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas y aspirina.

35. Uso de un compuesto de un compuesto de la reivindicación 1 ó 2 y una sal, solvato, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección modulada por un PPAR.

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

MODULADORES DE RECEPTORES ACTIVADOS POR EL PROLIFERADOR DE PEROXISOMAS

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I,



I

y sales, solvatos, hidratos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, que son útiles en el tratamiento del Síndrome X, diabetes de tipo II, hiperglucemia, hiperlipidemia, obesidad, coagulopatía, hipertensión, arteriosclerosis, y otros trastornos relacionados con el Síndrome X así como enfermedades cardiovasculares.

1616

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03107485 00000002
Fecha (AMD): 2004-09-08 10:51:18 Folios: 542
NIT : 800176089-2 Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 71,383
FECHA : SEPTIEMBRE 8 DE 2004

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JHON BULLA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	14209015	07/09/2004	2,810,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	87,000.00
		TOTAL : $	87,000.00

SON: OCHENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____