



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

05-29209

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO "DERIVADOS QUIRALES DE OXAZOL-ACIDO ARILPROPIONICO Y SU USO COMO

AGONISTAS PPAR"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 263/32 AGIK31/421

AGIP 3/10

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 4 ABR 2005

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación: 05029209 00000000

Folios: 212

Fecha (AMB): 2005-04-04 16:25:14

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR

Dependencia: 2820 DIVISION DE MARCAS CREATIVAS

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL

04-05-2005

①

SOLICITUD DE:

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: 124 Grenzacherstrasse, CH-4070
Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIONC.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: BINGGELI, Alfred; BOEHRINGER, Markus; GREYER, Uwe;
HILPERT, Hans; HIRTH, Georges; MAERKI, Hans-Peter; MEYER, Markus;
MOHR, Peter y RICKLIN, Fabienne.Dirección: Im Kugelfang 50, CH-4102 Binningen; Dachsweg 4, CH-4313
Moehlin; Kirchgasse 4, D-79588 Efringen-Kirchen; Gustav Bay-Strasse 34,
CH-4142 Muenchenstein; 17 Rue de la Fecht, F-68000 Colmar;
Seltisbergerstrasse 75, CH-4059 Basel; Erasmustrasse 23, D-79395
Neuenburg; Benkenstrasse 26, CH-4054 Basel y 6 Impasse des Carliers,
F-68490 Hombourg.

Nacionalidad o Domicilio: Suiza, Alemania y Francia.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/011030

Fecha: 06/10/03

Publicación Internacional No. WO 2004/031162 A1

Fecha: 15/04/04

⑥

Título (54)**"DERIVADOS QUIRALES DE OXAZOL-ACIDO ARILPROPIONICO Y
SU USO COMO AGONISTAS PPAR"**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 263/32

A61K31/42 ; A61P3/10

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

07/10/02

(31) Número de Solicitud

02022286.5

⑨

Comprobante de Pago No. 05-21,230**Fecha:** Marzo 23 de 2005

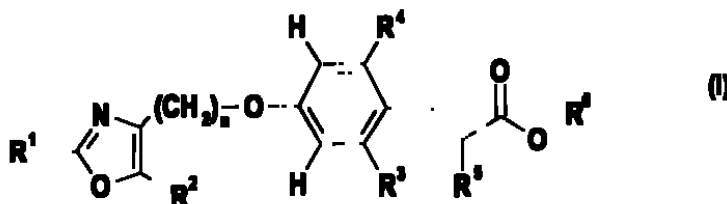
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: ALCIA LOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 21,230
FECHA : MARZO 23 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 95029899 68000030 Tellos: 212
Fecha (AMD): 2005-04-04 16:25:14
Trámite 611 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2980 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

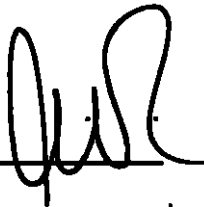
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-001/0-6	29721116	23/03/2005	7,562,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	443,000.00

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

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



ALICIA LLOREDADA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

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

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster**3. Actuando en calidad de notario público****4. Lleva el sello del mencionado notario****Certificado****5. en Basel (Basilea)**

6. el 18 de agosto 2004 **07 SET 2004**

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt**8. bajo el No 8835/13376****9. Sello**

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

10. Firma

Fdo.: firma ilegible

Ruedi Eggs

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

Bogotá, 2 de septiembre 2004

COMO NOTARIO SENTO (P. 43) DE SOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA ORIGINAL QUE ME TRINJO A LA VISTA

03 SET 2004

PABLO MENDEZ RAMAZO
NOTARIO

Pablo Menendez
Maria Mercedes Urcochea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

758651

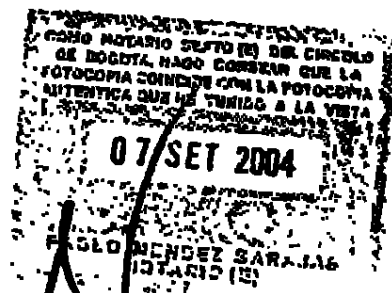
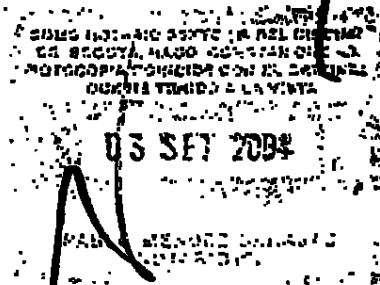
7004 SET -3 P 12: 12

Pang Uncochea

UCS

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

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

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

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, F.H. FFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

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

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

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 11th day of August 2004.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

ACTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Basilea

(ss)

Hoy de de 200 , compareció a quien conozco y de quien consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

(ss)

On this 17th day of August 2004 personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997 and hereby certifies that under the laws of said country the foregoing acknowledgment is sufficient proof of the facts therein contained are true which he attests.

07 SET 2004

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

[Signature]
Notary

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. 4

20

NOTARIAL CERTIFICATE (IN DEL CIRCULO)
DE BOGOS, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
DEBIDO A LA VISTA
03 SET 2004
PABLO HENRIQUE HERRERA
HOVU (E)

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)
This official document

2. is signed by P. Kuch

3. in his/her function as Att. Notar

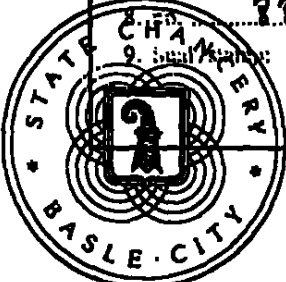
4. and certified by the seal of the Gmünd

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Stile) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. 3335 / 13 376

9. Seal/Stamp: 

10. Signature: P. Kuch

COMO NOTARIO SEÑORO DEL CIRCULO
DE NOTARIA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA

07 SET 2004

PABLO MENDEZ BAHAMONDE
NOTARIO (E)



COMO NOTARIO SEÑORO DEL CIRCULO
DE NOTARIA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

03 SET 2004

PABLO MENDEZ BAHAMONDE
NOTARIO (E)

*folio 8 entrecuado
9 y 10 fangales
62*



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Calle 100 No. 100-100

Expediente No			No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA ✕	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

contiene arte FINAL

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP 03/11030

8

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

Este Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:
 porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
 Aunque las reivindicaciones 22, 25 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.
2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 26
 porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
 ver INFORMACION ADICIONAL hoja PCT/ISA/210
3. ☐ Reivindicaciones Nos.:
 porque son reivindicaciones dependientes y no están disciplinadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

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

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

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

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

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

INFORMACION ADICIONAL CONTINUACION DE PCT/ISA/210

Continuación de la Casilla L2

Reivindicaciones Nos.: 26

La reivindicación 26 no cumple con el Artículo 6 PCT. Si la materia objeto a cubrir por esta reivindicación es aquella definida en las reivindicaciones previas, entonces está el redundante. Si la materia objeto no definida adicional es pretendida, entonces carece de claridad, así como su alcance no puede ser determinado.

Se dirige la atención del solicitante al hecho de que las reivindicaciones, o parte de las reivindicaciones, relacionadas con invenciones respecto de las cuales no ha sido establecido un reporte de búsqueda internacional no necesitan ser objeto de un examen preliminar internacional (Regla 66.1(e) PCT). Se advierte al solicitante que la política de la EPO cuando actúa como una Autoridad de Examen Preliminar Internacional es normalmente no realizar un examen preliminar sobre materia que no ha sido buscada. Este es el caso independiente de si las reivindicaciones son modificadas o no siguiendo recibo del reporte de búsqueda o durante cualquier procedimiento del Capítulo II.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/11030

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO
IPC 7 C07D263/32 A61K31/421 A61P3/10

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 C07D

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

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

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

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P,X	WO 02 92084 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.) 21 de Noviembre de 2002 (2002-11-21)	1-25
P,Y	ver el documento completo, especialmente páginas 35, 36, fórmulas 7, 8, fórmula Ia, 1bb, página 10, líneas 20ff y ejemplos 130, 131, 132, 133, 137, 145, 144, 147, 148	1-25
Y	WO 02 16331 A (ELI LILLY AND COMPANY) 28 de Febrero de 2002 (2002-02-28) ver reivindicaciones 28, 31, 33 y fórmula general y	1-25
Y	WO 00 08002 A (GLAXO GROUP LIMITED) 17 de Febrero de 2000 (2000-02-17) ver valores de n, página 5, líneas 15ff y ejemplos	1-25

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

* Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

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

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

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

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

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

6 de Febrero de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

12/02/2004

Nombre y dirección de correo de la ISA
Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Scruton-Evans, I

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/11030

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO 0292084 A	21-11-2002	WO	02092084	A1	21-11-2002
		NO	20035086	A	14-11-2003
		US	2003055265	A1	20-03-2003
WO 0216331 A	28-02-2002	AU	8465901	A	04-03-2002
		BR	0113409	A	01-07-2003
		CA	2418104	A1	28-02-2002
		CN	1471517	T	28-01-2004
		CZ	20030482	A3	14-05-2003
		EP	1313716	A1	28-05-2003
		HU	0300857	A2	28-10-2003
		NO	20030729	A	02-04-2003
		SK	1872003	A3	01-07-2003
		WO	0216331	A1	28-02-2002
WO 0008002 A	17-02-2000	AU	5731099	A	28-02-2000
		BR	9912866	A	30-10-2001
		CA	2339773	A1	17-02-2000
		CN	1321152	T	07-11-2001
		CZ	20010490	A3	15-08-2001
		EE	200100074	A	17-06-2002
		WO	0008002	A1	17-02-2000
		EP	1102757	A1	30-05-2001
		HR	20010095	A1	28-02-2002
		HU	0103469	A2	28-01-2002
		ID	29543	A	06-09-2001
		JP	2002522426	T	23-07-2002
		NO	20010628	A	06-04-2001
		PL	345882	A1	14-01-2002
		SK	1962001	A3	06-11-2001
		TR	200100372	T2	21-09-2001
		US	6498174	B1	24-12-2002
		ZA	200100983	A	05-03-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/11030**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)**

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 22,25 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 26
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 26

Claim 26 does not comply with Article 6 PCT. If the subject matter to be covered by this claim is that defined in the previous claims, then it is redundant. If further undefined subject matter is intended, then it lacks clarity, as its scope cannot be determined.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/11030

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D263/32 A61K31/421 A61P3/10

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 02 92084 A (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.) 21 November 2002 (2002-11-21)	1-25
P,Y	see whole document, especially pages 35,36, formulae 7,8, formula Ia,1bb, page 10, lines 20ff and examples 130,131,132,133,137,145,144,147,148	1-25
Y	WO 02 16331 A (ELI LILLY AND COMPANY) 28 February 2002 (2002-02-28) see claims 28,31,33 and general formula and	1-25
Y	WO 00 08002 A (GLAXO GROUP LIMITED) 17 February 2000 (2000-02-17) see values of n, page 5, lines 15ff and examples	1-25

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 February 2004

Date of mailing of the international search report

12/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Scruton-Evans, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/11030

15

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0292084	A	21-11-2002	WO 02092084 A1	21-11-2002
			NO 20035086 A	14-11-2003
			US 2003055265 A1	20-03-2003
WO 0216331	A	28-02-2002	AU 8465901 A	04-03-2002
			BR 0113409 A	01-07-2003
			CA 2418104 A1	28-02-2002
			CN 1471517 T	28-01-2004
			CZ 20030482 A3	14-05-2003
			EP 1313716 A1	28-05-2003
			HU 0300857 A2	28-10-2003
			NO 20030729 A	02-04-2003
			SK 1872003 A3	01-07-2003
			WO 0216331 A1	28-02-2002
WO 0008002	A	17-02-2000	AU 5731099 A	28-02-2000
			BR 9912866 A	30-10-2001
			CA 2339773 A1	17-02-2000
			CN 1321152 T	07-11-2001
			CZ 20010490 A3	15-08-2001
			EE 200100074 A	17-06-2002
			WO 0008002 A1	17-02-2000
			EP 1102757 A1	30-05-2001
			HR 20010095 A1	28-02-2002
			HU 0103469 A2	28-01-2002
			ID 29543 A	06-09-2001
			JP 2002522426 T	23-07-2002
			NO 20010628 A	06-04-2001
			PL 345882 A1	14-01-2002
			SK 1962001 A3	06-11-2001
			TR 200100372 T2	21-09-2001
			US 6498174 B1	24-12-2002
			ZA 200100983 A	05-03-2002

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional(43) Fecha de Publicación Internacional
15 de Abril de 2004 (15.04.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/031162 A1(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: C07D 263/32,
A61K 31/421, A61P 3/10(74) Agente: WITTE, Hubert; Grenzacherstrasse 124, CH-4070
Basle (CH).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2003/011030

(22) Fecha de Registro Internacional: 6 de Octubre de 2003
(06.10.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

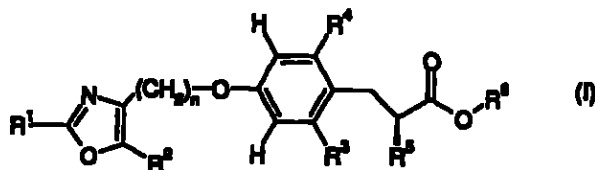
(30) Información de Prioridad:
02022286.5 7 de Octubre de 2002 (07.10.2002) EP(71) Solicitante: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
[CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).(72) Inventores: BINGGELI, Alfred; Im Kugelfang 50,
CH-4102 Binningen (CH). BOEHRINGER, Markus;
Dachsweg 4, CH-4313 Mochlin (CH). GRETHER,
Uwe; Hugemattweg 10b, 79541 Loerrach (DE).
HILPERT, Hans; Gustav Bay-Strasse 34, CH-4142
Münchenstein (CH). HIRTH, Georges; 7, rue de
l'Ancre, F-68330 Huningue (FR). MAERKI, Hans-
Peter; Seltisbergerstrasse 75, CH-4059 Basle (CH).
MEYER, Markus; Maurenweg 6, 79395 Neuenburg
(DE). MOHR, Peter; Benkenstrasse 26, CH-4054
Basle (CH). RICKLIN, Fabienne; 6, impasse des
Cerisiers, F-68490 Hombourg (FR).(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.(84) Estados Designados (regional): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente Europea
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), patente
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser republicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

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

(54) Título: DERIVADOS QUIRALES DE OXAZOL-ACIDO ARILPROPIONICO Y SU USO COMO AGONISTAS PPAR



(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos de
Fórmula (I), en donde R¹ a R⁶ y n son como se definen en la
descripción y las reivindicaciones, y sales y ésteres
farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos son
útiles para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, que son
moduladas por agonistas PPARα y/o PPARγ tales como por
ejemplo, diabetes tipo II.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 April 2004 (15.04.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/031162 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 263/32, A61K 31/421, A61P 3/10

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

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/011030

(22) International Filing Date: 6 October 2003 (06.10.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
02022286.5 7 October 2002 (07.10.2002) EP

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

(72) Inventors: BINGGELL, Alfred; Im Kugelfang 50, CH-4102 Binningen (CH). BOEHRINGER, Markus; Duchsweig 4, CH-4313 Moehlin (CH). GREETHER, Uwe; Hugenmattweg 10b, 79541 Loerrach (DE). HILPERT, Hans; Gustav Bay-Strasse 34, CH-4142 Mülchenstein (CH). HIRTH, Georges; 7, rue de l'Ancre, F-68330 Huningue (FR). MAERKI, Hans-Peter; Seltisbergerstrasse 75, CH-4059 Basle (CH). MEYER, Markus; Maurenweg 6, 79395 Neuenburg (DE). MOHR, Peter; Benkenstrasse 26, CH-4054 Basle (CH). RICKLIN, Fabienne; 6, impasse des Cerisiers, F-68490 Hombourg (FR).

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

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

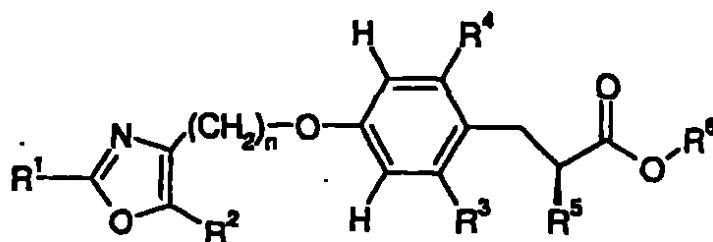
Published:

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

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

WO 2004/031162 A1

(54) Title: CHIRALE OXAZOLE-ARYLPROPIONIC ACID DERIVATIVES AND THEIR USE AS PPAR AGONISTS



(I)

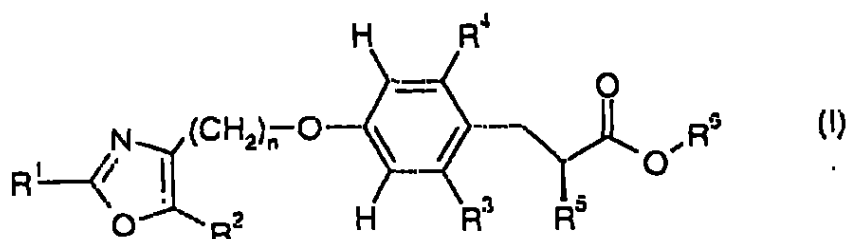
(57) Abstract: The present invention relates to compounds of Formula (I), wherein R¹ to R⁶ and n are as defined in the description and claims, and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof. The compounds are useful for the treatment and/or prevention of diseases, which are modulated by PPAR α and/or PPAR γ agonists as e.g. type II diabetes.

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCION**

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma cómo la misma ha de ser llevada a la práctica se declara
5 reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Compuestos de fórmula (I)



10 en donde

R¹ es arilo o heteroarilo;

R² es hidrógeno, alquilo inferior, o fluoro-alquilo inferior;

R³ y R⁴ independientemente uno del otro son hidrógeno,
15 hidroxí, halógeno, alquilo inferior, fluoro-alquilo inferior, hidroxí-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluoro-alcoxi inferior, hidroxí-alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, o alquénilo inferior,

20 en donde al menos uno de R³ y R⁴ no es hidrógeno;

R⁵ es alcoxi inferior, fluoro-alcoxi inferior, alquéniloxi inferior, fluoro-alquéniloxi inferior, ariloxi, aril-

alcoxi inferior, o aril-fluoro-alcoxi inferior;

R^2 es hidrógeno o alquilo inferior;

n es 1;

y sales aceptables farmacéuticamente y/o ésteres aceptables
5 farmacéuticamente de los mismos.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en
donde R^1 es fenilo sustituido opcionalmente con 1 a 3
sustituyentes independientemente seleccionados del grupo
que consiste en alquilo inferior, alcoxi inferior,
10 halógeno, y fluoro-alquilo inferior.

3. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 2, en donde R^1 es fenilo sustituido
opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes independientemente
seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior,
15 alcoxi inferior, y halógeno.

4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 3, en donde R^1 es fenilo, 2-metil-
fenilo, 4-isopropoxi-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 2-
fluoro-fenilo, 4-isopropil-fenilo, 2-etoxi-4-fluoro-fenilo,
20 3-metoxi-fenilo, o 4-terc-butil-fenilo.

5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 4, en donde R^2 es hidrógeno o alquilo
inferior.

6. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 5, en donde R^3 es hidrógeno o metilo.

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

8. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^3 es hidrógeno o metilo.

9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R^4 es metilo, etilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, o isopropoxi.

10. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^5 es alcoxi inferior.

11. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^5 es metoxi o etoxi.

12. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R^6 es hidrógeno.

13. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R^1 es fenilo sustituido con metilo y/o flúor, R^2 es alquilo inferior, R^3 es hidrógeno, R^4 es alquilo inferior, R^5 es alcoxi inferior, y R^6 es hidrógeno.

14. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 13, en donde R¹ es 2-metil-fenilo o 2-fluoro-fenilo, R² es metilo, R³ es hidrógeno, R⁴ es metilo, R⁵ es etoxi, y R⁶ es hidrógeno.

15. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las
5 reivindicaciones 1 a 14 seleccionado del grupo que consiste en

Ácido (S)-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-[4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-
10 oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil]-propiónico,

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

Ácido (S)-2-etoxi-3-[4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil]-propiónico,

15 Ácido (S)-2-etoxi-3-[4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-[2-etil-4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-[2-fluoro-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico,
20

Ácido (S)-3-[2-cloro-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-propiónico,

Ácido (S)-3-[2-cloro-4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-

oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico,

Ácido (S)-3-{2-cloro-4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-
5 2-trifluorometil-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-[4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metoxi-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-3-[2,6-dimetil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-propiónico,

10 Ácido (S)-2-etoxi-3-[4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,6-dimetil-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-[4-[2-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-3-[4-[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-etoxi-fenil]-2-etoxi-propiónico, y
15

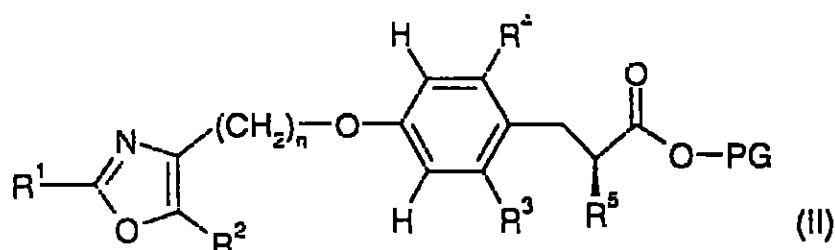
Ácido (S)-3-[4-[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-isopropoxi-fenil]-2-etoxi-propiónico,

y sales aceptables farmacéuticamente y/o ésteres aceptables farmacéuticamente de los mismos.

20 16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 que es el ácido (S)-2-etoxi-3-[4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil]-propiónico y sales aceptables farmacéuticamente y/o

ésteres aceptables farmacéuticamente del mismo.

17. Un proceso para la elaboración de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, cuyo proceso comprende la eliminación de un grupo protector en
5 un compuesto de formula (II)



en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y n son tal como se definen en
10 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y PG es un grupo protector.

18. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 cuando se elaboran mediante un proceso de acuerdo con la reivindicación 17.

15 19. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y un vehículo y/o adyuvante aceptable farmacéuticamente.

20. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su uso como sustancias activas terapéuticamente.

21. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su uso como sustancias activas terapéuticamente para el tratamiento y/o prevención de

enfermedades que están moduladas por agonistas PPAR α y/o PPAR γ .

22. Un método para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas por agonistas PPAR α y/o PPAR γ , método que comprende administrar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 a un ser humano o animal.

23. El uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas por agonistas PPAR α y/o PPAR γ .

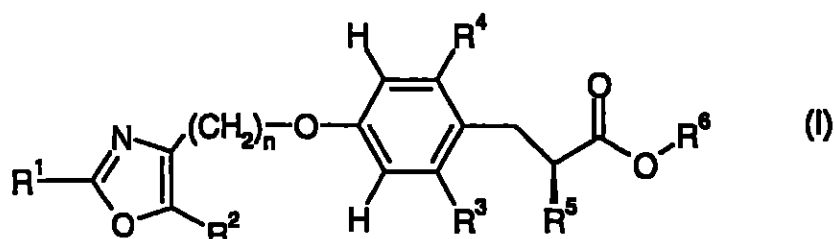
24. El uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas por agonistas PPAR α y/o PPAR γ .

25. El uso y/o el método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24 en donde la enfermedad es diabetes, diabetes mellitus no insulina dependiente, presión sanguínea elevada, niveles de colesterol y lípidos elevados, enfermedades ateroscleróticas, síndrome metabólico, disfunción endotelial, estado pro-coagulante, dislipidemia, síndrome del ovario poliquístico, enfermedades inflamatorias o enfermedades proliferativas.

26. Los novedosos compuestos, procesos y métodos así como también el uso de tales compuestos sustancialmente tal como se describió aquí anteriormente.

Claims

1. Compounds of formula (I)



wherein

- 5 R^1 is aryl or heteroaryl;
- R^2 is hydrogen, lower-alkyl, or fluoro-lower-alkyl;
- R^3 and R^4 independently from each other are hydrogen, hydroxy, halogen, lower-alkyl, fluoro-lower-alkyl, hydroxy-lower-alkyl, lower-alkoxy-lower-alkyl, lower-alkoxy, fluoro-lower-alkoxy, hydroxy-lower-alkoxy, lower-alkoxy-lower-alkoxy, or lower-alkenyl,
- 10 wherein at least one of R^3 and R^4 is not hydrogen;
- R^5 is lower-alkoxy, fluoro-lower-alkoxy, lower-alkenyloxy, fluoro-lower-alkenyloxy, aryloxy, aryl-lower-alkoxy, or aryl-fluoro-lower-alkoxy;
- R^6 is hydrogen or lower-alkyl;
- 15 n is 1;

and pharmaceutically acceptable salts and/or pharmaceutically acceptable esters thereof.

2. Compounds according to claim 1, wherein R^1 is phenyl optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of lower-alkyl, lower-alkoxy, halogen, and fluoro-lower-alkyl.

20 3. Compounds according to any one of claims 1 to 2, wherein R^1 is phenyl optionally substituted with 1 to 2 substituents independently selected from the group consisting of lower-alkyl, lower-alkoxy, and halogen.

4. Compounds according to any one of claims 1 to 3, wherein R^1 is phenyl, 2-methyl-phenyl, 4-isopropoxy-phenyl, 4-fluoro-3-methyl-phenyl, 2-fluoro-phenyl, 4-isopropyl-phenyl, 2-ethoxy-4-fluoro-phenyl, 3-methoxy-phenyl, or 4-tert-butyl-phenyl.

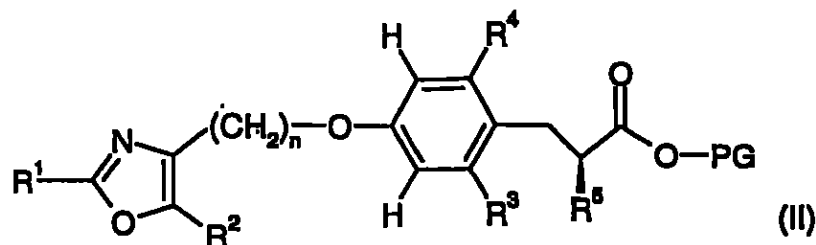
25

5. Compounds according to any one of claims 1 to 4, wherein R^2 is hydrogen or lower-alkyl.
6. Compounds according to any one of claims 1 to 5, wherein R^2 is hydrogen or methyl.
- 5 7. Compounds according to any one of claims 1 to 6, wherein R^3 and R^4 independently from each other are hydrogen, hydroxy, halogen, lower-alkyl, fluoro-lower-alkyl, or lower-alkoxy, wherein at least one of R^3 and R^4 is not hydrogen.
8. Compounds according to any one of claims 1 to 7, wherein R^3 is hydrogen or methyl.
- 10 9. Compounds according to any one of claims 1 to 8, wherein R^4 is methyl, ethyl, fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, methoxy, ethoxy, or isopropoxy.
10. Compounds according to any one of claims 1 to 9, wherein R^5 is lower-alkoxy.
11. Compounds according to any one of claims 1 to 9, wherein R^5 methoxy or ethoxy.
- 15 12. Compounds according to any one of claims 1 to 11, wherein R^6 is hydrogen.
13. Compounds according to any one of claims 1 to 12, wherein R^1 is phenyl substituted with methyl and/or fluorine, R^2 is lower-alkyl, R^3 is hydrogen, R^4 is lower-alkyl, R^5 is lower-alkoxy, and R^6 is hydrogen.
- 20 14. Compounds according to any one of claims 1 to 13, wherein R^1 is 2-methyl-phenyl or 2-fluoro-phenyl, R^2 is methyl, R^3 is hydrogen, R^4 is methyl, R^5 is ethoxy, and R^6 is hydrogen.
15. Compounds according to any one of claims 1 to 14 selected from the group consisting of
- 25 (S)-2-Ethoxy-3-[2-methyl-4-(5-methyl-2-o-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-phenyl]-propionic acid,
- (S)-2-Ethoxy-3-[4-[2-(4-isopropoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl]-propionic acid,
- (S)-2-Ethoxy-3-[2-methyl-4-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-phenyl]-propionic acid,
- 30 (S)-2-Ethoxy-3-[4-[2-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-2-

- methyl-phenyl}-propionic acid,
 (S)-2-Ethoxy-3-{4-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-propionic acid,
 (S)-2-Ethoxy-3-{2-ethyl-4-[2-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-phenyl}-propionic acid,
 5 (S)-2-Ethoxy-3-[2-fluoro-4-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-phenyl]-propionic acid,
 (S)-3-[2-Chloro-4-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-phenyl]-2-ethoxy-propionic acid,
 10 (S)-3-{2-Chloro-4-[2-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-phenyl}-2-ethoxy-propionic acid,
 (S)-3-{2-Chloro-4-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-phenyl}-2-ethoxy-propionic acid,
 (S)-2-Ethoxy-3-[4-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-2-trifluoromethyl-phenyl]-propionic acid,
 15 (S)-2-Ethoxy-3-{4-[2-(4-isopropyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-2-methoxy-phenyl}-propionic acid,
 (S)-3-[2,6-Dimethyl-4-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-phenyl]-2-ethoxy-propionic acid,
 20 (S)-2-Ethoxy-3-{4-[2-(4-isopropyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-2,6-dimethyl-phenyl}-propionic acid,
 (S)-2-Ethoxy-3-{4-[2-(3-methoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-propionic acid,
 (S)-3-{4-[2-(4-tert-Butyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-2-ethoxy-phenyl}-2-ethoxy-propionic acid, and
 25 (S)-3-{4-[2-(4-tert-Butyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-2-isopropoxy-phenyl}-2-ethoxy-propionic acid,
 and pharmaceutically acceptable salts and/or pharmaceutically acceptable esters thereof.

16. The compound according to any one of claims 1 to 15 which is (S)-2-Ethoxy-3-{4-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-2-methyl-phenyl}-propionic acid and pharmaceutically acceptable salts and/or pharmaceutically acceptable esters thereof.

17. A process for the manufacture of compounds according to any one of claims 1 to 16, which process comprises removing a protecting group in a compound of formula (II)



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and n are as defined in any one of claims 1 to 17 and PG is a protecting group.

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

19. Pharmaceutical compositions comprising a compound according to any one of claims 1 to 16 and a pharmaceutically acceptable carrier and/or adjuvant.

20. Compounds according to any one of claims 1 to 16 for use as therapeutic active substances.

10 21. Compounds according to any one of claims 1 to 16 for use as therapeutic active substances for the treatment and/or prevention of diseases which are modulated by PPAR α and/or PPAR γ agonists.

22. A method for the treatment and/or prevention of diseases which are modulated by PPAR α and/or PPAR γ agonists, which method comprises administering a
15 compound according to any one of claims 1 to 16 to a human being or animal.

23. The use of compounds according to any one of claims 1 to 16 for the treatment and/or prevention of diseases which are modulated by PPAR α and/or PPAR γ agonists.

24. The use of compounds according to any one of claims 1 to 16 for the preparation of medicaments for the treatment and/or prevention of diseases which are
20 modulated by PPAR α and/or PPAR γ agonists.

25. The use and/or the method according to any one of claims 21 to 24 wherein the disease is diabetes, non-insulin dependent diabetes mellitus, elevated blood pressure, increased lipid and cholesterol levels, atherosclerotic diseases, metabolic syndrome, endothelial dysfunction, procoagulant state, dyslipidemia, polycystic ovary syndrome,
25 inflammatory diseases or proliferative diseases.

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

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 21430	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP03/11030	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 06.10.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 07.10.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D263/32		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> hojas, incluyendo esta carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de <u>5</u> hojas.	
3. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases de la opinión II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con la Regla 66.2(a) (ii) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 03.04.2004	Fecha de terminación de este reporte 14.09.2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad de examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Scruton-Evans, I Teléfono No. +49 89 2399-8272

I. Bases del reporte

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

Descripción, Páginas

1-98 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-26 como se presentaron originalmente

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

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

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

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

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

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

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

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

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

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

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

☐ toda la solicitud internacional,

☒ las reivindicaciones Nos. 22, 25, 26
porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 22, 25 se relaciona con la materia objeto la cual no requiere examen preliminar internacional (*especifique*):

ver hoja separada

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

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

☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 26

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

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

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

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación
1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-25
	No: Reivindicaciones
Nivel Inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones 1-25
	No: Reivindicaciones
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-21, 23, 24
	No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Re Item III

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

Las reivindicaciones 22, 25 se relacionan con la materia-objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) del PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia-objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

No se buscó la reivindicación 26.

Re Item V

Afirmación razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

Se hace referencia en esta comunicación a los siguientes documentos citados en el reporte de búsqueda;

- D1: WO 02 92084 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 21 de Noviembre de 2002 (2002-11-21)
- D2: WO 02 16331 A (ELI LILLY AND COMPANY) 28 de Febrero de 2002 (2002-02-28)
- D3: WO 00 08002 A (GLAXO GROUP LIMITED) 17 de Febrero de 2000 (2000-02-17)

D1 fue publicado después de la fecha de prioridad de la presente solicitud, y por lo tanto no se tomará en cuenta en esta opinión escrita.

Respecto al requerimiento de novedad (Artículo 33(2) PCT), los compuestos de la presente solicitud difieren de aquellos de D2 respecto al valor de n y al grupo R3, y de D3 en la naturaleza del grupo R5 en la presente solicitud.

Por lo tanto, parece que se ha satisfecho el Artículo 33(2) del PCT.

Respecto a los requerimientos de nivel inventivo (Artículo 33(3) PCT), los compuestos oxazole de la presente solicitud se describen como agonistas PPAR.

Se conocen muchos compuestos muy similares con esta actividad, y la persona experta en la técnica hubiese estado consciente de que la estructura básica de aquellos de la presente solicitud está asociada con esta actividad. Teniendo el problema de proporcionar compuestos novedosos adicionales a esta actividad, no puede decirse, sin embargo, con ningún grado de certeza que la persona experta en la técnica hubiese llevado a cabo precisamente aquellas modificaciones que llevarían a los compuestos de fórmula I (es decir, n como 2, CHR5 y al menos un sustituyente en el grupo fenilo), aunque habiéndolos preparado, la actividad hubiese sido esperada. Por lo tanto, podría reconocerse un nivel inventivo para aquellos compuestos específicos que han sido preparados y probados, pero los términos tales como "arilo", "heteroarilo", "alquilo inferior" (que pueden todos ser sustituidos de acuerdo con la descripción) deben definirse de manera más precisa como en la descripción, y el alcance debe ser tal que puede esperarse que todos los compuestos que caen dentro del alcance proporcionan una solución al problema que sustenta la invención. A este respecto, el reconocimiento del nivel inventivo re D2 y D3 significa que la variación estructural extrapolada dentro de los compuestos reivindicados no puede ser mayor que aquella entre la técnica anterior y la presente solicitud. En respuesta a esta objeción, el Solicitante ha presentado información con la carta del 17.08.04, que muestra que R1 como un ejemplo específico del heteroarilo tiene la actividad requerida, y que ciertos compuestos donde R1 es fenilo y el fenilo sustituido también tienen la actividad, y ha expresado que el S-isómero, como lo requieren las reivindicaciones, lleva a la mejora, justificando así el alcance de la reivindicación. Esto podría considerarse que supera la objeción formulada anteriormente hasta cierto punto, y el nivel inventivo puede ser reconocido provisionalmente para la extensión, aunque los términos todavía deben definirse de acuerdo con la descripción.

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 22, 25 sobre la pregunta de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia-objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones de un compuesto conocido para un primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 21430	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/EP 03/11030	International filing date (day/month/year) 06.10.2003	Priority date (day/month/year) 07.10.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D263/32		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 68.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 03.04.2004	Date of completion of this report 14.09.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Scruton-Evans, I Telephone No. +49 89 2399-6272 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. **PCT/EP 03/1030**

I. Basis of the report

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

Description, Pages

1-98 as originally filed

Claims, Numbers

1-26 as originally filed

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

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

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

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/1030**

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

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:
- ☐ the entire international application,
 - ☒ claims Nos. 22,25,26
- because:
- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 22,25 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 26
2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
 - ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-25
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-25
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-21,23,24
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

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

Claims 22,25 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Claim 26 was not searched.

Re Item V**Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

The following documents cited in the search report are referred to in this communication;

- D1: WO 02 92084 A (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.) 21 November 2002 (2002-11-21)
- D2: WO 02 16331 A (ELI LILLY AND COMPANY) 28 February 2002 (2002-02-28)
- D3: WO 00 08002 A (GLAXO GROUP LIMITED) 17 February 2000 (2000-02-17)

D1 was published after the priority date of the present application, and thus will not be taken into account in the this written opinion.

With regard to the requirement for novelty (Article 33(2) PCT), the compounds of the present application differ from those of D2 on account of the value of n and the group R3, and from D3 in the nature of the group R5 in the present application.

Article 33(2) of the PCT thus appears to have been satisfied.

With regard to the requirements for inventive step (Article 33(3) of the PCT), the oxazole compounds of the present application are described as being PPAR agonists. Very many similar compounds are known with this activity, and the man skilled in the art

would have been aware that the basic structure of those of the present application is associated with this activity. Faced with the problem of providing further novel compounds with this activity, it cannot, however, be said with any degree of certainty that the man skilled in the art would have carried out precisely those modifications which would lead to the compounds of formula I (i.e. n as 2, CHR5 and at least one substituent on the phenyl group), although having prepared them, the activity would have been expected. Thus an inventive step could be acknowledged for those specific compounds which have been prepared and tested, but the terms such as "aryl", "heteroaryl", "lower alkyl" (which can all be substituted according to the description) should be defined more precisely as in the description, and the scope should be such that all compounds falling within the scope can be expected to provide a solution to the problem underlying the invention. In this respect, the acknowledgement of inventive step re D2 and D3 does mean that the extrapolated structural variation within the claimed compounds cannot be greater than that between the prior arts and the present application. In reply to this objection, the Applicant has filed data with the letter of 17.08.04, showing that R1 as one specific example of heteroaryl has the required activity, and that certain compounds wherein R1 is phenyl and substituted phenyl also have the activity, and has stated that the S-isomer, as required by the claims, leads to the improvement, thus justifying the scope of the claim. This could be considered to overcome the objection raised above to some extent, and inventive step can be provisionally acknowledged for the breadth, though the terms should still be defined according to the description.

For the assessment of the present claims 22,25 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

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

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

**DERIVADOS QUIRALES DE OXAZOL-ACIDO ARILPROPIONICO Y SU USO
COMO AGONISTAS PPAR**

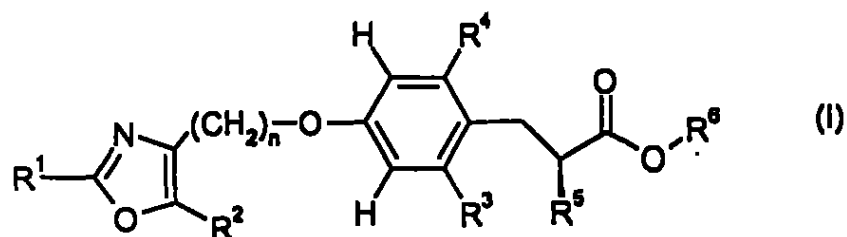
RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula
(I), en donde R^1 a R^6 y n son como se definen en la
descripción y las reivindicaciones, y sales y ésteres
farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos
10 son útiles para el tratamiento y/o prevención de
enfermedades, que son moduladas por agonistas PPAR α y/o
PPAR γ tales como por ejemplo, diabetes tipo II.

**DERIVADOS QUIRALES DE OXAZOL-ACIDO ARILPROPIONICO Y SU USO
COMO AGONISTAS PPAR**

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



5

10 en donde

R^1 es arilo o heteroarilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo inferior, o fluoro-alquilo inferior;

R^3 y R^4 independientemente uno del otro son hidrógeno, hidroxí, halógeno, alquilo inferior, fluoro-alquilo inferior, hidroxí-alquilo inferior, alcoxi-inferior-alquilo-inferior, alcoxi inferior, fluoro-alcoxi inferior, hidroxí-alcoxi inferior, alcoxi-inferior-alcoxi-inferior, o alquénilo inferior,

20 en donde al menos uno de R^3 y R^4 no es hidrógeno;

R^5 es alcoxi inferior, fluoro-alcoxi inferior, alquénilo inferior, fluoro-alquénilo inferior,

ariloxi, aril-alcoxi inferior, o aril-fluoro-alcoxi inferior;

R⁵ es hidrógeno o alquilo inferior;

n es 1, 2 ó 3;

5 y sales aceptables farmacéuticamente y/o ésteres aceptables farmacéuticamente de los mismos.

Los receptores activados proliferativos de peroxisoma (PPAR's) son miembros de la superfamilia de receptores de hormona nuclear, que son factores de transcripción
10 activados por ligando que regulan la expresión génica. Varios subtipos de los mismos han sido identificados y clonados. Esto incluye PPAR α , PPAR β (también conocido como PPAR δ), y PPAR γ . Existen al menos dos isoformas principales de PPAR γ . Mientras que PPAR γ 1 se expresa en todos sitios en
15 la mayoría de tejidos, la isoforma mayor PPAR γ 2 se encuentra casi exclusivamente en los adipocitos. En contraposición, PPAR α se expresa predominantemente en el hígado, riñón y corazón. PPAR modula una variedad de respuestas del cuerpo incluyendo la homeostasis de glucosa
20 y lípidos, la diferenciación celular, las respuestas inflamatorias y episodios cardiovasculares.

La diabetes es una enfermedad en que la capacidad del paciente para controlar los niveles de glucosa en sangre se deteriora, porque pierde parcialmente la capacidad de
25 responder adecuadamente a la acción de la insulina. En la

diabetes tipo II (T2D), a menudo se refiere como diabetes mellitus no insulina dependiente (NIDDM), que afecta al 80-90% de todos los pacientes diabéticos en países desarrollados, los islotes de Langerhans en el páncreas todavía producen insulina. Sin embargo, los órganos diana, principalmente el músculo, hígado y tejido adiposo, exhiben una resistencia profunda a la estimulación de la insulina, y el cuerpo lo compensa produciendo niveles altos no fisiológicos de insulina. En la última etapa de la enfermedad, sin embargo, la secreción de insulina decrece debido a la extenuación del páncreas. Además de esto, T2D es un síndrome de la enfermedad cardiovascular-metabólico. Entre las co-morbilidades asociadas con T2D se encuentran por ejemplo resistencia a insulina, dislipidemia, hipertensión, disfunción endotelial y aterosclerosis inflamatoria.

El tratamiento de primera línea actual para la diabetes generalmente implica una dieta baja en grasa y glucosa y ejercicio. Sin embargo, sus efectos pueden ser moderados y a medida que la enfermedad progresa, el tratamiento con fármacos hipoglucémicos, por ejemplo, sulfonilureas, metformina, se convierte en necesario. Una clase nueva prometedora de fármacos se ha introducido recientemente que re-sensibilizan a los pacientes a su propia insulina (sensibilizadores a la insulina), así revierten los niveles de triglicéridos y glucosa en sangre a valores normales, y así suprimen, o al menos reducen, los

requisitos para la insulina exógena. La pioglitazona (ActosTM) y la rosiglitazona (AvandiaTM) pertenecen a la clase tiazolidinadionas (TZD) de PPAR γ -agonistas y fueron los primeros representantes que se aprobaron para la NIDDM en varios países. Estos compuestos, sin embargo, tienen efectos secundarios incluyendo rara pero grave toxicidad para el hígado (como se ve con la troglitazona), y aumentan el peso corporal en humanos. Por consiguiente, fármacos más eficaces, mejores y nuevos para el tratamiento de NIDDM son necesarios urgentemente. Estudios recientes proporcionan la evidencia que un co-agonismo en PPAR α y PPAR γ resultaría en compuestos con un potencial terapéutico mejorado, es decir, tales compuestos deberían mejorar el perfil lipídico además de normalizar los niveles de insulina y glucosa (Keller y Wahli: Trends Endocrin. Metab. 1993; 4:291-296, Macdonald and Lane: Current Biology Vol.5 pp.618-621 (1995)). Observaciones recientes sugieren que además de haber un efecto mediado por PPAR α independiente de la sensibilización a la insulina también podría resultar secundariamente en la reducción de los lípidos (Guerre-Millo et al; J Biol Chem 2000; 275: 16638-16642). Consecuentemente, la incorporación de la actividad PPAR α en los agonistas PPAR γ se espera que de lugar a fármacos más eficaces para el tratamiento y/o prevención de la diabetes.

Los nuevos compuestos de la presente invención superan a los compuestos conocidos en el campo, puesto que se unen y activan a ambos, PPAR α y PPAR γ , simultánea y muy

eficazmente. Por lo tanto, estos compuestos combinan el efecto anti-glicémico de la activación de PPAR γ con el efecto anti-dislipidémico de la activación de PPAR α . Por consiguiente, se reduce la insulina y glucosa en plasma (=sensibilización a la insulina), los triglicéridos disminuyen y el colesterol HDL aumenta (=perfil lipídico mejorado). Además, tales compuestos pueden también disminuir el colesterol LDL, disminuir la presión sanguínea y contrarrestar la aterosclerosis inflamatoria. Desde que
10 múltiples facetas del síndrome de la enfermedad T2D se han dirigido hacia los co-agonistas PPAR α y γ se espera que tengan un potencial terapéutico mejorado comparado con los compuestos ya conocidos en el campo.

Los compuestos de la presente invención además exhiben
15 mejores propiedades farmacológicas comparándolo con los compuestos conocidos.

A menos que se indique de otro modo las siguientes definiciones se disponen para ilustrar y definir el significado y alcance de varios términos usados para
20 describir esta invención.

En esta memoria descriptiva el término "inferior" se usa para definir un grupo que consiste de uno a siete, preferiblemente de uno a cuatro átomo(s) de carbono.

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

El término "grupo protector" se refiere a grupos como por ejemplo acilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo,

sililo, o derivados de imina, que se usan para bloquear temporalmente la reactividad de los grupos funcionales. Grupos protectores bien conocidos son por ejemplo t-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, fluorenil-metiloxi-
5 carbonilo o difenilmetileno que pueden usarse para la protección de grupos amino, o alquilo inferior-, β -trimetilsililetil- y β -tricloroetil-ésteres, que pueden usarse para la protección de grupos carboxi.

El término "alquilo", sólo o en combinación con otros
10 grupos, se refiere un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena lineal o ramificada de uno a veinte átomos de carbono, preferiblemente de uno a dieciséis átomos de carbono, más preferiblemente de uno a diez átomos de carbono.

15 El término "alquilo inferior", sólo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical alquilo monovalente de cadena lineal o ramificada de uno a siete átomos de carbono, preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ejemplifica además por
20 radicales tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y similares.

El término "fluoro-alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo inferior que están mono o múltiple
25 sustituidos con flúor. Ejemplos de grupos fluoro-alquilo inferior son por ejemplo CF_3 , CF_3CH_2 y $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$.

El término "alcoxi" se refiere al grupo $\text{R}'\text{-O-}$, en donde R' es alquilo. El término "alcoxi inferior" se refiere al grupo $\text{R}'\text{-O-}$, en donde R' es alquilo inferior.

Ejemplos de grupos alcoxi inferior son por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi y hexiloxi.

El término "fluoro-alcoxi inferior" se refiere al grupo $R''-O-$, en donde R'' es fluoro-alquilo inferior.

5 Ejemplos de grupos fluoro-alcoxi inferior son por ejemplo CF_3-O , CF_3CH_2-O y $(CF_3)_2CH-O$.

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

15 El término "alqueniloxi inferior" significa un grupo $R''-O-$, en donde R'' es alquenilo inferior. Ejemplos de grupos alqueniloxi inferior son buteniloxi, particularmente but-3-eniloxi.

El término "fluoro-alqueniloxi inferior" se refiere a
20 grupos alqueniloxi inferior tal como se definen anteriormente, que están mono o múltiple sustituidos con flúor. Ejemplos de grupos fluoro-alqueniloxi inferior son por ejemplo (Z) o (E) 4,4,4-trifluoro-but-2-en-1-ilo.

El término "arilo" se refiere al grupo naftilo o
25 fenilo, preferiblemente el grupo fenilo, que puede estar opcionalmente mono o múltiple sustituido, particularmente mono-, di- o tri-sustituido por halógeno, hidroxilo, CN , CF_3 , NO_2 , NH_2 , N (H, alquilo inferior), N (alquilo inferior),

carboxi, aminocarbonilo, alquilo inferior, fluoro-alquilo inferior, alcoxi inferior, fenilo y/o feniloxi. Sustituyentes preferidos son halógeno, alquilo inferior, fluoro-alquilo inferior y/o alcoxi inferior.

5 El término "heteroarilo" se refiere a un anillo de 5 o 6 miembros aromático que puede comprender 1, 2 o 3 átomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y/o azufre tal como furilo, pirídilo, 1,2-, 1,3- y 1,4-diazinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo, o pirrolilo. El
10 término "heteroarilo" además se refiere a grupos aromáticos bicíclicos que contienen dos anillos de 5 ó 6 miembros, en los que uno o ambos anillos pueden comprender 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre tal como por ejemplo indol o quinolina, o grupos aromáticos
15 bicíclicos hidrogenados parcialmente como por ejemplo indolinilo. Un grupo heteroarilo puede tener un patrón de sustitución como se describe anteriormente en relación al término "arilo". Grupos heteroarilo preferidos son por ejemplo tienilo y furilo que pueden estar opcionalmente
20 sustituidos tal como se describe anteriormente, preferiblemente con halógeno, CF_3 , alquilo inferior y/o alcoxi inferior.

El término "sales aceptables farmacéuticamente" abarca sales de los compuestos de fórmula (I) con bases aceptables
25 farmacéuticamente tal como sales alcalinas, por ejemplo sales de Na y K, sales alcalino térreas, por ejemplo sales de Ca y Mg, y sales de amonio o sales de amonio

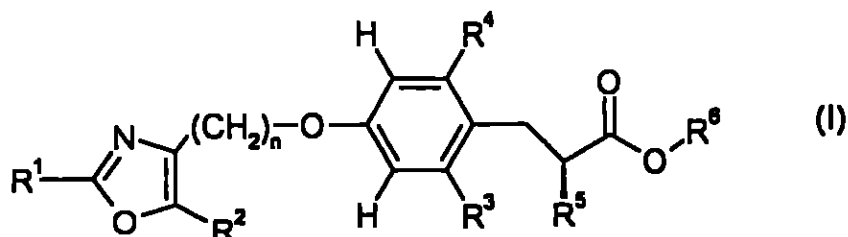
sustituídas, como por ejemplo sales de trimetilamonio.

Los compuestos de fórmula (I) pueden estar también solvatados, por ejemplo hidratados. La solvatación puede efectuarse en el curso del proceso de manufacturación o puede tener lugar por ejemplo como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto inicialmente anhidro de fórmula (I) (hidratación). El término sales aceptables farmacéuticamente también incluye solvatos aceptables farmacéuticamente.

10 El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" abarca derivados de los compuestos de fórmula (I), en los que un grupo carboxi ha sido convertido a un éster. Alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxiinferioralquilo inferior, aminoalquilo inferior, mono- o di-
15 alquilo inferior aminoalquilo inferior, morfolinoalquilo inferior, pirrolidinoalquilo inferior, piperidinoalquilo inferior, piperazinoalquilo inferior, alquilo inferior piperazinoalquilo inferior y aralquil ésteres son ejemplos de ésteres adecuados. Los metil, etil, propil, butil y
20 bencil ésteres son los ésteres preferidos. Los ésteres de metilo y etilo son los preferidos especialmente. El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" además abarca compuestos de fórmula (I) cuyos grupos hidroxil se han convertido a los correspondientes ésteres con ácidos
25 orgánicos o inorgánicos tales como, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maléico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico

y similares, que no son tóxicos para organismos vivos.

En detalle, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



5

10 en donde

R¹ es arilo o heteroarilo;

R² es hidrógeno, alquilo inferior, o fluoro-alquilo inferior;

15 R³ y R⁴ independientemente uno del otro son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, fluoro-alquilo inferior, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxi-inferior-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluoro-alcoxi-inferior, hidroxilo-alcoxi-inferior, alcoxi-inferior-alcoxi-inferior, o alqueno inferior,

20 en donde al menos uno de R³ y R⁴ no es hidrógeno;

R⁵ es alcoxi inferior, fluoro-alcoxi-inferior, alquenoiloxi inferior, fluoro-alquenoiloxi-inferior,

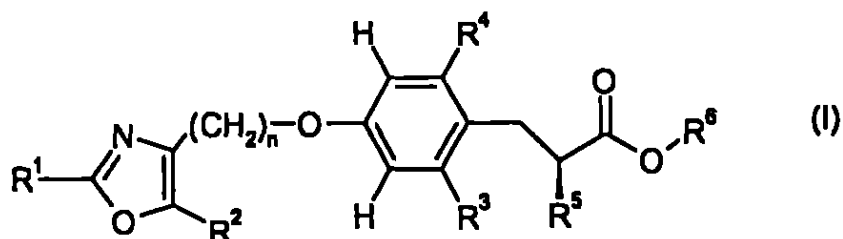
ariloxi, aril-alcoxi inferior, o aril-fluoro-alcoxi inferior;

R^5 es hidrógeno o alquilo inferior;

n es 1, 2 ó 3;

5 y sales aceptables farmacéuticamente y/o ésteres aceptables farmacéuticamente de los mismos.

Preferidos son los compuestos de fórmula (I)



10

en donde

15 R^1 es arilo o heteroarilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo inferior, o fluoro-alquilo inferior;

R^3 y R^4 independientemente uno del otro son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, fluoro-alquilo inferior, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxi-inferior-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluoro-alcoxi

20

inferior, hidroxi-alcoxi inferior, alcoxi-inferior-alcoxi inferior, o alqueno inferior,

en donde al menos uno de R^3 y R^4 no es hidrógeno;

5 R^5 es alcoxi inferior, fluoro-alcoxi inferior, alquenoiloxi inferior, fluoro-alquenoiloxi inferior, ariloxi, aril-alcoxi inferior, o aril-fluoro-alcoxi inferior;

R^6 es hidrógeno o alquilo inferior;

n es 1;

10 y sales aceptables farmacéuticamente y/o ésteres aceptables farmacéuticamente de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) tal como se describen anteriormente comprenden un carbono asimétrico que es adyacente a R^5 . El átomo de carbono a que R^5 se tiene la
15 configuración S de acuerdo con la convención de Cahn-Ingold-Prelog.

Se prefieren los compuestos de fórmula (I) como se definen anteriormente, en donde R^1 es arilo. También se prefieren los compuestos, en donde R^1 es fenilo sustituido
20 opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, y fluoro-alquilo inferior, siendo más preferidos aquellos compuestos en donde R^1 es fenilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes

independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo inferior, alcoxi inferior, y halógeno, y siendo preferidos particularmente aquellos compuestos en donde R¹ es fenilo, 2-metil-fenilo, 4-isopropoxi-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 4-isopropil-fenilo, 2-etoxi-4-fluoro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, o 4-terc-butil-fenilo. Se prefieren los compuestos, donde R¹ es fenilo sustituido con metilo y/o flúor, particularmente 2-metil-fenilo o 2-fluoro-fenilo.

10 Además, se prefieren los compuestos tal como se definen anteriormente en que R² es hidrógeno o alquilo inferior, siendo preferidos particularmente hidrógeno o metilo. Hidrógeno y metilo individualmente constituyen realizaciones preferidas separadas. También se prefieren
15 los compuestos donde R² es alquilo inferior, preferiblemente metilo.

Los compuestos de fórmula (I), en donde R³ y R⁴ independientemente uno del otro son hidrógeno, hidroxí, halógeno, alquilo inferior, fluoro-alquilo inferior, o
20 alcoxi inferior, en donde al menos uno de R³ y R⁴ no es hidrógeno también se refieren a una realización preferida de la presente invención. Los compuestos, en donde R³ es hidrógeno o metilo son preferidos. Hidrógeno y metilo individualmente se refieren a realizaciones preferidas de
25 la presente invención. Se prefieren particularmente los compuestos como se definieron anteriormente, en donde R⁴ es metilo, etilo, flúor, cloro, trifluorometilo, hidroxí, metoxi, etoxi, o isopropoxi. Preferiblemente, R³ es

hidrógeno y R^1 es alquilo inferior, particularmente metilo.

Otra realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) como se definió anteriormente, en donde R^2 es alcoxi inferior, más preferiblemente metoxi o etoxi, más preferiblemente etoxi. Otros compuestos preferidos son aquellos, en donde R^6 es hidrógeno.

Se prefieren los compuestos en donde R^1 es fenilo sustituido con metilo y/o flúor, R^2 es alquilo inferior, R^3 es hidrógeno, R^4 es alquilo inferior, R^5 es alcoxi inferior, y R^6 es hidrógeno. Compuestos más preferidos son aquellos, en donde R^1 es 2-metil-fenilo o 2-fluoro-fenilo, R^2 es metilo, R^3 es hidrógeno, R^4 es metilo, R^5 es etoxi, y R^6 es hidrógeno.

Los compuestos de fórmula (I), en donde n es 1, 2 ó 3, individualmente se refieren a realizaciones preferidas de la presente invención.

Las sales aceptables farmacéuticamente de compuestos de fórmula (I) y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) individualmente constituyen realizaciones preferidas de la presente invención. Particularmente preferidos son compuestos de fórmula (I).

Los compuestos preferidos de la fórmula general (I) son aquellos seleccionados del grupo que consiste en

Ácido (S)-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-o-tolil-

oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico,

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

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

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

Ácido (S)-2-etoxi-3-{4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-{4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico,

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

Ácido (S)-2-etoxi-3-[2-etil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-(2-etil-4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-(2-etil-4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-[2-etil-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-(2-etil-4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-[2-fluoro-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-[2-fluoro-4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-3-[2-cloro-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-

ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-propiónico,

Ácido (S)-3-(2-cloro-4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-2-etoxi-propiónico,

Ácido (S)-3-(2-cloro-4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-2-etoxi-propiónico,

Ácido (S)-3-(2-cloro-4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-2-etoxi-propiónico,

Ácido (S)-3-[2-cloro-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-propiónico,

10 Ácido (S)-3-(2-cloro-4-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il-metoxi]-fenil)-2-etoxi-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-2-trifluorometil-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-[4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il-metoxi]-2-trifluorometil-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-3-(2-hidroxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-2-metoxi-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-[2-metoxi-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico,

20 Ácido (S)-2-etoxi-3-[4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il-metoxi]-2-metoxi-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-[4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metoxi-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-[4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metoxi-fenil]-propiónico,

25 Ácido (S)-3-[4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il-metoxi]-2-metoxi-fenil]-2-etoxi-propiónico,

Ácido (S)-3-[2,6-dimetil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-

il-metoxi)-fenil]-2-etoxi-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,6-dimetil-fenil)-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il-metoxi]-2,6-dimetil-fenil)-propiónico,

Ácido (S)-3-(4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il-metoxi]-2,6-dimetil-fenil)-2-etoxi-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il-metoxi]-2,6-dimetil-fenil)-propiónico,

10 Ácido (S)-3-(4-[2-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il-metoxi]-2-metil-fenil)-2-etoxi-propiónico,

Ácido (S)-3-(4-[2-(3,5-dimetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il-metoxi]-2-metil-fenil)-2-etoxi-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-(2-metil-4-[5-metil-2-(2-tri-15 fluoro-metil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-(2-metil-4-[5-metil-2-(3-tri-fluoro-metil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-propiónico,

20 Ácido (S)-2-etoxi-3-(2-metil-4-[5-metil-2-(4-tri-fluoro-metil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-(2-metil-4-[5-metil-2-(3,4,5-25 trimetoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(2-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi)-2-metil-fenil)-propiónico,

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

oxazol-4-il)-propoxi]-fenil}-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-[2-metil-4-(2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-3-[4-[2-(2-cloro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-
5 2-metil-fenil]-2-etoxi-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-[4-[2-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-3-[4-[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-etoxi-fenil]-2-etoxi-propiónico,

10 Ácido (S)-2-etoxi-3-[2-etoxi-4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-3-[4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-etoxi-fenil]-2-etoxi-propiónico,

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

Ácido (S)-2-etoxi-3-[2-etoxi-4-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propoxi]-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-3-[4-[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-isopropoxi-fenil]-2-etoxi-propiónico, y

20 Ácido (S)-2-etoxi-3-[2-fluoro-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico

y sales aceptables farmacéuticamente y/o ésteres aceptables farmacéuticamente de los mismos.

Compuestos particularmente preferidos de fórmula (I)
25 son aquellos seleccionados del grupo que consiste en

Ácido (S)-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-propiónico,

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

5 Ácido (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-propiónico,

10 Ácido (S)-2-etoxi-3-(2-etil-4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-[2-fluoro-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-3-[2-cloro-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-propiónico,

15 Ácido (S)-3-[2-cloro-4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil]-2-etoxi-propiónico,

Ácido (S)-3-[2-cloro-4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil]-2-etoxi-propiónico,

20 Ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-2-trifluorometil-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-3-[2-hidroxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil]-2-metoxi-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-{4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metoxi-fenil}-propiónico,

Ácido (S)-3-[2,6-dimetil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-propiónico,

5 Ácido (S)-2-etoxi-3-{4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,6-dimetil-fenil}-propiónico,

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

10 Ácido (S)-2-etoxi-3-(2-metil-4-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propoxi]-fenil)-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-propiónico,

Ácido (S)-3-(4-[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-etoxi-fenil)-2-etoxi-propiónico,

15 Ácido (S)-3-(4-[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-isopropoxi-fenil)-2-etoxi-propiónico,

y sales aceptables farmacéuticamente y/o ésteres aceptables farmacéuticamente de los mismos.

20 Otros compuestos preferidos particularmente de fórmula (I) son aquellos seleccionados del grupo que consiste de

Ácido (S)-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico,

7

Ácido (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-propiónico,

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

5 Ácido (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-propiónico,

10 Ácido (S)-2-etoxi-3-[2-etil-4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-[2-fluoro-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-3-[2-cloro-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-propiónico,

15 Ácido (S)-3-(2-cloro-4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-2-etoxi-propiónico,

Ácido (S)-3-[2-cloro-4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil]-2-etoxi-propiónico,

20 Ácido (S)-2-etoxi-3-(4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-2-trifluorometil-fenil)-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metoxi-fenil)-propiónico,

Ácido (S)-3-[2,6-dimetil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-[4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,6-dimetil-fenil]-propiónico,

5 Ácido (S)-2-etoxi-3-[4-[2-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-3-[4-[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-etoxi-fenil]-2-etoxi-propiónico,

10 Ácido (S)-3-[4-[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-isopropoxi-fenil]-2-etoxi-propiónico,

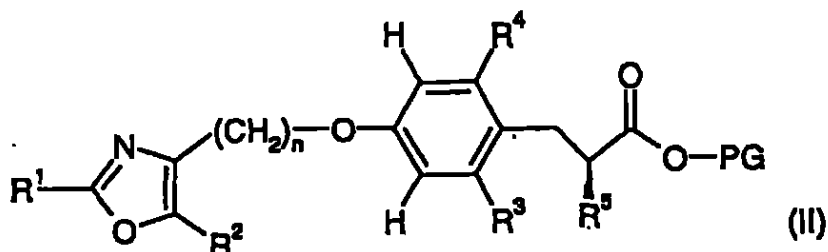
y sales aceptables farmacéuticamente y/o ésteres aceptables farmacéuticamente de los mismos.

Cada uno de los compuestos mencionados anteriormente individualmente constituyen una realización preferida de la
15 presente invención, particularmente el ácido (S)-2-etoxi-3-[4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil]-propiónico y sales aceptables farmacéuticamente y/o ésteres aceptables farmacéuticamente de los mismos. Otro ejemplo de un compuesto individual preferido es el ácido
20 (S)-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico y sales aceptables farmacéuticamente y/o ésteres aceptables farmacéuticamente de los mismos. Se prefieren los compuestos tal como se describen anteriormente, que no son sales aceptables
25 farmacéuticamente y/o ésteres farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) tienen uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, diastereómeros ópticamente puros o mezclas de diastereómeros. Las formas activas ópticamente se pueden obtener por ejemplo por resolución de los racematos, por síntesis asimétrica o cromatografía asimétrica (cromatografía con un eluyente o adsorbente quiral). La invención abarca todas las formas, en donde el carbón asimétrico al que R⁵ se enlaza es de la configuración S.

Se apreciará, que los compuestos de fórmula general (I) en esta invención pueden derivarse a grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de reconvertirse al compuesto padre in vivo. Derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, que son capaces de producir los compuestos padres de fórmula general (I) in vivo están también dentro del alcance de esta invención.

Un aspecto más de la presente invención es el proceso para la fabricación de compuestos de la fórmula (I) como se define anteriormente, cuyo proceso comprende extraer un grupo protector en un compuesto de la fórmula (II)



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y n son como se definieron anteriormente y PG es un grupo protector.

Los grupos protectores posibles PG en compuestos de fórmula (II) son por ejemplo alquilo inferior-, β -trimetilsililetil- y β -tricloroetil-ésteres, que pueden usarse para la protección del grupo carboxi correspondiente. Los grupos protectores éster alquilo inferior pueden eliminarse en presencia de una base como por ejemplo LiOH o NaOH en un disolvente como por ejemplo H₂O, etanol tetrahidrofurano, o dioxano, o en una mezcla de tales disolventes, por ejemplo en un rango de temperatura de 10 - 50°C. El grupo protector β -tricloroetil-éster puede eliminarse en presencia de Zn en ácido acético, por ejemplo en un rango de temperatura de 10 - 50°C. El grupo protector β -trimetilsililetil-éster puede eliminarse en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano, por ejemplo en un rango de temperatura de 20 - 65°C. Los métodos para convertir un compuesto de la fórmula (I), tal como se define anteriormente, a una sal aceptable farmacéuticamente, son conocidos en la técnica.

La invención además se refiere a compuestos de fórmula (I) como se definió anteriormente, cuando se elaboran de acuerdo a un proceso como se definió anteriormente.

Como se describió anteriormente, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden usarse como medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que son moduladas por agonistas PPAR α y/o PPAR γ . Ejemplos de tales enfermedades son diabetes,

particularmente diabetes mellitus no insulina dependiente, presión sanguínea elevada, niveles de colesterol y lípidos elevados, enfermedades ateroscleróticas, síndrome metabólico, disfunción endotelial, estado pro-coagulante, 5 dislipidemia, síndrome del ovario poliquístico, enfermedades inflamatorias (como por ejemplo enfermedad corona, síndrome del intestino irritable, colitis, pancreatitis, colestásis/fibrosis del hígado, y enfermedades que tienen un componente inflamatorio como por 10 ejemplo enfermedad de Alzheimer ó función cognitiva deteriorada/mejorable) y enfermedades proliferativas (cánceres como por ejemplo liposarcoma, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer pancreático y cáncer de mama). Se prefiere el uso de medicamentos para el tratamiento y/o 15 prevención de diabetes mellitus no insulina dependiente.

La invención por consiguiente también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se definió anteriormente y un vehículo y/o adyuvante aceptable farmacéuticamente.

20 Además, la invención se refiere a compuestos como se definen anteriormente para el uso como sustancias activas terapéuticamente, particularmente como sustancias activas terapéuticamente para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas por agonistas PPAR α y/o 25 PPAR γ . Ejemplos de tales enfermedades son diabetes, particularmente diabetes mellitus no insulina dependiente, presión sanguínea elevada, niveles de colesterol y lípidos

elevados, enfermedades ateroscleróticas, síndrome metabólico, trastornos endoteliales, estado pro-coagulante, dislipidemia, síndrome del ovario poliquístico, enfermedades inflamatorias y enfermedades proliferativas, preferiblemente diabetes mellitus no insulina dependiente.

En otra realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas por agonistas PPAR α y/o PPAR γ , cuyo método comprende administrar un compuesto de la fórmula (I) a un humano o animal. Ejemplos preferidos de tales enfermedades son diabetes, particularmente diabetes mellitus no insulina dependiente, presión sanguínea elevada, niveles de colesterol y lípidos elevados, enfermedades ateroscleróticas, síndrome metabólico, disfunción endotelial, estado pro-coagulante, dislipidemia, síndrome del ovario poliquístico, enfermedades inflamatorias y enfermedades proliferativas, preferiblemente para el tratamiento y/o prevención de diabetes mellitus no insulina dependiente.

La invención además se refiere al uso de compuestos como se definió anteriormente para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas para agonistas PPAR α y/o PPAR γ . Ejemplos preferidos de tales enfermedades son diabetes, particularmente diabetes mellitus no insulina dependiente, presión sanguínea elevada, niveles de colesterol y lípidos elevados, enfermedades ateroscleróticas, síndrome metabólico,

disfunción endotelial, estado pro-coagulante, dislipidemia, síndrome del ovario poliquístico, enfermedades inflamatorias y enfermedades proliferativas, preferiblemente diabetes mellitus no insulina dependiente.

5 Además, la invención se refiere al uso de compuestos como se definió anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas por agonistas PPAR α y/o PPAR γ . Ejemplos preferidos de tales enfermedades son
10 diabetes, particularmente diabetes mellitus no insulina dependiente, presión sanguínea elevada, niveles de colesterol y lípidos elevados, enfermedades ateroscleróticas, síndrome metabólico, disfunción endotelial, estado pro-coagulante, dislipidemia, síndrome
15 del ovario poliquístico, enfermedad inflamatoria y enfermedades proliferativas, preferiblemente diabetes mellitus no insulina dependiente. Dichos medicamentos comprenden un compuesto como se definió anteriormente.

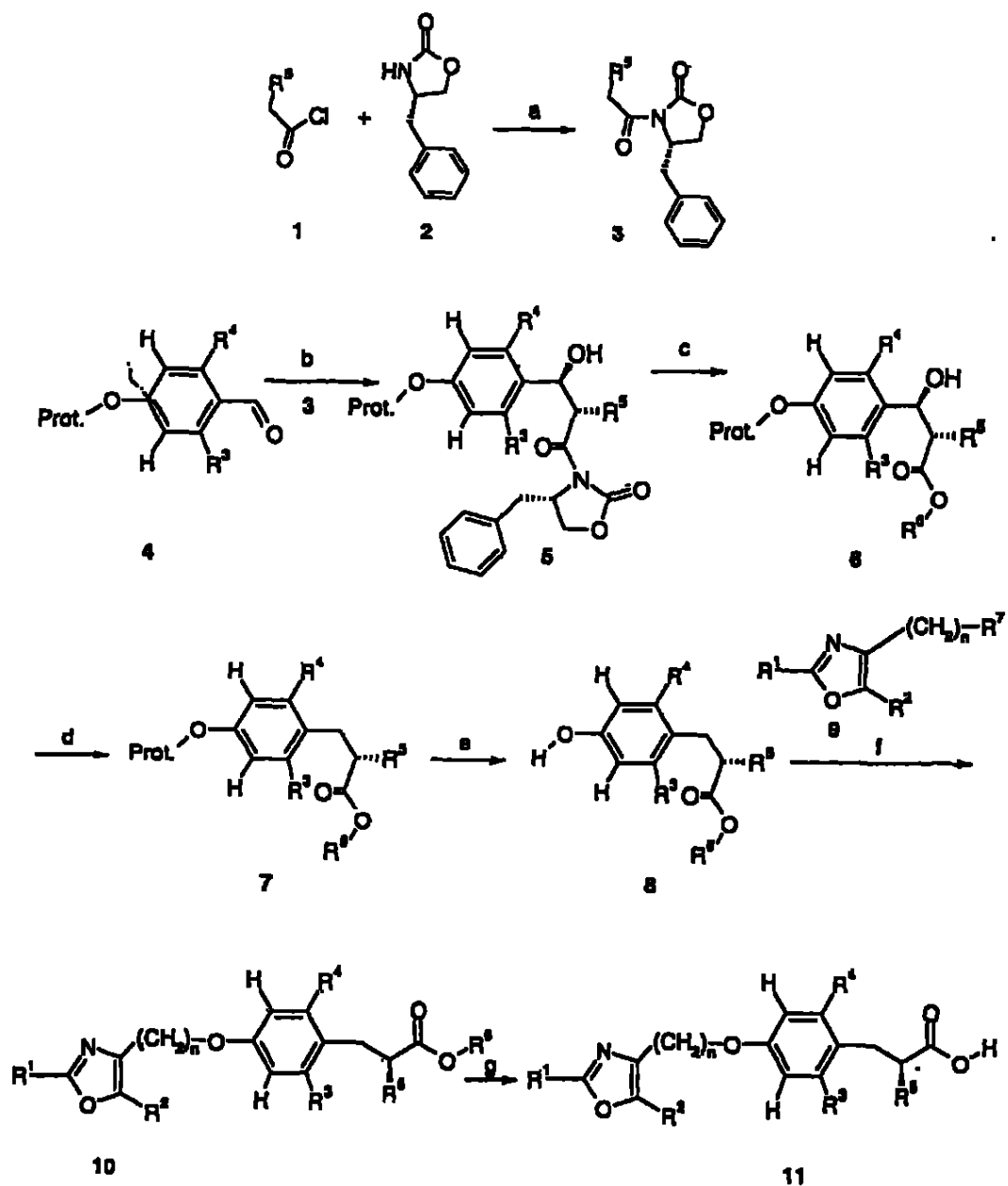
Los compuestos de fórmula (I) se pueden elaborar por
20 los métodos dados posteriormente, por los métodos dados en los ejemplos o por métodos análogos. Las personas expertas en la técnica conocen las condiciones de reacción apropiadas para los pasos de reacción individuales. Los materiales de partida están disponibles en el comercio o
25 pueden prepararse por métodos análogos a los métodos dados posteriormente, por métodos descritos en las referencias citadas en el texto o en los ejemplos, o por métodos

conocidos en el campo.

Los compuestos homoquirales de fórmula (I) (compuestos 10 y 11 en el esquema 1 y compuestos 6 y 7 en el esquema 3) pueden prepararse de acuerdo con los métodos descritos en 5 el esquema 1 y 3 o por métodos análogos.

Los racematos de los compuestos de fórmula (I) [compuestos 9 y compuestos 10 en el esquema 2 y compuestos 9 y 11 en el esquema 4] pueden por ejemplo sintetizarse de acuerdo con los métodos descritos en el esquema 2 ó 4 o por 10 métodos análogos. El enantiómero (S) ópticamente puro puede prepararse luego a partir de compuestos de fórmula (I) por métodos conocidos en la técnica, como separación de los opuestos mediante sales diastereoméricas por cristalización con aminas puras ópticamente como por ejemplo (R) ó (S)-1- 15 fenil-etilamina, (R) ó (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina y quinidina o por separación de los opuestos por métodos cromatográficos específicos usando cualquier eluyente quiral o adsorbente quiral.

Esquema I



Ésteres del ácido alfa-alcoxi-fenil-propiónico
homoquirales de la fórmula 10 y ácidos libres de la fórmula
5 11 pueden prepararse de acuerdo con el método descrito en
el esquema 1 o por métodos análogos conocidos en la
materia.

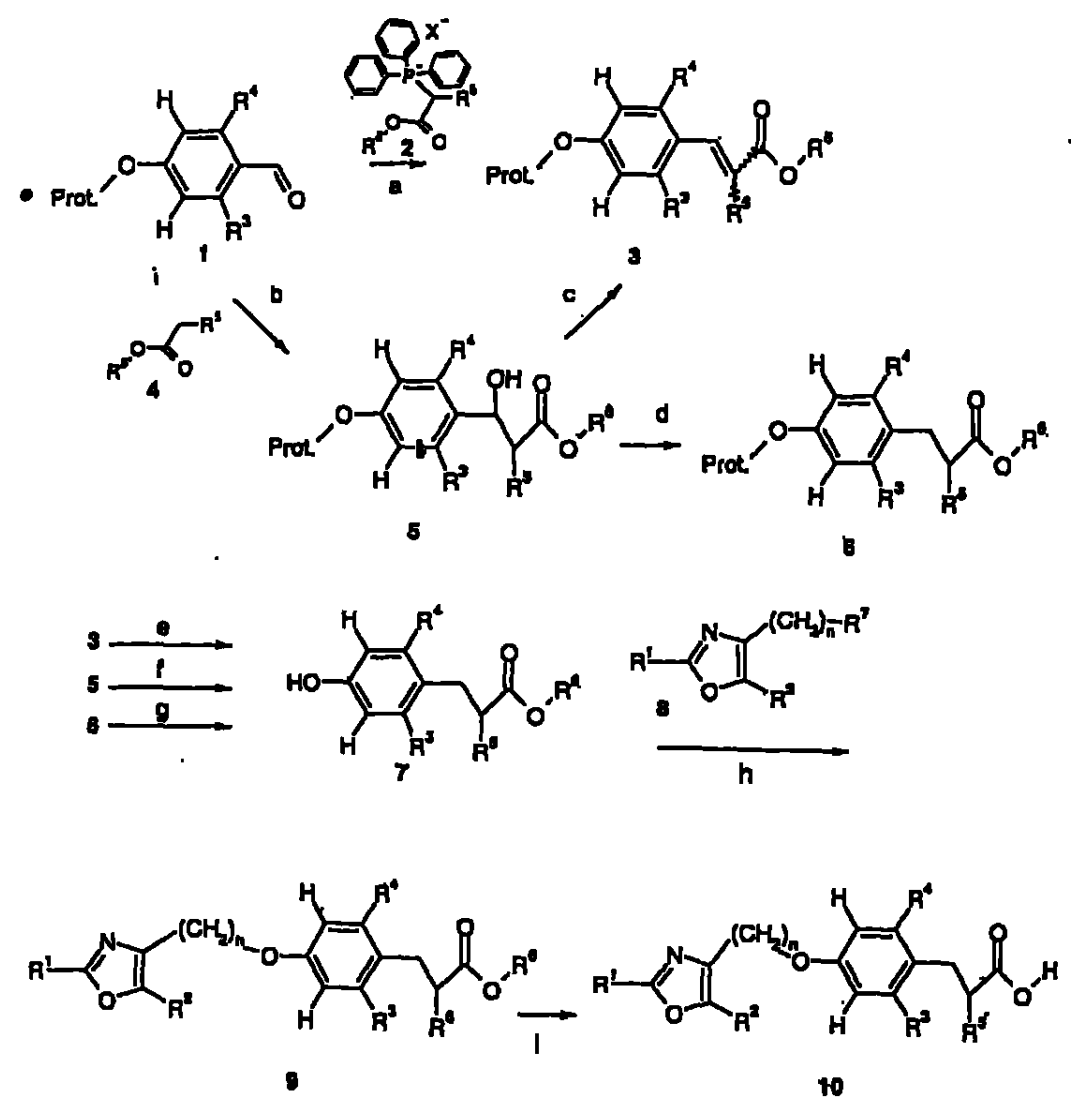
La [(S)-4-bencil-oxazolidin-2-ona] 2 auxiliar quiral
bien conocida se condensó con un cloruro de alcoxi-acetilo
10 1 en presencia de una base fuerte como n-butil litio en un
disolvente inerte como tetrahidrofurano a temperaturas
alrededor de -78°C para producir el bloque de construcción 3
(paso a). Este último es luego tratado de acuerdo con la
literatura precedente [Tetrahedron Asymmetry (1999), 10,
15 1353-1367] con dibutilboro-triflato y una amina terciaria
del tipo trietilamina en diclorometano para generar el
correspondiente enolato de boro, que reacciona
posteriormente a temperaturas bajas con aldehídos 4
(preparados como se esquematiza en el esquema 5) resultando
20 en compuestos 5 (paso b). En estos productos aldol 5, uno
de los cuatro posibles estereoisómeros es fuertemente
predominante (estereoquímica tal como se indica sin pruebas
rigurosas respecto a la posición bencílica). Los compuestos
5 se convirtieron en intermediarios fenólicos 8 vía una
25 secuencia de tres pasos que comprende: i) formación del
éster controlado cuidadosamente usando sólo un exceso
mínimo de alcoholatos en el correspondiente alcohol como
disolvente o en disolventes como tetrahidrofurano o dioxano
a temperaturas en el rango de -20°C a temperatura ambiente

para dar compuestos éster 6 (paso c); ii) eliminación del grupo hidroxí bencílico en 6 con un agente reductor como por ejemplo trietilsilano en presencia de un ácido de Lewis, como trifluoruro de boro, o un ácido prótico, como ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado como ácido trifluoroacético por sí mismo o diclorometano entre 0°C y 60°C para proporcionar compuestos fenol protegidos 7 (paso d); iii) asegurar la eliminación del grupo protector, por ejemplo un grupo bencilo, por tecnología estándar, por ejemplo hidrogenación catalítica usando hidrógeno y un catalizador como paladio o usando sulfuro de dimetilo y dietil eterato de trifluoruro de boro en un disolvente como diclorometano entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente para dar compuestos fenólicos 8 (paso e); el orden de los tres pasos de reacción c, d, e es intercambiable, y la hidrogenación catalítica puede usarse también para la eliminación simultánea de la función hidroxí bencílica y un grupo protector bencilo, preferiblemente usando paladio en carbón como catalizador en presencia de un ácido como ácido oxálico en disolventes como alcoholes a temperaturas alrededor de temperatura ambiente y a una presión de hidrógeno hasta los 100 bar.

Los compuestos Aril-oxazol 9 (preparados tal como se esquematiza en los esquemas 6 y 7) se condensan con fenoles 8 de acuerdo con procedimientos bien conocidos: si R⁷ representa un grupo hidroxí por ejemplo vía reacción de Mitsunobu, con trifenilfosfina y di-terc-butil-, diisopropil- o dietil-azodicarboxilato como reactivos; esta

transformación se realiza preferiblemente en un disolvente como tolueno, diclorometano o tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Alternativamente, si R' representa una porción de haluro, mesilato o tosilato, los compuestos 5 aril-oxazol 9 pueden reaccionar con fenoles 8 en disolventes como N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, acetona o metiletil cetona en presencia de una base débil como carbonato de cesio o potasio a una temperatura en el rango desde temperatura ambiente a 140°C, preferiblemente 10 alrededor de 50°C para proporcionar compuestos éter 10 (paso f). Aquellos que pueden opcionalmente hidrolizarse de acuerdo con procedimientos estándares, por ejemplo por tratamiento con hidróxido alcalino como LiOH o NaOH en una mezcla de disolventes polares como 15 tetrahidrofurano/etanol/agua conduciendo a ácidos carboxílicos 11 (paso g). Si las condiciones de reacción se controlan cuidadosamente se aplican como se detallan en la parte experimental, apenas ocurre alguna racemización durante esta secuencia de reacción. La pureza óptica de los 20 compuestos 10 y 11 puede determinarse por HPLC quiral o por espectroscopia ¹H-RMN en presencia de un disolvente quiral como 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoro-etanol y se encontró que fue superior al 95% en todos los casos ejemplificados.

Esquema 2



Los Aldehidos 1 (preparados como se esquematiza en el esquema 5) pueden reaccionar con una sal de Wittig 2 tal como cloruro de (1,2-dietoxi-2-oxoetil)trifenil fosfonio o bromuro de (1,2-dimetoxi-2-oxoetil)trifenil fosfonio en disolventes como isopropanol, diclorometano o tetrahidrofurano o mezclas de los mismos en presencia de una base como carbonato de potasio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,1,3,3-tetrametilguanidina, preferiblemente entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente, dando ésteres acrílicos 3 como E y/o Z isómeros (paso a). La Hidrogenación de ésteres acrílicos 3 usando paladio en carbón como catalizador, preferiblemente a temperatura ambiente y 1 atm. de presión de hidrógeno, en disolventes como metanol, etanol, tetrahidrofurano, ácido acético, diclorometano y mezclas de los mismos, para producir ésteres racémicos 7, proporcionando que el grupo protector pueda ser escindido reductivamente (paso e).

Alternativamente, los aldehidos 1 reaccionan con el enolato de ésteres de ácido alcoxi-acético 4 (preferiblemente el litio-enolato, preparado a -78°C por tratamiento de 4 con una base fuerte, no nucleofílica como diisopropilamida de litio en un disolvente inerte como tetrahidrofurano), preferiblemente a temperaturas alrededor de -78°C, en disolventes como tetrahidrofurano dando el producto aldol 5 como una mezcla de diasterémeros (paso b). La eliminación del grupo hidroxí bencílico como se

describió anteriormente para la conversión de compuestos 6 a compuestos 7 en el esquema 1 produce ésteres racémicos 6 (paso d); asegurar la eliminación del grupo protector, por ejemplo un grupo bencilo, puede entonces realizarse por 5 tecnología estándar tal como se describe para la conversión de compuestos 7 a compuestos 8 en el esquema 1 para dar compuestos fenólicos 7 (paso g). La hidrogenación catalítica puede usarse también para convertir en un paso los compuestos bencilo protegidos con hidroxí 5 en 10 compuestos fenólicos 7 (paso f) como los descritos para la conversión de compuestos 6 a compuestos 8 en el esquema 1. La escisión de la función protectora puede también realizarse antes de la eliminación del grupo hidroxí bencílico; en tal caso, condiciones de reacción similares 15 pueden elegirse para la eliminación del grupo hidroxí bencílico tal como se describe para la transformación de compuestos 5.

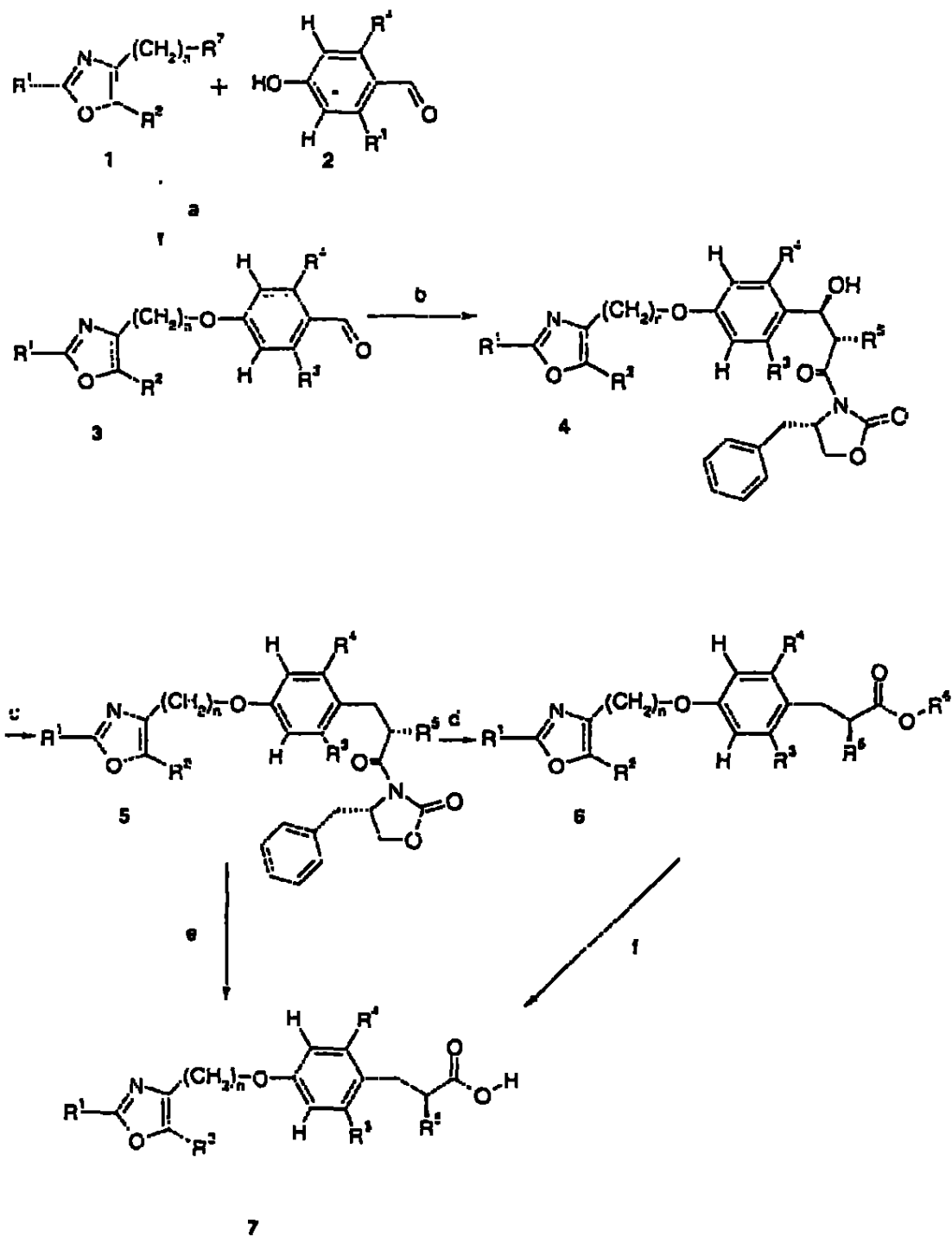
Como método alternativo, los compuestos 5 pueden tratarse con cantidades catalíticas de un ácido como ácido 20 para tolueno sulfónico en un disolvente como benceno o tolueno, preferiblemente bajo condiciones permitiendo la eliminación del agua formada (por ejemplo con un aparato Dean Stara o en presencia de tamices moleculares) a temperaturas entre temperatura ambiente y la temperatura de 25 reflujo de disolventes para proporcionar ésteres acrílicos 3 (paso c).

La transformación de intermediarios fenólicos 7 en ésteres 9 y/o ácidos 10 puede realizarse en perfecta

analogía a la descrita para los intermediarios fenólicos homocirales 8 en el esquema 1 (pasos h y i).

Esquema 3

5



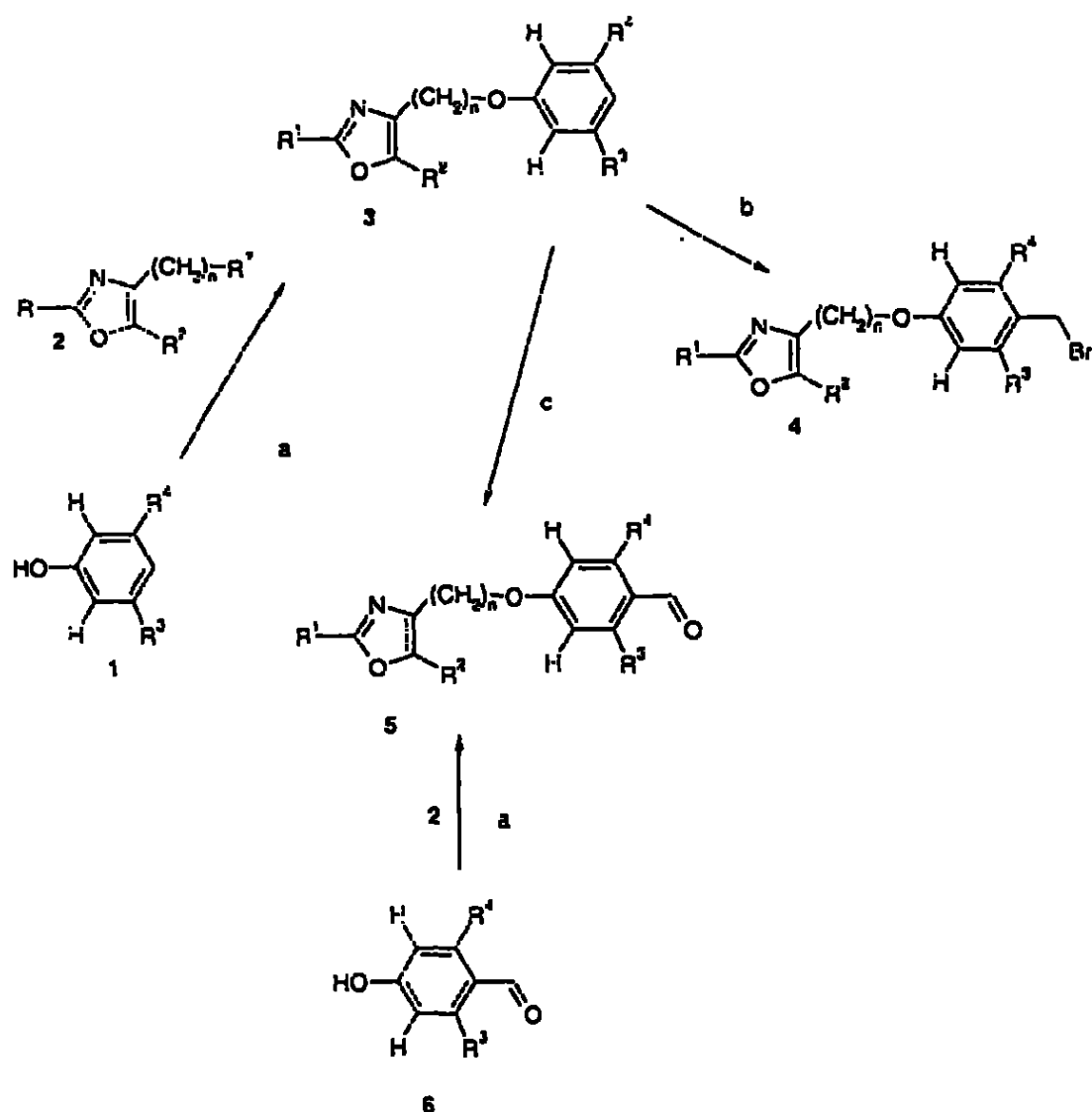
Los ésteres homóqu岸ales del ácido alfa-alcoxi-fenil propiónico de la fórmula 6 y los ácidos libres de la fórmula 7 pueden también ser preparados de acuerdo con una
5 secuencia sintética lineal descrita en el esquema 3. De ese modo, los tipos de reacción ya descritos en el esquema 1 son usados en un orden distinto partiendo con la condensación de aril-oxazol sintones 1 (preparados como se esquematiza en los esquemas 6 y 7) con fenoles 2
10 (preparados como se esquematiza en el esquema 5) produciendo compuestos éter 3 teniendo una mitad aldehído (paso a). En el caso que R³ y / o R⁴ contengan un grupo funcional, que puede no ser compatible con los siguientes pasos de reacción, por ejemplo R³ y/o R⁴ pueden ser una
15 función fenólica OH, entonces un grupo protector debería estar unido a dicho grupo funcional, por ejemplo una fracción terc-butil-dimetil-sililo. Tal grupo protector puede después ser eliminado en una etapa adecuada posterior en la secuencia de reacción.

20 Estos compuestos éter 3 reaccionan con los sintones quirales (compuestos 3 en el esquema 1) para formar aductos de aldol 4 (paso b). La eliminación de la función hidroxibencílica en compuestos 4 lleva a los compuestos 5 (paso c), que pueden convertirse en los correspondientes
25 ésteres 6 (paso d) o ácidos 7 (paso e) tal como se describe para las reacciones análogas en el esquema 1 y 2, respectivamente.

Opcionalmente, los compuestos éster 6 pueden ser

hidrolizados a ácidos 7 (paso f). La pureza óptica de los compuestos 6 y 7 puede determinarse por HPLC quiral o por espectroscopia ^1H -RMN en presencia de un disolvente quiral como 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoro-etanol y se ha encontrado 5 que fue mayor al 95% en todos los casos ejemplificados.

Esquema 4, Parte I



Los compuestos aril-oxazol 2 (preparados tal como se esquematiza en los esquemas 6 y 7) se condensan con fenoles 1 o aldehídos 6 (preparados como se esquematiza en el esquema 5) en perfecta analogía tal como los descritos para los intermediarios fenólicos homoquirales 8 y los compuestos aril-oxazol 9 en el esquema 1; se obtuvieron así compuestos éter 3 o aldehídos 5 (paso a). Entonces los anteriores se sometieron a bromometilación, por ejemplo por tratamiento con trioxano y HBr, preferiblemente HBr 62% ac., en un disolvente inerte, preferiblemente diclorometano, preferiblemente a 0°C dando un electrófilo 4 (paso b) a menudo bastante inestable y altamente reactivo. El electrófilo 4 es adecuado para alquilar un enolato de ésteres ácido alcoxi-acético 7 (R^6 = alquilo inferior), preferiblemente el enolato de litio, preparado a -78°C por tratamiento de 7 con una base fuerte, no nucleofílica del tipo diisopropilamida de litio en un disolvente inerte como tetrahidrofurano, para dar ésteres 9 (paso d). Para aumentar la reactividad del nucleófilo enolato, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un co-solvente del tipo hexametilfosforamida (HMPA) o 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU).

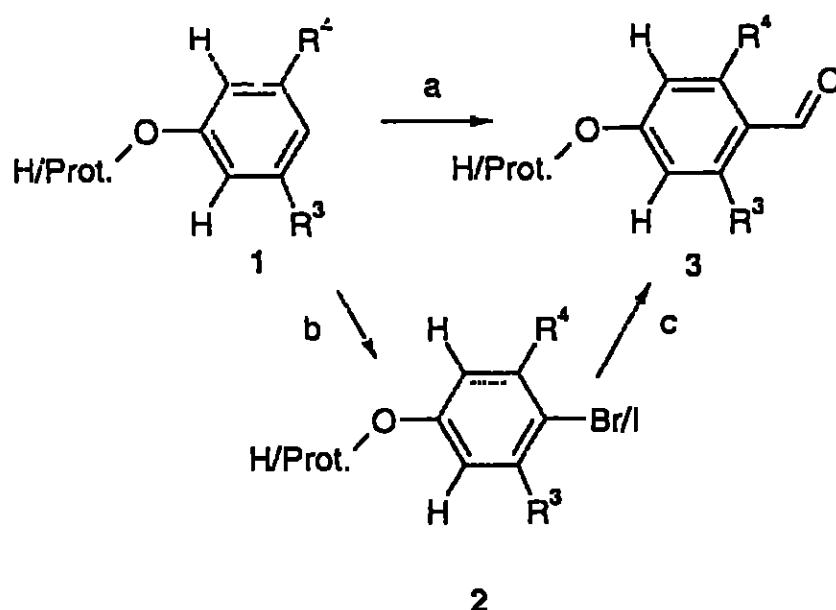
Alternativamente, los compuestos aldehído 5, que también están disponibles a partir de los intermediarios éter 3 por formilación de Vilsmeier o a través de formilación con diclorometil metil éter en presencia de tetracloruro de titanio, preferiblemente en diclorometano a temperaturas entre -78°C y temperatura de reflujo del

disolvente (paso c), reaccionan con un enolato de ésteres de ácido alcoxi-acético 7 como se describe para la reacción análoga de los compuestos 1 y compuestos 4 en el esquema 2 dando los productos aldol 8 como una mezcla de diastereómeros (paso e). La extracción del grupo hidroxibencílico en compuestos 8 lleva a ésteres racémicos 9 (paso f), como los descritos para las reacciones análogas en el esquema 1, 2 y 3, respectivamente.

Alternativamente, los aldehídos 5 pueden reaccionar con una sal de Wittig como se describe para la conversión de compuestos 1 a compuestos 3 en el esquema 2 dando ésteres acrílicos 10 como E y/o Z isómeros (paso g). La hidrogenación de ésteres acrílicos 10 tal como se describe para la reacción análoga en el esquema 2 lleva a compuestos 9 (paso h). La hidrólisis de los compuestos éster racémicos 9 puede llevarse a cabo en perfecta analogía tal como se describe para compuestos homoquirales 10 en el esquema 1 conduciendo a ácidos carboxílicos 11 (paso i).

Los aldehídos 4 (esquema 1), aldehídos 1 (esquema 2), aldehídos 2 (esquema 3), y aldehídos 6 (esquema 4) son conocidos o pueden sintetizarse por métodos conocidos en el campo. Ejemplos para la posible síntesis de estos intermediarios clave se dan en el esquema 5.

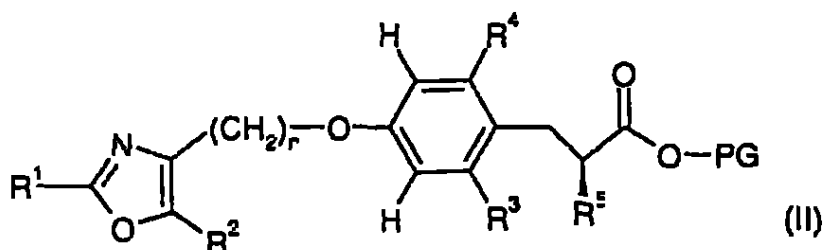
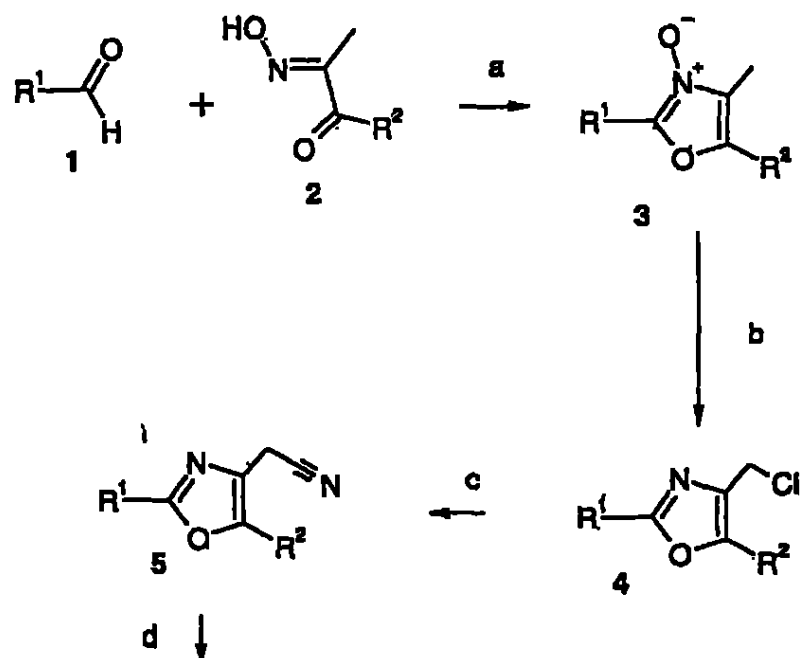
Esquema 5



Los fenoles conocidos 1 pueden ser transformados en
 5 aldehidos 3, por conocidas reacciones de formilación como
 por ejemplo la formilación Vilsmeier, por tratamiento con
 tetramino hexametileno bajo condiciones ácidas, por
 ejemplo en presencia de ácido sulfúrico o, preferiblemente,
 con ácido trifluoroacético como disolvente entre 0°C y la
 10 temperatura de reflujo de ácido trifluoroacético, o por
 formilación con metil diclorometil éter en presencia de
 tetracloruro de titanio, preferiblemente en diclorometano a
 temperaturas entre -78°C y la temperatura de reflujo del
 disolvente (paso a); alternativamente, se puede usar un
 15 procedimiento en dos pasos: introducción de un átomo de
 halógeno en posición para, por ejemplo por uso de N-bromo-
 o N-yodo-succinimida, por ejemplo en una mezcla de ácido
 sulfúrico concentrado y tetrahidrofurano preferiblemente a
 temperatura ambiente, seguido por un intercambio de

halógeno metal, realizado por tratamiento con un reactivo alquil-litio como n-butil-litio, preferiblemente a temperaturas alrededor de -78°C , y aplacando el resultante aril-Li con un reactivo de transferencia de formilo como N,N-dimetilformamida o N-formil-piperidina (pasos b y c). Alternativamente, la reacción de carbonilación puede usarse para la introducción del grupo formilo en el paso c, por ejemplo por el uso de formiato de sodio, dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II) y CO gas en un disolvente como N,N-dimetilformamida, preferiblemente a temperaturas alrededor de 100°C .

Esquema 6



Los aldehídos 1 están disponibles comercialmente o se conocen. Se condensan con diceto-monoximas 2 de acuerdo con la literatura precedente (Diels, O.; Riley, K.; Chem Ber
s (1915), 48, 897) en presencia de un ácido fuerte, normalmente HCl, en un disolvente polar como AcOH para proporcionar el oxazol-N-óxidos 3 (paso a). El tratamiento posterior con POCl₃ en diclorometano bajo reflujo proporciona los correspondientes cloruros primarios 4
10 (Goto, Y.; Yamazaki, M.; Hamana, M.; Chem Pharm Bull (1971), 19, 2050, paso b. Los cloruros primarios 4 también se usan como tales o transformados de acuerdo con métodos bien establecidos en los correspondientes alcoholes primarios [por ejemplo con ácido acético en presencia de
15 yoduro sodio, carbonato de potasio a elevada temperatura y consiguiente saponificación del acetato formado (por ejemplo con hidróxido de litio en etanol / agua a temperatura ambiente)]. Alternativamente, los cloruros primarios 4 se elaboran además vía reacción S_N2 con NaCN
20 para dar, vía nitrilos 5 (paso c), la hidrólisis exhaustiva (paso d) y reducción (paso e), por ejemplo con borano en tetrahidrofurano, los bloques de construcción 7. Los compuestos hidroxietilo 7 o los compuestos hidroximetilo preparados formados cloruros primarios 4 correspondientes a
25 o que se pueden convertir en compuestos 9 (esquema 1), 8 (esquema 2), 1 (esquema 3) o 2 (esquema 4) por ejemplo por tratamiento con cloruro de metanosulfonilo en diclorometano en presencia de una base del tipo trietilamina

*



preferiblemente en un rango de temperatura entre -20°C y temperatura ambiente o por reacción con tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en disolventes como tetrahidrofurano preferiblemente en un
5 rango de temperaturas entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente; proporcionando así compuestos 9 (esquema 1), 8 (esquema 2), 1 (esquema 3) ó 2 (esquema 4) como metanosulfonatos, cloruros o bromuros, respectivamente.

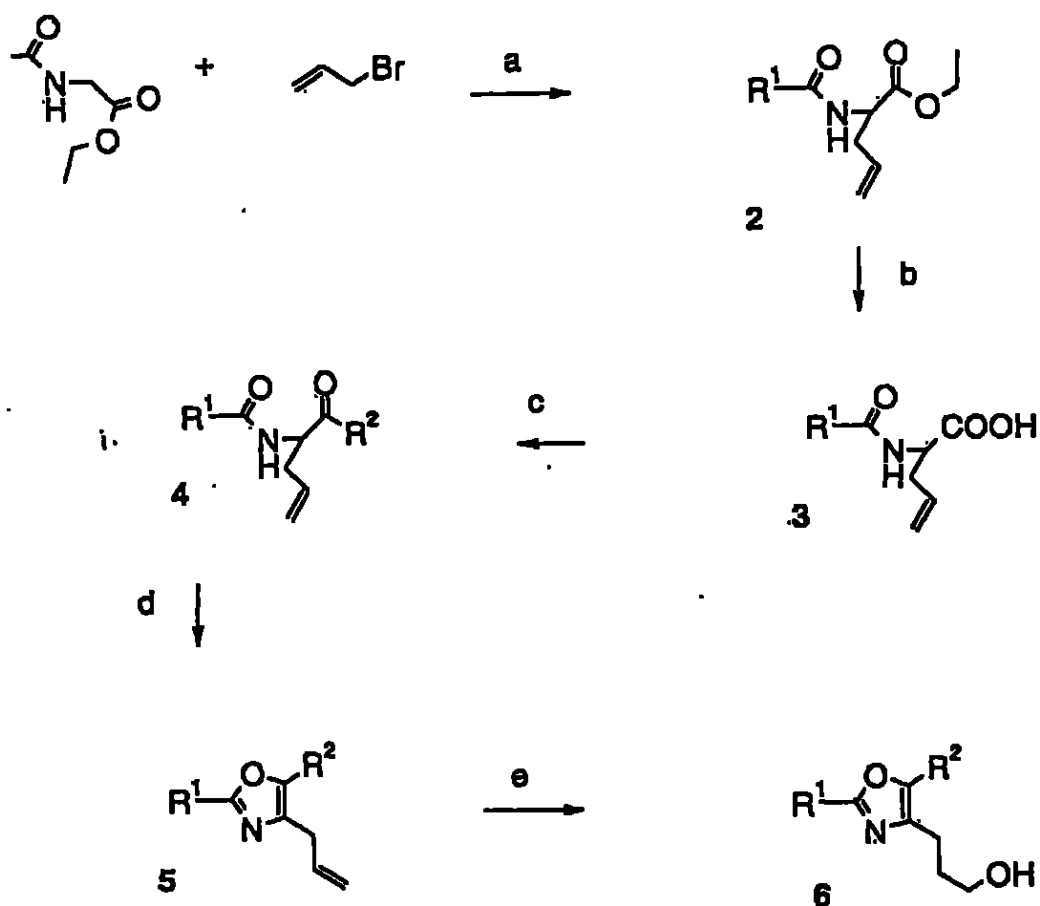
10 4-Clorometil-2-arilos o 2-heteroaril-oxazoles 4 con R^2 igual a hidrógeno se preparan preferiblemente a partir de las correspondientes aril o heteroaril carboxamidas y 1,3-dicloroacetona tal como se describe en el ejemplo en Bioorg. Med. Chem. Lett. (2000), 10(17), 2041-2044.

15

20

25

Esquema 7



5

Los N-acilo-glicina ésteres 1 están también disponibles comercialmente, son conocidos, o pueden prepararse por operaciones convencionales de N-acilación.

10 Los ésteres mono-alilados 2 pueden obtenerse fácilmente por desprotonación doble de 1 con una base fuerte, no nucleofílica como LiHMDS en un disolvente aprótico como THF, normalmente a -78°C , seguido de tratamiento con bromuro de alilo para producir selectivamente los productos C-

15 alquilados 2 (paso a). La hidrólisis estándar genera ácidos

intermediarios 3 (paso b), que entonces se transforman, siguiendo precedentes de la literatura bien conocidos (J. Med. Chem. (1996), 39, 3897), en compuestos 4 (paso c). Cerrando el anillo al oxazol usando ácido trifluoroacético y anhídrido trifluoroacético o reactivo de Burgess (metil-N-trietilamoniosulfonil-carbamato) genera intermediarios clave 5 (paso d), que, finalmente, se elaboran vía una hidroboración a los alcoholes diana 6, por ejemplo con 9-BBN en THF y asegurando el trabajo oxidativo con H₂O₂ y NaOH (paso e). Los alcoholes 6 corresponden o se pueden convertir en compuestos 9 (esquema 1), 8 (esquema 2), 1 (esquema 3) o 2 (esquema 4) por ejemplo por tratamiento con cloruro de metanosulfonilo en diclorometano en presencia de una base como trietilamina preferiblemente en un rango de temperatura entre -20°C y temperatura ambiente o por reacción con tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en disolventes como tetrahidrofurano preferiblemente en un rango de temperaturas entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolventes; proporcionando así los compuestos 9 (esquema 1), 8 (esquema 2), 1 (esquema 3) ó 2 (esquema 4) como metanosulfonatos, cloruros o bromuros, respectivamente.

Los siguientes ensayos se llevaron a cabo con el fin de determinar la actividad de los compuestos de fórmula (I).

La información precedente de los ensayos realizados se puede encontrar en: Nichols JS et al. "Development of a

scintillation proximity assay for peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand binding domain", (1998) Anal. Biochem. 257: 112-119.

Clones de ADNc de longitud completa para PPAR α humano
5 y PPAR γ de ratón se obtuvieron por RT-PCR a partir de cRNA de hígado humano y adiposo humano, respectivamente, se clonaron en vectores plásmidos y se verificó mediante secuenciación del DNA. Los vectores de expresión bacterianos y mamíferos se construyeron para producir
10 glutatión-s-transferasa (GST) y proteínas de dominio de unión de DNA Gal4 unidas a dominios de unión de ligando (LBD) de PPAR γ (aa 174 a 476) y PPAR α (aa 167 a 469). Para cumplir esto, las porciones de las secuencias clonadas codificantes por LBDs se amplificaron a partir de los
15 clones de longitud completa mediante PCR y entonces se subclonaron en los vectores plásmidos. Los clones finales se verificaron por análisis de la secuencia de DNA.

La inducción, expresión, y purificación de las proteínas de fusión GST-LBD se llevaron a cabo en células
20 de la cepa de *E. coli* BL21(pLysS) mediante métodos estándares (Ref: Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Press, editado por Ausubel et al.).

Ensayo de unión a radioligando

La unión del receptor PPAR α se ensayó en TKE10 (10 mM
25 Tris-HCl, pH 8, 50 mM KCl, 2mM EDTA, BSA 0,1mg/ml libre de ácidos grasos y 10 mM DTT). Para cada uno de los 96

pocillos 2,4 ug equivalentes de proteína de fusión GST-PPAR α -LBD y radioligando, por ejemplo 40000 dpm de ácido 2(S)-(2-benzoil-fenilamino)-3-{4-[1,1-ditritio-2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico, se incubaron
s en un volumen de 100 ul a temperatura ambiente durante 2 hrs. El ligando unido se extrajo del ligando sin unir por separación en fase sólida usando placas MultiScreen (Millipore) llenas con 80 ul de SG25 de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

10 La unión del receptor PPAR γ se ensayó en TKE50 (50mM Tris-HCl, pH 8, 50 mM KCl, 2mM EDTA, BSA 0,1 mg/ml libre de ácidos grasos y 10 mM DTT). Para cada reacción de uno de los 96 pocillos 140 ng equivalentes de proteína de fusión GST-PPAR γ -LBD se unieron a 10 ug de cabezas SPA
15 (PharmaciaAmersham) en un volumen final de 50 ul mediante agitación. La solución resultante se incubó durante 1h a temperatura ambiente y se centrifugó durante 2 min a 1300g. La proteína sin unir que contiene el sobrenadante se extrajo y el pellet semi-seco que contenía cabezas
20 recubiertas de receptor se resolvieron en 50 ul de TKE. Para la unión de radioligando se añadieron por ejemplo 10000 dpm de ácido 2(S)-(2-benzoil-fenilamino)-3-{4-[1,1-ditritio-2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-
25 propiónico en 50 ul, la reacción se incubó a temperatura ambiente durante 1h y se realizó el conteo de proximidad de centelleo. Todos los ensayos de unión se realizaron en placas de 96 pocillos y la cantidad de ligando unido se

midió en un Packard TopCount usando OptiPlates (Packard). La unión inespecífica se determinó por presencia de 10^{-4} M compuesto sin marcar. Las curvas de dosis respuesta se realizaron por triplicado en un rango de concentraciones
5 desde 10^{-10} M a 10^{-4} M.

Ensayos del Gen Reportero Transcripcional Luciferasa

Células de riñón de hámster bebé (BHK21 ATCC CCL10) se hicieron crecer en medio DMEM conteniendo 10% FBS a 37°C en una atmósfera 95% O₂ : 5% CO₂. Las células se sembraron en
10 placas de 6 pocillos a una densidad de 10^5 células/pocillo y entonces se transfectó todo temporalmente con además los plásmidos de expresión pFA-PPAR γ -LBD o pFA-PPAR α -LBD más un plásmido reportero y un plásmido de expresión que codifica la forma secretable de la fosfatasa alcalina (SEAP) como
15 control de normalización. La transfección se acompañó con el reactivo Fugeno 6 (Roche Molecular Biochemicals) de acuerdo con el protocolo sugerido. Seis horas siguiendo la transfección, las células se cultivaron por tripsinización y se cultivaron en placas de 96 pocillos a una densidad de
20 10^4 células/pocillo. Tras 24 horas para permitir la unión de las células, el medio se extrajo y se reemplazó con 100 ul de medio libre de rojo fenol que contiene las sustancias del ensayo o ligandos control (concentración final de DMSO: 0,1%). Siguiendo la incubación de las células durante 24
25 horas con sustancias, 50 ul del sobrenadante se recuperaron y se analizaron para ver la actividad SEAP (Roche Molecular Biochemicals). El sobrenadante restante se descartó, se

añadieron 50 μ l de PBS por pocillo seguido de un volumen de reactivo ligero constante de Luciferasa (Roche Molecular Biochemicals) para lisar las células e iniciar la reacción de luciferasa. La luminiscencia para ambos SEAP y luciferasa se midió en un Packard TopCount. La actividad luciferasa se normalizó al control SEAP y la activación transcripcional en presencia de una sustancia a ensayar se expresó como una activación de pliegue sobre las células incubadas en ausencia de la sustancia. Los valores EC50 se calcularon usando el programa XLfit (ID Business Solutions Ltd. UK).

Los ácidos libres de los compuestos de la presente invención (R^6 es hidrógeno) exhiben valores de IC₅₀ de 0,1 nM a 50 μ M, preferiblemente 1 nM a 10 μ M para PPAR α y PPAR γ . Los compuestos además exhiben valores EC₅₀ de 0,1 nM a 50 μ M, preferiblemente 1 nM a 10 μ M para PPAR α y PPAR γ . Los compuestos, en que R^6 no es hidrógeno se convirtieron in vivo a compuestos en que R^6 es hidrógeno. La siguiente tabla muestra valores de medición para algunos compuestos seleccionados de la presente invención y para un compuesto ya conocido en la materia (por ejemplo: Rosiglitazone, Drugs 1999, Vol 57(6), 921-930).

	PPAR α	PPAR γ	PPAR α	PPAR γ
	IC ₅₀	IC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀
Ejemplo 2	30 nmol/l	58 nmol/l	163 nmol/l	115 nmol/l

Ejemplo 3	87 nmol/l	506 nmol/l	57 nmol/l	87 nmol/l
Ejemplo 5	155 nmol/l	146 nmol/l	38 nmol/l	124 nmol/l
Ejemplo 9	196 nmol/l	129 nmol/l	21 nmol/l	33 nmol/l
Ejemplo 17	73 nmol/l	31 nmol/l	186 nmol/l	174 nmol/l
Ejemplo 23	52 nmol/l	48 nmol/l	306 nmol/l	138 nmol/l
Ejemplo 25	177 nmol/l	129 nmol/l	26 nmol/l	75 nmol/l
Ejemplo 29	2380 nmol/l	1730 nmol/l	213 nmol/l	678 nmol/l
Ejemplo 37	74 nmol/l	318 nmol/l	14 nmol/l	12 nmol/l
Ejemplo 43	131 nmol/l	33 nmol/l	150 nmol/l	57 nmol/l
Rosiglitazona	inactivo	1090 nmol/l	inactivo	405 nmol/l

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales aceptables farmacéuticamente y ésteres pueden usarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas para administración enteral, parenteral o tópica. Se pueden administrar, por ejemplo, oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones, rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios, parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones inyectables o soluciones para infusión, o tópicamente, por ejemplo en forma de pomadas, cremas o aceites.

La producción de preparaciones farmacéuticas se puede efectuar de un modo que sea familiar a cualquier persona entendida en el campo llevando los compuestos descritos de fórmula (I) y sus aceptables farmacéuticamente, en una
5 forma de administración galénica junto con un vehículo líquido o sólido compatible terapéuticamente, inerte, no tóxico, apropiado y, si se desea, adyuvantes usuales farmacéuticos.

Los materiales vehículos apropiados no son sólo
10 materiales vehículo inorgánicos, sino también materiales vehículos orgánicos. Así, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales pueden usarse como materiales vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de
15 gelatina duras. Los materiales vehículo apropiados para cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semi-sólidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo, se puede dar el caso que no se necesiten excipientes, en el
20 caso de cápsulas de gelatina blandas). Los materiales vehículo apropiados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y similares. Los materiales vehículo apropiados para soluciones inyectables son, por ejemplo, agua,
25 alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Dichos materiales vehículos apropiados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles líquidos o semi-líquidos. los materiales vehículo

apropiados para preparaciones tópicas son glicéridos, glicéridos semi-sintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados
5 de celulosa.

Estabilizantes usuales, conservantes, agentes emulsionantes y humectantes, agentes que mejoran la consistencia, agentes que mejoran el sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias tampón,
10 solubilizantes, colorantes y agentes enmascarantes y antioxidantes entran en consideración como adyuvantes farmacéuticos.

La dosis de los compuestos de fórmula (I) puede variar dentro de amplios límites dependiendo de la enfermedad a
15 controlar, la edad y la condición individual del paciente y del modo de administración y será, por supuesto, ajustada a los requerimientos individuales del paciente y al modo de administración, y será, por supuesto, ajustado a los requerimientos individuales en cada caso en particular.
20 Para pacientes adultos una dosis diaria de alrededor de 0,1 mg a alrededor de 1000 mg, especialmente alrededor de 0,1 mg a alrededor de 100 mg, entran en consideración. Dependiendo de la dosis es conveniente administrar la dosis diaria en varias unidades de dosis.

25 Las preparaciones farmacéuticas convenientemente contienen alrededor de 0,05-500 mg, preferiblemente 0,05-100 mg de un compuesto de la fórmula (I).

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la

presente invención en más detalle. No intentan, no obstante, de ningún modo limitar el alcance de la misma.

Ejemplos

Abreviaturas:

5 AcOEt= acetato de etilo, AcOH= ácido acético, nBu₂BOTf= dibutilboro triflato, n-BuLi= n-butil-litio, DBAD= azodicarboxilato de di-terc-butilo, DBU= 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, DEAD= azodicarboxilato de dietilo, DIAD= azodicarboxilato de diisopropilo, DMPU= 1,3-dimetil-
10 3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, eq.= equivalentes, h= hora(s), HPLC= cromatografía líquida de alta resolución, LDA= diisopropilamida de litio, min= minuto(s), POCl₃= oxicloruro de fósforo, THF= tetrahidrofurano.

Ejemplo 1

15 a) (S)-4-Bencil-3-[(2S,3R)-3-(4-benciloxi-2-metil-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionil]-oxazolidin-2-ona

La (S)-4-bencil-3-etoxiacetil-oxazolidin-2-ona (12,45 g, 47 mmol) (para la preparación de (S)-4-bencil-3-etoxiacetil-oxazolidin-2-ona ver: D. Haigh, H. C. Birrell, B. C. C. Cantello, D. S. Eggleston, R. C. Hältiwanger, R. M. Hindley, A. Ramaswamy, N. C. Stevens, *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1353-1367) se disolvió en diclorometano seco (270 mL) bajo una atmósfera de argón y la solución se enfrió a -78°C. Se añadió trietilamina (7,98 ml, 57 mmol),
25 seguido por la adición lenta, durante aproximadamente 20 min, de di-n-butilboro triflato (solución 1 M en

diclorometano, 50 ml, 50 mmol) de modo que la temperatura de reacción se conservó por debajo de -70°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 50 min, el baño de enfriamiento se sustituyó por un baño de hielo y la mezcla se agitó a 0°C durante 50 min adicionales antes de ser reenfriada a -78°C . Una solución de 4-benciloxi-2-metil-benzaldehído (10,7 g, 47 mmol) en diclorometano seco (130 mL) se añadió sobre ca. 45 min, de modo que la temperatura de la reacción se mantuvo por debajo de -70°C . La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 45 min, se calentó desde -78°C a 0°C y se agitó a 0°C durante una 1,5 h más. La mezcla de reacción se vertió en agua hielo/salmuera y se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se extrajo bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, ciclohexano/AcOEt) para dar 22,3 g (45,6 mmol, 96 %) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. De acuerdo con la espectroscopia ^1H -RMN, uno de los cuatro isómeros es fuertemente predominante. La configuración se asignó provisionalmente como 2S,3R de acuerdo con D. Haigh et al., *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1353-1367.

EM: 512,3 ($\text{M}+\text{Na}$) $^{+}$, 472,3, 447,2, 387,2, 327,2, 295,3, 267,3, 232,1, 175,1.

25

b) (2S,3R)-3-(4-Benciloxi-2-metil-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-

propionato de metilo

Una solución 5,4 M de metóxido de sodio (7,3 ml, 39,5 mmol) se añadió a una suspensión agitada y enfriada en hielo de (S)-4-bencil-3-[(2S,3R)-3-(4-benciloxi-2-metil-
5 fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionil]-oxazolidin-2-ona (17,6 g, 36 mmol) en metanol seco (87 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, se apagó y neutralizó por la adición de ácido clorhídrico acuoso diluido (1,0 M). La solución se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en
10 agua hielo/acetato de etilo 1/1. Los estratos se separaron y el estrato acuoso se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los estratos orgánicos combinados se lavaron con agua hielo y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se extrajo bajo presión reducida y el residuo se
15 purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, ciclohexano/AcOEt) para dar 8,6 g (25 mmol, 69%) del compuesto del título como un aceite ligeramente amarillo. De acuerdo con espectroscopia ¹H-RMN, se obtuvo un sólo diastereómero.

20 EM: 367,2 (M+Na)⁺, 362,2 (M+NH₄)⁺, 327,3, 299,3, 239,3, 211,2.

c) (2S)-3-(4-Benciloxi-2-metil-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo

Se añadió trietilsilano (23 ml, 145 mmol) a una
25 solución enfriada en hielo agitada enérgicamente de (2S,3R)-3-(4-benciloxi-2-metil-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-

propionato de metilo (5 g, 14,5 mmol) en ácido trifluoroacético (84 mL) bajo una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y durante 2 h adicionales a temperatura ambiente. La solución se vertió
5 en hielo triturado y se extrajo con acetato de etilo. El estrato orgánico se lavó dos veces con agua y se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. El estrato de acetato de etilo se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se extrajo bajo
10 presión reducida para dar un aceite incoloro que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, ciclohexano/AcOEt) para proporcionar 2,15 g (6,5 mmol, 45 %) del compuesto del título como aceite incoloro.

EM: 351,2 (M+Na)⁺, 346,3 (M+NH₄)⁺, 283,2, 276,2, 223,2,
15 195,5.

d) (2S)-2-Etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propionato de metilo

Una solución de (2S)-3-(4-benciloxi-2-metil-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo (3,6 g, 11 mmol) en metanol (300
20 mL) se hidrogenó sobre paladio al 10% en carbón (1 g) a temperatura ambiente durante 2 h. El catalizador se filtró y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar 2 g (8,4 mmol, 77 %) del compuesto del título como líquido amarillo que se usó en el paso siguiente sin más
25 purificación.

EM: 261,2 (M+Na)⁺, 256,1 (M+NH₄)⁺, 239,3 (M+H)⁺, 193,2,

151,1.

e) 4-Clorometil-5-metil-2-o-tolil-oxazol

Se el disolvió 2-metil-benzaldehído (19,3 ml, 166 mmol) en ácido acético (175 mL) y se trató con diacetil
5 monoxima (16,8 g, 166 mmol). Un chorro de HCl seco se burbujeó durante 2 h a 0 °C y durante 2 h adicionales a temperatura ambiente a través de la solución (exotérmica ligeramente). La mezcla de reacción se vertió en agua hielo y se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos
10 combinados se lavaron con agua, una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (se ajustó hasta un pH de 8) y salmuera. El estrato orgánico se secó sobre sulfato de sodio y la solución se concentró a un volumen de aproximadamente 100 mL bajo presión reducida. Se añadió
15 cloroformo (200 mL) y la solución se llevó a un volumen de aproximadamente 100 mL bajo presión reducida. Se añadió cloroformo (100 mL) y la solución de 3-óxido de 4,5-dimetil-2-o-tolil-oxazol bruto se enfrió a 0°C. Una solución de oxicloruro de fósforo (16,7 ml, 183 mmol) en
20 cloroformo (175 mL) se añadió durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 12 h, se enfrió a 0 °C y se basificó (pH 10) añadiendo cuidadosamente una solución de NH₃ concentrada acuosa. La suspensión se vertió en agua hielo y se extrajo dos veces con diclorometano. Los
25 extractos combinados se lavaron con agua hielo/salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La extracción del disolvente bajo presión reducida dió un aceite amarillo que

se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, ciclohexano/AcOEt) para proporcionar 29 g (131 mmol, 79 %) del compuesto del título como aceite amarillo, que solidificó al reposar.

5 EM: 221,1 (M)⁺, 186,1, 118.0, 89.0, 43,1.

f) (S)-2-Etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propionato de metilo

Una mezcla de (S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-
10 propionato de metilo (80 mg, 0,34 mmol), 4-clorometil-5-metil-2-o-tolil-oxazol (82 mg, 0,37 mmol), carbonato de cesio (120 mg, 0,37 mmol) y una traza de yoduro de potasio se suspendieron en acetona (8 mL). La suspensión se calentó bajo reflujo durante 5 h, el disolvente se evaporó bajo
15 presión reducida y el residuo se disolvió en HCl 2 N /agua hielo 1/1 y acetato de etilo. Los estratos se separaron y el estrato acuoso se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los estratos orgánicos combinados se lavaron dos veces con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El
20 disolvente se extrajo bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, ciclohexano/AcOEt) para dar 100 mg (0,24 mmol, 70 %) del compuesto del título como aceite amarillo.

EM: 446,2 (M+Na)⁺, 424,3 (M+H)⁺, 345,1, 269,2, 229,2,
25 215,4, 186,3.

g) Ácido (S)-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-

4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico.

A una solución de (S)-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propionato de metilo (100 mg, 0,24 mmol) en THF/metanol 2/1 (1,5 mL) se añadió una
5 solución de LiOH acuosa 1 N (1,4 ml, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente, se neutralizó con una solución de HCl acuoso 1 N bajo hielo enfriado y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en HCl 1 N /agua hielo 1/1 y acetato de etilo,
10 los estratos se separaron y el estrato acuoso se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua hielo/salmuera 1/1, se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (88 mg, 0,21 mmol, 91 %) como
15 sólido grisáceo, que cristalizó a partir de diclorometano/hexano para proporcionar cristales incoloros. De acuerdo con la HPLC quiral del correspondiente metil ester (Chiralcel-ODH), el exceso enantiomérico alcanza un 98,6%.

20 EM: 408,5 (M-H)⁻, 362,3, 305,4, 280,9, 255,1, 216,6.

Ejemplo 1aa) 3-(4-Benciloxi-2-metil-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionato de etilo (mezcla de estereoisómeros)

A una solución 2 M de diisopropilamida de litio (305
25 mmol) enfriada a -78°C en THF/n-heptano (152,4 mL) se añadió una solución de etoxiacetato de etilo (45,2 ml, 331

mmol) en tetrahidrofurano (240 mL) durante 1,5 h bajo una atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 30 min. Una solución de 4-benciloxi-2-metil-benzaldehído (30 g, 132,6 mmol) en tetrahidrofurano (420 mL) se añadió gota a gota durante un periodo de 50 min. La mezcla de reacción se agitó 2 h a -78°C , se vertió en agua hielo/solución de cloruro de amonio acuoso 1/1 y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron tres veces con agua hielo/salmuera 1/1 y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se extrajo bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, n-heptano/AcOEt) para dar 48,8 g (136,2 mmol) del compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros como aceite amarillo.

EM: 376,4 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, 341,4, 186,5.

b) (Z)-3-(4-Benciloxi-2-metil-fenil)-2-etoxi-acrilato de etilo

A una solución de 3-(4-benciloxi-2-metil-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionato de etilo (mezcla de estereoisómeros; 48,8 g, 136,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (500 mL) se añadió ácido sulfúrico (19,6 ml, 96 %). La mezcla de reacción se calentó a 100 C durante 2,5 h, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua hielo/ solución de NaHCO_3 acuosa saturada 1/1 y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua hielo/salmuera 1/1 y se secaron sobre

sulfato de sodio. El disolvente se extrajo bajo presión reducida para dar 46,1 g (135,4 mmol) del (Z)-3-(4-benciloxi-2-metil-fenil)-2-etoxi-acrilato de etilo bruto que se usó en el paso siguiente sin más purificación.

5 EM: 358,3 (M+NH₄)⁺, 341,4 (M+H)⁺, 292,4, 222,4, 187,4.

c) (Z)-2-Etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-acrilato de etilo

A una solución de (Z)-3-(4-benciloxi-2-metil-fenil)-2-etoxi-acrilato de etilo (46,1 g, 135,4 mmol) en
10 diclorometano (500 mL) se añadió BF₃·OEt₂ (186 ml, 677 mmol, 46 %) y sulfuro de dimetilo (149 ml, 2.03 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h, se vertió agua hielo y se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con agua
15 hielo/salmuera 1/1 y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se extrajo bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, n-heptano/AcOEt) para dar 23,1 g (92,3 mmol, 68 % en tres pasos) del compuesto del título como cristales amarillos.

20 EM: 248,9 (M+H)⁺, 219,9.

d) (Z)-2-Etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-acrilato de etilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), (Z)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-
25 acrilato de etilo reaccionó con 4-clorometil-5-metil-2-o-

tolil-oxazol (ejemplo 1 f)) en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar (Z)-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-acrilato de etilo como cristales incoloros.

5 EM: 458,4 (M+Na)⁺, 436,4 (M+H)⁺, 291,5, 187,5.

e)Ácido(Z)-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-acrílico.

A una solución de (Z)-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-acrilato de etilo (6,8 g,
10 15,6 mmol) en THF/metanol 2/1 (102 mL) se añadió una solución de NaOH acuosa 3 M (26 ml, 78 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua helada y se acidificó con una solución de HCl 1 M acuoso. La
15 extracción dos veces con acetato de etilo fue seguida del lavado de los extractos combinados con agua helada/salmuera 1/1 (tres veces) y secado del estrato orgánico sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto cristalizó a partir de
20 diclorometano/n-heptano para dar el compuesto del título (6,3 g, 15,5 mmol, 99 %) en forma de cristales incoloros.

EM: 406,3 (M-H)⁻, 334,2, 255,2.

f)Ácido(S)-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico

25 En analogía a los procedimientos descritos en el

ejemplo 6a c), el ácido (Z)-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-acrílico se hidrogenó durante 16 h a 60 bares de hidrógeno a 40°C en diclorometano/metanol/solución acuosa de NaOH al 30 %
5 1/1/0,04 usando [Ru(OAc)₂((+)-TMBTP)] como catalizador para proporcionar tras la recogida un sólido de color negro con una pureza enantiomérica del 93 % y una pureza química del >99 % de acuerdo con la HPLC. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, n-
10 heptano/AcOEt/AcOH, dos veces) para dar cristales de color marrón que recrystalizaron a partir de acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de cristales de color blanco apagado. De acuerdo con la HPLC quiral (columna Chiralcel-ODH, 25 cm x 4,6 mm, 97 %
15 heptano/ iso-propanol 3% con ácido trifluoroacético 0,15 %, flujo a 0,8 ml/min, 25 °C, 274 nm. Tiempos de retención: ácido R 19,3 min, ácido S 21,6 min, Z-ácido α,β-insaturado 28,2 min), el exceso enantiomérico alcanzó un 99,8 %.

EM: 408,3 (M-H)⁻, 362,2.

20 Ejemplo 2

a) 2-(4-Isopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-oxazol 3-óxido;
hidrocloruro

En una suspensión de diacetil monoxima (1 g, 9,9 mmol) y 4-isopropoxi-benzaldehído (1,6 g, 9,9 mmol) en ácido
25 acético (10 mL), se burbujeó cloruro de hidrógeno seco durante 30 min bajo enfriamiento con hielo y durante 45 min adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción

se enfrió a 0 °C, se añadió dietil éter (25 mL) en 5 min y el precipitado formado se filtró y se lavó con éter dietílico enfriado en hielo para proporcionar el compuesto del título (2,5 g, 8,8 mmol, 89 %) en forma de cristales
5 incoloros.

EM: 247,2 (M-HCl)⁺, 205,1, 188,1, 121,2, 93,2, 43,3.

b) 4-Clorometil-2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol

A una solución de 2-(4-isopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-oxazol 3-óxido; hidrocloreuro (2,5 g, 8,8 mmol) en
10 cloroformo (12 mL) se añadió una solución de oxicloreuro de fósforo (1 mL, 11 mmol) en cloroformo (12 mL) en 5 min. La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 45 min, se enfrió a 0 °C y se basificó (pH 10) añadiendo cuidadosamente una solución concentrada acuosa de NH₃. La
15 suspensión se vertió en agua helada y se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con agua helada/salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La extracción del disolvente bajo presión reducida proporcionó un aceite de color marrón que se purificó por
20 cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano) para proporcionar 1,6 g (6 mmol, 60 %) del compuesto del título como aceite incoloro.

EM: 266,3 (M+H)⁺, 224,2, 188,3.

c) (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-
25 4-ilmetoxi]-2-metil-fenil]-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el

ejemplo 1 f], (2S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propionato de metilo (ejemplo 1 d)) reaccionó con 4-clorometil-2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

EM: 490,2 (M+Na)⁺, 468,2 (M+H)⁺, 269,2, 230,2, 188,3.

d) Ácido (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g], el (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-propionato de metilo se trató con LiOH para obtener el ácido (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-propiónico en forma de sólido incoloro.

EM: 452,3 (M-H)⁻, 343,0, 283,3, 246,8, 218,7.

Ejemplo 3

a) (S)-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f], el (2S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propionato de metilo (ejemplo 1 d)) reaccionó con 4-clorometil-5-metil-2-fenil-oxazol en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar (S)-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-

propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

EM: 432,3 (M+Na)⁺, 410,3 (M+H)⁺, 293,2, 269,2, 187,2, 172,2.

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

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), (S)-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propionato de metilo se trató con LiOH para obtener el ácido (S)-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico en forma de sólido incoloro, que cristalizó a partir de hexano/diclorometano para proporcionar cristales incoloros. De acuerdo con la HPLC quiral del correspondiente éster metílico (Chiralcel-OJ), el exceso enantiomérico alcanzó un 99,0 %.

EM: 394,2 (M-H)⁻, 348,2, 293,2, 223,1.

Ejemplo 3a

a) (Z)-2-Etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-acrilato de etilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1f), el (Z)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-acrilato de etilo (ejemplo 1a c)) reaccionó con 4-clorometil-5-metil-2-fenil-oxazol (ejemplo 3 a)) en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar (Z)-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-fenil-

oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-acrilato de etilo en forma de sólido incoloro.

EM: 444,3 (M+Na)⁺, 422,5 (M+H)⁺, 267,5, 213,5.

b) Ácido (Z)-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-acrílico.

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1a f), el (Z)-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-acrilato de etilo se trató con NaOH para obtener el ácido (Z)-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-acrílico en forma de sólido incoloro.

EM: 394,3 (M+H)⁺, 279,3, 249,3.

c) Ácido (S)-2-Etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 6a c), el ácido (Z)-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-acrílico se hidrogenó en un autoclave de 35 mL durante 16 h a una presión de hidrógeno de 60 bar a 40°C en diclorometano/metanol/solución acuosa de NaOH al 30 % 1/1/0,03 usando [Ru(OAc)₂((+)-TMBTP)] como catalizador para proporcionar tras su recogida un sólido de color negro con una pureza enantiómerica de 93% y una pureza química de >99% de acuerdo con la HPLC. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, n-

heptano/AcOEt/AcOH, dos veces) para dar cristales de color marrón que recrystalizaron a partir de acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de cristales incoloros. De acuerdo con la HPLC quiral (columna
 5 Chiralcel-OJH, 25 cm x 4,6 mm, 80 % heptano / 20 % etanol con 1,5 % ácido trifluoroacético, flujo a 0,8 ml/min, 25 °C, 275 nm. Tiempos de retención: R-ácido 26,4 min, S-ácido 29,1 min, Z-ácido α,β -insaturado 32,6 min), el exceso enantiomérico alcanzó un 99,2 %.

10 EM: 394,2 (M-H)⁻, 348,2.

Ejemplo 4

a) (S)-3-(4-[2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el
 15 ejemplo 1 f), (2S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propionato de metilo (ejemplo 1 d)) reaccionó con 4-clorometil-2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol (preparado a partir de 3,5-dimetoxi-benzaldehído y diacetil monoxima seguido de tratamiento con POCl₃ en analogía a los
 20 procedimientos descritos en los ejemplos 2 a) y b)) en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar (S)-3-(4-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

25 EM: 492,2 (M+Na)⁺, 470,1 (M+H)⁺, 273,2, 232,1, 205,2, 164,2.

b) Ácido (S)-3-(4-[2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-2-etoxi-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), el (S)-3-(4-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo se trató con LiOH para obtener el ácido (S)-3-(4-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-2-etoxi-propiónico en forma de sólido incoloro.

EM: 454,3 (M-H)⁻, 408,2, 364,1, 305,0, 255,0, 223,1.

10 Ejemplo 5

a) 2-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-4,5-dimetil-oxazol 3-óxido

En una suspensión de diacetil monoxima (11 g, 108,6 mmol) y 4-fluoro-3-metil-benzaldehído (15 g, 108,6 mmol) en ácido acético (100 mL), se burbujeó cloruro de hidrógeno seco durante 30 min bajo enfriamiento en hielo y durante 45 min adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua helada, una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (se ajustó el pH hasta 8) y salmuera. El estrato orgánico se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (12,3 g, 55,6 mmol, 51 %) en forma de cristales amarillos.

25 EM: 222,1 (M+H)⁺, 205,1, 176,1, 137,1, 109,1.

b) 4-Clorometil-2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 2 b), el 2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-4,5-dimetil-oxazol 3-óxido se trató con oxicloruro de fósforo en cloroformo para proporcionar 4-clorometil-2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol en forma de sólido incoloro.

EM: 239,0 (M)⁺, 204,1, 136,1, 43,2.

c) (S)-2-Etoxi-3-(4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-propionato de metilo

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 1 f), (2S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propionato de metilo (ejemplo 1 d)) reaccionó con 4-clorometil-2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

EM: 464,2 (M+Na)⁺, 442,2 (M+H)⁺, 349,1, 317.0, 280,2, 245,2, 204,1.

d) Ácido (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), el (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-propionato de metilo se trató con LiOH para obtener el ácido (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-

ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico en forma de sólido incoloro.

EM: 426,1 (M-H)⁺, 348,4, 263,2, 174,8.

Ejemplo 6

- 5 a) (S)-2-Etoxi-3-(4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), el (2S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propionato de metilo (ejemplo 1 d)) reaccionó con 4-
10 clorometil-2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol (preparado a partir de 2-fluoro-benzaldehído y diacetil monoxima seguido de tratamiento con POCl₃ en analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 5 a) y 2 b)) en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar
15 (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

EM: 450,2 (M+Na)⁺, 428,3 (M+H)⁺, 368.0, 231,2, 190,3.

- b) Ácido (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-propionato de metilo se trató con LiOH para obtener el ácido (S)-2-etoxi-3-(4-[2-
25 (2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-

propiónico en forma de sólido incoloro, que se cristalizó a partir de hexano/diclorometano para proporcionar cristales incoloros. De acuerdo con la HPLC quiral del correspondiente éster metílico (Chiralcel-ODH), el exceso
5 enantiomérico alcanzó un 99,4 %.

EM: 412,3 (M-H)⁻, 366,5, 278,4, 254,9, 223,1.

Ejemplo 6a

a) (Z)-2-Etoxi-3-(4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-acrilato de etilo

10 En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), el (Z)-2-etoxi-3-(4-hidroxil-2-metil-fenil)-acrilato de etilo (ejemplo 1a c)) reaccionó con 4-clorometil-2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol (ejemplo 6 a)) en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para
15 proporcionar (Z)-2-etoxi-3-(4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-acrilato de etilo en forma de cristales incoloros.

EM: 462,4 (M+Na)⁺, 440,4 (M+H)⁺, 206,4.

b) Ácido (Z)-2-etoxi-3-(4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-acrílico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1a f), el (Z)-2-etoxi-3-(4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-acrilato de etilo se trató con NaOH para obtener el ácido (Z)-2-etoxi-3-(4-
25 [2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-

fenil)-acrílico en forma de sólido incoloro.

EM: 412,4 (M+H)⁺.

c)Ácido(S)-2-etoxi-3-{4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico

5 En una cámara de caja de guantes (contenido en O₂ ≤ 2 ppm), un autoclave de acero inoxidable de 185 mL se cargó con 11,5 g de ácido (Z)-2-etoxi-3-{4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-acrílico (28,0 mmol), 35 mL de diclorometano, 35 mL de metanol, 2,5 mL de
10 una solución acuosa al 30 % de NaOH (14,0 mmol) y 22,6 mg (0,028 mmol) de [Ru(OAc)₂((+)-TMBTP)]. TMBTP es 4,4'-Bis(difenilfosfino)-2,2',5,5'-tetrametil-3,3'-ditiofeno, su síntesis como (R) ó (S) enantiómero se describe en WO 96/01831 solicitud de Italfarmaco Sud y en T. Benincori et
15 al, *J. Org. Chem.* 2000, 65, 2043. El complejo [Ru(OAc)₂((+)-TMBTP)] se ha sintetizado en analogía al procedimiento general revelado en N. Feiken et al, *Organometallics* 1997, 16, 537, ³¹P-NMR (CDCl₃): 61,4 ppm (s). El autoclave se selló y la hidrogenación se llevó a cabo bajo agitación a
20 40°C bajo 60 bares de hidrógeno. Tras 16 h el autoclave se abrió y la solución de color amarillo marronoso se llevó en el rotavapor a sequedad (50 °C/5 mbar). El residuo se disolvió en 60 mL de acetato de etilo, 60 mL de agua y 3 mL de ácido clorhídrico acuoso (25 %). El estrato orgánico se
25 separó y se evaporó hasta sequedad (50 °C/5 mbar) para proporcionar 12 g del producto bruto en forma de un sólido

con una pureza enantiomérica de 92 % y una pureza química de >99 % de acuerdo con la HPLC. El producto bruto se disolvió en diclorometano, se añadió (S)-feniletilamina (4,12 ml, 31,1 mmol) y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo marronoso cristalizó a partir de acetato de etilo para obtener cristales incoloros que se suspendieron en agua helada/acetato de etilo 1/1. El pH de la suspensión se ajustó a 1 con ácido clorhídrico acuoso 1 M, los estratos se separaron y el estrato acuoso se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua helada/salmuera 1/1, se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó al vacío para obtener cristales incoloros que se recrystalizaron a partir de acetato de etilo para proporcionar 8,45 g (20,4 mmol, 73 %) del compuesto del título como cristales incoloros. De acuerdo con la HPLC quiral (columna Chiralcel-ODH, 25 cm x 4,6 mm, 97 % heptano / 3 % iso-propanol con ácido trifluoroacético 0,15 %, flujo a 0,7 ml/min, 25 °C, 274 nm. Tiempos de retención: R-ácido 30,2 min, S-ácido 32,8 min, Z-ácido α,β -insaturado 39,1 min), el exceso enantiomérico alcanzó un 100 %.

EM: 412,0 (M-H)⁻.

Ejemplo 7

a) (S)-4-Bencil-3-[(2S)-3-(4-benciloxi-2-metil-fenil)-2-etoxi-propionil]-oxazolidin-2-ona

En analogía a los procedimientos descritos en el

ejemplo 1 c], la (S)-4-bencil-3-[(2S,3R)-3-(4-benciloxi-2-metil-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionil]-oxazolidin-2-ona (ejemplo 1 a)) se trató con trietilsilano en ácido trifluoroacético para proporcionar el compuesto del título en forma de líquido incoloro.

EM: 496,2 (M+Na)⁺, 491,3 (M+NH₄)⁺, 474,2 (M+H)⁺, 428,3, 352,3, 251,2, 175,2.

b) (S)-4-Bencil-3-[(2S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propionil]-oxazolidin-2-ona

10 En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 d], la (S)-4-bencil-3-[(2S)-3-(4-benciloxi-2-metil-fenil)-2-etoxi-propionil]-oxazolidin-2-ona se hidrogenó sobre 10 % paladio en carbón para dar el compuesto del título como líquido amarillo.

15 EM: 382,1 (M-H)⁻, 324,9, 305,1, 282,9, 261,8, 255,2, 221,4, 175,6.

c) (S)-4-Bencil-3-[(2S)-3-(4-[2-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-2-etoxi-propionil]-oxazolidin-2-ona

20 A una solución enfriada en hielo de (S)-4-bencil-3-[(2S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propionil]-oxazolidin-2-ona (100 mg, 260 µmol), 2-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol (93 mg, 390 µmol) (preparada a partir de metil 3-oxopentanoato y 4-cloro-benzamida en
25 analogía a las secuencias descritas para la síntesis de 2-

(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etanol en M. Scalone, PCT WO 01/79202 A1) y trifenilfosfina (103 mg, 390 μ mol) en tetrahidrofurano (2,5 mL) se añadió azodicarboxilato de dietilo (61 μ l, 390 μ mol). El baño de hielo se extrajo y se continuó agitando durante 12 h. La evaporación del disolvente bajo presión reducida dió un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, ciclohexano/AcOEt) para dar 70 mg (120 μ mol, 45 %) del compuesto del título como aceite incoloro.

10 EM: 626,3 (M+Na)⁺, 603,2 (M)⁺, 557,2, 479,3, 381,2, 351,1, 273,2, 187,2.

d) Ácido (S)-3-(4-(2-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi)-2-metil-fenil)-2-etoxi-propiónico

La (S)-4-bencil-3-[(2S)-3-(4-(2-[2-(4-cloro-fenil)-5-
15 metil-oxazol-4-il]-etoxi)-2-metil-fenil)-2-etoxi-propionil]-oxazolidin-2-ona (70 mg, 120 μ mol) se disolvió en THF enfriado en hielo (0,7 mL) y se trató con 1 N NaOH (0,3 ml, 300 μ mol) a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se extrajo dos veces con éter
20 dietílico y los estratos orgánicos combinados se lavaron con agua helada. El combinado de fases acuosas se acidificó con 1 N HCl y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación del
25 disolvente dió 47 mg (110 μ mol, 91 %) del compuesto del título como líquido amarillo.

EM: 442,1 (M-H)⁺, 396,1, 362,0, 223,6, 176,4.

Ejemplo 8

a) 1-Etil-3-(fenilmetoxi)-benceno

A una suspensión de carbonato de potasio (17 g, 123
5 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 mL) se añadió una
solución de 3-etil-fenol (14,8 mL, 123 mmol) en N,N-
dimetilformamida (40 mL) a 2°C bajo una atmósfera de argón.
Tras agitar durante 50 min a 2°C, se añadió bromuro de
bencilo (14,6 mL, 123 mmol) durante un período de 15 min a
10 2°C. La suspensión se agitó durante 30 min adicionales a
2°C y durante 12 h a temperatura ambiente. Tras añadir agua
helada (250 mL), la solución se extrajo dos veces con éter
dietílico. Los extractos combinados se lavaron dos veces
con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La
15 evaporación del disolvente dió un aceite amarillo que se
purificó por cromatografía en columna (gel de sílice,
ciclohexano) para proporcionar 24,3 g (114 mmol, 93 %) del
compuesto del título como líquido amarillo.

EM: 212,2 (M+H)⁺, 183,1, 91,2, 65,1.

20 b) 1-Bromo-2-etil-4-(fenilmetoxi)-benceno

A una solución de 1-etil-3-(fenilmetoxi)-benceno (15
g, 71 mmol) en THF (200 mL) se añadieron N-bromosuccinimida
(16,3 g, 92 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (2,4 mL).
La solución se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Se
25 añadió bicarbonato sódico (3,6 g) y una solución acuosa al

10 g de NaHSO_3 (400 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó durante 10 min y entonces se puso en acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos
5 combinados se lavaron con agua helada y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La extracción del disolvente bajo presión reducida dió un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, ciclohexano) para proporcionar 17,1 g (58,7 mmol, 83 %) del
10 compuesto del título en forma de líquido incoloro.

EM: 292,0 (M)⁺, 290.0 (M)⁺, 212,2, 91,1, 65,2.

c] 4-Benciloxi-2-etil-benzaldehído

Se añadió una solución 1,6 M de n-BuLi en hexano (44,4 ml, 69,9 mmol) en 10 min a una solución enfriada y en
15 agitación (-85°C) de 1-bromo-2-etil-4-(fenilmetoxi)-benceno (18,5 g, 63,5 mmol) en THF seco (22 mL). La mezcla se agitó durante 1 h a -85°C bajo una atmósfera de argón. Se añadió N,N-dimetilformamida (25,5 ml, 330,4 mmol) la temperatura se dejó que alcanzara lentamente temperatura ambiente. Se
20 añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl (70 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano, los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La extracción del disolvente bajo presión reducida dió un aceite amarillo
25 que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, ciclohexano/AcOEt) para proporcionar 11,9 g (49,5

mmol, 78%) del compuesto del título como aceite amarillo.

EM: 240,1 (M+H)⁺, 91,1, 77,1, 65,2.

d) (S)-4-Bencil-3-[(2S,3R)-3-(4-benciloxi-2-etil-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionil]-oxazolidin-2-ona

5 En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 a), la (S)-4-bencil-3-etoxiacetil-oxazolidin-2-ona (para la preparación de (S)-4-bencil-3-etoxiacetil-oxazolidin-2-ona ver: D. Haigh, H. C. Birrell, B. C. C. Cantello, D. S. Eggleston, R. C. Halthiwanger, R. M. Hindley, A. Ramaswamy, N. C. Stevens, *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1353-1367) reaccionó con 4-benciloxi-2-etil-benzaldehído en presencia de trietilamina y di-n-butilboro triflato para dar (S)-4-bencil-3-[(2S,3R)-3-(4-benciloxi-2-etil-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionil]-oxazolidin-2-ona en forma de espuma de color amarillo. De acuerdo con la espectroscopia ¹H-RMN, uno de los cuatro isómeros es el fuertemente predominante. La configuración asignada a tanteo fue de 2S,3R de acuerdo con D. Haigh et al., *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1353-1367.

20 EM: 526,3 (M+Na)⁺, 521,3 (M+NH₄)⁺, 486,2, 381,2, 309,2, 281,2, 253,3, 178,1.

e) (2S,3R)-3-(4-Benciloxi-2-etil-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 b), la (S)-4-bencil-3-[(2S,3R)-3-(4-benciloxi-2-etil-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionil]-oxazolidin-2-ona

se trató con metóxido sódico en metanol para dar (2S,3R)-3-(4-benciloxi-2-etil-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionato de metilo en forma de líquido incoloro. De acuerdo con la espectroscopia ^1H -RMN, se obtuvo un sólo diastereómero.

5 EM: 381,2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 376,3 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$, 341,3, 295,3, 253,2, 225,3.

f) (2S)-3-(4-Benciloxi-2-etil-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el
10 ejemplo 1 c], el (2S,3R)-3-(4-benciloxi-2-etil-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionato de metilo se trató con trietilsilano en ácido trifluoroacético para proporcionar (2S)-3-(4-benciloxi-2-etil-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

15 EM: 365,2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 360,2 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$, 297,3, 283,2, 237,2, 209,3, 181,2.

g) (2S)-2-Etoxi-3-(2-etil-4-hidroxi-fenil)-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el
20 ejemplo 1 d], el (2S)-3-(4-benciloxi-2-etil-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo se hidrogenó sobre 10 % paladio en carbón para dar (2S)-2-etoxi-3-(2-etil-4-hidroxi-fenil)-propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

25 EM: 275,2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 270,3 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$, 253,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 207,2, 175,2, 165,3, 147,2.

h) (S)-2-Etoxi-3-[2-etil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el
5 ejemplo 1 f), (2S)-2-etoxi-3-(2-etil-4-hidroxi-fenil)-propionato de metilo reaccionó con 4-clorometil-5-metil-2-fenil-oxazol en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar (S)-2-etoxi-3-[2-etil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propionato de metilo en
10 forma de líquido incoloro.

EM: 446,3 (M+Na)⁺, 424,3 (M+H)⁺, 378,3, 213,3, 172,3.

i) ácido (S)-2-Etoxi-3-[2-etil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el
15 ejemplo 1 g), el (S)-2-etoxi-3-[2-etil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propionato de metilo se trató con LiOH para obtener el ácido (S)-2-etoxi-3-[2-etil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico en forma de espuma incolora.

20 EM: 408,2 (M-H)⁻, 362,0, 318,2, 236,7, 190,0.

Ejemplo 9

a) (S)-2-Etoxi-3-[2-etil-4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil]-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el
25 ejemplo 1 f), (2S)-2-etoxi-3-(2-etil-4-hidroxi-fenil)-

propio-nato de metilo (ejemplo 8 g)) reaccionó con 4-clorometil-2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol (ejemplo 5 b)) en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar (S)-2-etoxi-3-{2-etil-4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

EM: 478,3 (M+Na)⁺, 456,3 (M+H)⁺, 371,3, 271,3, 245,3, 204,2.

b) Ácido (S)-2-etoxi-3-(2-etil-4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), (S)-2-etoxi-3-(2-etil-4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propionato de metilo se trató con LiOH para obtener el ácido (S)-2-etoxi-3-(2-etil-4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propiónico en forma de sólido incoloro.

EM: 440,3 (M-H)⁻, 393,9, 350,1, 255,2, 237,4, 203,6.

Ejemplo 10

a) (S)-2-Etoxi-3-(2-etil-4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), el (2S)-2-etoxi-3-(2-etil-4-hidroxifenil)-propionato de metilo (ejemplo 8 g)) reaccionó con 4-clorometil-2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol (preparado a partir de 2-fluoro-benzaldehído y diacetil monoxima seguido

de tratamiento con POCl_3 en analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 5 a) y 2 b)) en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar (S)-2-etoxi-3-(2-etil-4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

EM: 464,2 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 459,3 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, 442,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 396,2, 231,2, 190,3.

b) Ácido (S)-2-etoxi-3-(2-etil-4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), el (S)-2-etoxi-3-(2-etil-4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propionato de metilo se trató con LiOH para obtener el ácido (S)-2-etoxi-3-(2-etil-4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propiónico en forma de líquido incoloro.

EM: 450,2 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 428,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 382,2, 231,2, 190,3.

Ejemplo 11

a) (S)-2-Etoxi-3-(2-etil-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil)-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), el (2S)-2-etoxi-3-(2-etil-4-hidroxi-fenil)-propionato de metilo (ejemplo 8 g)) reaccionó con 4-clorometil-5-metil-2-o-tolil-oxazol (ejemplo 1 e)) en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para

proporcionar (S)-2-etoxi-3-[2-etil-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

EM: 460,2 (M+Na)⁺, 438,3 (M+H)⁺, 407,2, 227,2, 186,3.

5 b) Ácido (S)-2-etoxi-3-[2-etil-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), el (S)-2-etoxi-3-[2-etil-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propionato de metilo se
10 trató con LiOH para obtener el ácido (S)-2-etoxi-3-[2-etil-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico en forma de líquido incoloro.

EM: 446,2 (M+Na)⁺, 424,3 (M+H)⁺, 372,4, 230,2, 186,3.

Ejemplo 12

15 a) (S)-2-Etoxi-3-(2-etil-4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), el (2S)-2-etoxi-3-(2-etil-4-hidroxi-fenil)-propionato de metilo (ejemplo 8 g)) reaccionó con 4-
20 clorometil-2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol (ejemplo 2 b)) en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar (S)-2-etoxi-3-(2-etil-4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

25 EM: 504,4 (M+Na)⁺, 482,4 (M+H)⁺, 271,2, 230,2, 188,3.

b) Ácido (S)-2-etoxi-3-(2-etil-4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), el (S)-2-etoxi-3-(2-etil-4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propionato de metilo se trató con LiOH para obtener el ácido (S)-2-etoxi-3-(2-etil-4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propiónico en forma de líquido incoloro.

EM: 490,2 (M+Na)⁺, 468,2 (M+H)⁺, 416,1, 371,4, 323,3,
10 271,3, 230,2, 188,3.

Ejemplo 13

a) 1-Bromo-2-fluoro-4-(fenilmetoxi)-benceno

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 8 b), 1-fluoro-3-(fenilmetoxi)-benceno (para la preparación de 1-fluoro-3-(fenilmetoxi)-benceno ver: A. A. Durrani, J. H. P. Tyman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1979, 8, 2079-2087) se trató con N-bromosuccinimida en presencia de ácido sulfúrico concentrado para dar 1-bromo-2-fluoro-4-(fenilmetoxi)-benceno como aceite incoloro.

20 b) 4-Benciloxi-2-fluoro-benzaldehído

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 8 c), el 1-bromo-2-fluoro-4-(fenilmetoxi)-benceno se trató con n-BuLi y N,N-dimetilformamida en tetrahidrofurano seco para proporcionar 4-benciloxi-2-fluoro-benzaldehído en forma de cristales de color blanco
25

apagado.

EM: 230,1 (M)⁺, 91.0, 65,2.

c) (S)-4-Bencil-3-[(2S,3R)-3-(4-benciloxi-2-fluoro-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionil]-oxazolidin-2-ona

5 En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 a), la (S)-4-bencil-3-etoxiacetil-oxazolidin-2-ona (para la preparación de (S)-4-bencil-3-etoxiacetil-oxazolidin-2-ona ver: D. Haigh, H. C. Birrell, B. C. C. Cantello, D. S. Eggleston, R. C. Halthiwanger, R. M. Hindley, A. Ramaswamy, N. C. Stevens, *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1353-1367) reaccionó con 4-benciloxi-2-fluoro-benzaldehído en presencia de trietilamina y di-n-butilboro triflato para dar (S)-4-bencil-3-[(2S,3R)-3-(4-benciloxi-2-fluoro-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionil]-oxazolidin-2-ona en forma de espuma incolora. De acuerdo con la espectroscopía ¹H-RMN, uno de los cuatro isómeros fue el fuertemente predominante. La configuración se asignó a tanteo como 2S,3R de acuerdo con D. Haigh et al., *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1353-1367.

20 EM: 516,2 (M+Na)⁺, 476,2, 435,3, 419,3, 387,1, 330,2, 279,1, 227,2, 203,1.

d) (2S,3R)-3-(4-Benciloxi-2-fluoro-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 b), la (S)-4-bencil-3-[(2S,3R)-3-(4-benciloxi-2-fluoro-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionil]-oxazolidin-2-ona

se trató con metóxido sódico en metanol para dar (2S,3R)-3-(4-benciloxi-2-fluoro-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionato de metilo en forma de líquido incoloro. De acuerdo con la espectroscopia ^1H -RMN, se obtuvo un sólo diastereómero.

5 EM: 371,3 (M+Na) $^+$, 331,3, 303,2, 279,2, 242,2.

e) (2S)-3-(4-Benciloxi-2-fluoro-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 c], el (2S,3R)-3-(4-benciloxi-2-fluoro-fenil)-2-
10 etoxi-3-hidroxi-propionato de metilo se trató con trietilsilano en ácido trifluoroacético para proporcionar (2S)-3-(4-benciloxi-2-fluoro-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

EM: 355,2 (M+Na) $^+$, 350,3 (M+NH $_4$) $^+$, 333,3 (M+H) $^+$, 287,2,
15 273,3, 245,3.

f) (2S)-2-Etoxi-3-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 d], el (2S)-3-(4-benciloxi-2-fluoro-fenil)-2-
20 etoxi-propionato de metilo se hidrogenó sobre 10 % paladio en carbón para dar (2S)-2-etoxi-3-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

EM: 265,2 (M+Na) $^+$, 260,2 (M+NH $_4$) $^+$, 243,3 (M+H) $^+$, 197,1,
183,2, 155,3.

g) (S)-2-Etoxi-3-[2-fluoro-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), el (2S)-2-etoxi-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-propionato de metilo reaccionó con 4-clorometil-5-metil-2-fenil-oxazol en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar (S)-2-etoxi-3-[2-fluoro-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

10

EM: 436,2 (M+Na)⁺, 414,2 (M+H)⁺, 354,4, 213,3, 172,3.

h) Ácido (S)-2-etoxi-3-[2-fluoro-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), el (S)-2-etoxi-3-[2-fluoro-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propionato de metilo se trató con LiOH para obtener el ácido (S)-2-etoxi-3-[2-fluoro-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico en forma de sólido incoloro.

20 EM: 422,2 (M+Na)⁺, 400,4 (M+H)⁺, 304.0, 269,2, 241,3, 213,3, 187,3, 172,3.

Ejemplo 14

a) (S)-2-Etoxi-3-[2-fluoro-4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil]-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), (2S)-2-etoxi-3-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-propionato de metilo (ejemplo 13 f)) reaccionó con 4-clorometil-2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol (preparado a partir de 2-fluoro-benzaldehído y diacetil monoxima seguido de tratamiento con POCl₃ en analogía a los procesos descritos en el ejemplos 5 a) y 2 b)) en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar (S)-2-etoxi-3-(2-fluoro-4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

EM: 454,3 (M+Na)⁺, 449,3 (M+NH₄)⁺, 432,4 (M+H)⁺, 371,4, 304,2, 269,0, 231,3.

b) Ácido (S)-2-etoxi-3-(2-fluoro-4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), el (S)-2-etoxi-3-(2-fluoro-4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propionato de metilo se trató con LiOH para obtener el ácido (S)-2-etoxi-3-(2-fluoro-4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propiónico en forma de líquido incoloro.

EM: 416,2 (M-H)⁻, 370,1, 326,2, 255,3, 227,2.

Ejemplo 15

a) (S)-4-Bencil-3-[(2S,3R)-3-(4-benciloxi-2-cloro-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionil]-oxazolidin-2-ona

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 a], (S)-4-bencil-3-etoxiacetil-oxazolidin-2-ona (para la preparación de (S)-4-bencil-3-etoxiacetil-oxazolidin-2-ona ver: D. Haigh, H. C. Birrell, B. C. C. Cantello, D. S. Eggleston, R. C. Haltiwanger, R. M. Hindley, A. Ramaswamy, N. C. Stevens, *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1353-1367) reaccionó con 4-benciloxi-2-cloro-benzaldehído (para la preparación de 4-benciloxi-2-cloro-benzaldehído ver: T. Kimachi, M. Kawase, S. Matsuki, K. Tanaka, F. Yoneda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1990, 253-256) en presencia de trietilamina y di-n-butilboro triflato para dar (S)-4-bencil-3-[(2S,3R)-3-(4-benciloxi-2-cloro-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionil]-oxazolidin-2-ona en forma de líquido incoloro. De acuerdo con la espectroscopia ¹H-RMN, uno de los cuatro isómeros es predominante fuertemente. La configuración se asignó a tanteo como 2S,3R de acuerdo con D. Haigh et al., *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1353-1367.

EM: 532,3 (M+Na)⁺, 527,2 (M+NH₄)⁺, 446,1, 381,2, 315,1, 287,2, 243,2, 178,2.

b] (2S,3R)-3-(4-Benciloxi-2-cloro-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 b], la (S)-4-bencil-3-[(2S,3R)-3-(4-benciloxi-2-cloro-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionil]-oxazolidin-2-ona se trató con metóxido sódico en metanol para dar (2S,3R)-3-

(4-benciloxi-2-cloro-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionato de metilo en forma de líquido incoloro. De acuerdo con la espectroscopia ^1H -RMN, se obtuvo un sólo diastereómero.

EM: 387,1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 382,2 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$, 328,2, 319,2, 279,2,
5 203,2.

c) (2S)-3-(4-Benciloxi-2-cloro-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 c), el (2S,3R)-3-(4-benciloxi-2-cloro-fenil)-2-
10 etoxi-3-hidroxi-propionato de metilo se trató con trietilsilano en ácido trifluoroacético para proporcionar (2S)-3-(4-benciloxi-2-cloro-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

EM: 371,4 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 366,2 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$, 303,2, 269,2, 222,2,
15 187,2.

d) (2S)-3-(2-Cloro-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo

Sulfuro de dimetilo (5,8 ml, 79 mmol) y eterato de borotrifluorodietilo (46% pureza, 4,3 ml, 16 mmol) se
20 añadieron a una solución helada del (2S)-3-(4-benciloxi-2-cloro-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo (1,1 g, 3,2 mmol) en diclorometano (34 mL) bajo una atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente, vertida en agua helada/salmuera 1/1 y se extrajo dos veces con
25 diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con agua

helada/salmuera 1/1 y se secaron sobre sulfato de sodio. La extracción del disolvente bajo presión reducida dió un aceite incoloro que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, ciclohexano/AcOEt) para proporcionar 0,6 g (2,3 mmol, 74 %) del compuesto del título como aceite incoloro.

EM: 281,0 (M+Na)⁺, 276,1 (M+NH₄)⁺, 251,3, 213,3, 187,2.

e) (S)-3-[2-Cloro-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-propionato de metilo

10 En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), (2S)-3-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo reaccionó con 4-clorometil-5-metil-2-fenil-oxazol en la presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar el (S)-3-[2-cloro-4-(5-metil-
15 2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

EM: 452,3 (M+Na)⁺, 430,3 (M+H)⁺, 251,3, 213,3, 172,2.

f) Ácido (S)-3-[2-Cloro-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-propiónico

20 En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), (S)-3-[2-cloro-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-propionato de metilo se trató con LiOH para obtener el ácido (S)-3-[2-cloro-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-propiónico como
25 sólido incoloro.

EM: 438.0 (M+Na)⁺, 416,1 (M+H)⁺, 371,4, 304,1, 263,1, 213,3, 172,3.

Ejemplo 16

a) (S)-3-(2-Cloro-4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), (2S)-3-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo (ejemplo 15 d)) reaccionó con 4-clorometil-2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol (ejemplo 5 b)) en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar (S)-3-(2-cloro-4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

EM: 484,2 (M+Na)⁺, 462,2 (M+H)⁺, 345,1, 245,3, 204,2, 166,4.

b) Ácido (S)-3-(2-Cloro-4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-2-etoxi-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), (S)-3-(2-cloro-4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo se trató con LiOH para obtener el ácido (S) 3-(2-cloro-4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-2-etoxi-propiónico como sólido incoloro.

EM: 470.0 (M+Na)⁺, 448,2 (M+H)⁺, 371,4, 275,2, 245,3,

204,2, 187,3.

Ejemplo 17

a) (S)-3-(2-Cloro-4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo

5 En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), el (2S)-3-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo (ejemplo 15 d)) reaccionó con 4-clorometil-2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol (ejemplo 2 b)) en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio
10 para proporcionar el (S)-3-(2-cloro-4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

EM: 510,3 (M+Na)⁺, 488,3 (M+H)⁺, 271,3, 230,2, 188,3.

b) Ácido (S)-3-(2-cloro-4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-2-etoxi-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), el (S)-3-(2-cloro-4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo se trató con LiOH para obtener el ácido (S)-3-(2-
20 cloro-4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-2-etoxi-propiónico como espuma incolora.

EM: 496,1 (M+Na)⁺, 474,2 (M+H)⁺, 424,3, 271,2, 230,2, 188,3, 172,2.

Ejemplo 18

a) (S)-3-(2-Cloro-4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), el (2S)-3-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-pro-pionato de metilo (ejemplo 15 d)) reaccionó con 4-cloro-metil-2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol (preparado a partir de fluoro-benzaldehído y diacetil monoxima seguido por tratamiento con POCl₃, en analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 5 a) y 2 b)) en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para dar (S)-3-(2-cloro-4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

EM: 470,1 (M+Na)⁺, 448,2 (M+H)⁺, 269,1, 231,2, 190,3, 163,3.

b) Ácido (S)-3-(2-cloro-4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-2-etoxi-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), el (S)-3-(2-cloro-4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo se trató con LiOH para obtener el ácido (S)-3-(2-cloro-4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-2-etoxi-propiónico como sólido incoloro.

EM: 456,1 (M+Na)⁺, 434,2 (M+H)⁺, 428,3, 382,1, 279,1,

231,2, 190,3.

Ejemplo 19

a) (S)-3-[2-Cloro-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-
fenil]-2-etoxi-propionato de metilo

5 En analogía a los procedimientos descritos en el
ejemplo 1 f), el (2S)-3-(2-cloro-4-hidroxifenil)-2-etoxi-
propionato de metilo (ejemplo 15 d)) reaccionó con 4-
clorometil-5-metil-2-o-tolil-oxazol (ejemplo 1 e)) en
presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para
10 proporcionar (S)-3-[2-cloro-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-
ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-propionato de metilo en forma de
líquido incoloro.

EM: 444,2 (M+H)⁺, 319,3, 279,2, 227,3, 186,3, 181,2,
166,3.

15 b) (S)-3-[2-Cloro-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-
fenil]-2-etoxi-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el
ejemplo 1 g), el (S)-3-[2-cloro-4-(5-metil-2-o-tolil-
oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-propionato de metilo se
20 trató con LiOH para obtener el ácido (S)-3-[2-cloro-4-(5-
metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-
propiónico en forma de líquido incoloro.

EM: 430,3 (M+H)⁺, 390,2, 349,3, 292,4, 279,2, 186,3,
176,2, 161,3.

Ejemplo 20

a) (S)-3-(2-Cloro-4-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el
ejemplo 1 f), el (2S)-3-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-2-etoxi-
propionato de metilo (ejemplo 15 d)) reaccionó con 4-
clorometil-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol (preparado a
partir del 2-metoxi-benzaldehído y diacetil monoxima
seguido por tratamiento con POCl₃ en analogía a los
procedimientos descritos en los ejemplos 5 a) y 2 b)) en
presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para
proporcionar (S)-3-(2-cloro-4-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-
oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo en
forma de líquido incoloro.

EM: 482,2 (M+Na)⁺, 360,2 (M+H)⁺, 391,2, 330,3, 284,1,
254,2, 202,2.

b) Ácido (S)-3-(2-Cloro-4-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-2-etoxi-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el
ejemplo 1 g), el (S)-3-(2-cloro-4-[2-(2-metoxi-fenil)-5-
metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-2-etoxi-propionato de
metilo se trató con LiOH para obtener el ácido (S)-3-(2-
cloro-4-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-
fenil)-2-etoxi-propiónico como espuma incolora.

EM: 468,1 (M+Na)⁺, 446,2 (M+H)⁺, 371,4, 329,2, 269,2,

202,1.

Ejemplo 21

a) 1-Bromo-2-trifluorometil-4-(fenilmetoxi)-benceno

Una solución de 1-trifluorometil-3-(fenilmetoxi)-
5 benceno (5,7 g, 22,6 mmol) en ácido acético glacial (25 mL)
con acetato de sodio (2,7 g, 32,5 mmol) se enfrió a 0 °C y
bromuro (1,6 mL, 31,7 mmol) se añadió lentamente con
agitación. Se adecuó un tubo de seguridad de cloruro de
calcio y la mezcla se agitó en oscuridad, a temperatura
10 ambiente, durante 24 h. La lechada resultante se diluyó con
diclorometano y se lavó con tiosulfato de sodio acuoso al
10 %, carbonato de potasio acuoso, y agua. El estrato
orgánico se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se
extrajo bajo presión reducida para dar un aceite amarillo,
15 que se purificó por cromatografía en columna (gel de
sílice, ciclohexano) para proporcionar 6 g de un aceite
inoloro. De acuerdo con la ¹H-RMN el aceite consiste de una
mezcla 1/1 de material de partida y el compuesto del
título. Esta mezcla se usó en el paso siguiente sin más
20 purificación.

b) 4-Benciloxi-2-trifluorometil-benzaldehído

En analogía a los procedimientos descritos en el
ejemplo 8 c), 1-bromo-2-trifluorometil-4-(fenilmetoxi)-
benceno se trató con n-BuLi y N,N-dimetilformamida en
25 tetrahidrofurano seco para proporcionar el 4-benciloxi-2-
trifluorometil-benzaldehído en forma de líquido inoloro.

EM: 298,3 (M+NH₄)⁺, 281,1 (M)⁺, 236,1, 224,3, 181,2.

c] (S)-4-Bencil-3-[(2S,3R)-3-(4-benciloxi-2-trifluorometil-fenil)-2-etoxi-3-hidroxipropionil]-oxazolidin-2-ona

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 a), la (S)-4-bencil-3-etoxiacetil-oxazolidin-2-ona (para la preparación de (S)-4-bencil-3-etoxiacetil-oxazolidin-2-ona ver: D. Haigh, H. C. Birrell, B. C. C. Cantello, D. S. Eggleston, R. C. Hältiwanger, R. M. Hindley, A. Ramaswamy, N. C. Stevens, *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1353-1367) reaccionó con 4-benciloxi-2-trifluorometil-benzaldehído en presencia de trietilamina y di-n-butilboro triflato para dar (S)-4-bencil-3-[(2S,3R)-3-(4-benciloxi-2-trifluorometil-fenil)-2-etoxi-3-hidroxipropionil]-oxazolidin-2-ona en forma de líquido incoloro. De acuerdo con la espectroscopia ¹H-RMN, uno de los cuatro isómeros es fuertemente predominante. Uno de los cuatro isómeros se asignó a tanteo como 2S,3R de acuerdo con D. Haigh y al., *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1353-1367.

EM: 566,3 (M+Na)⁺, 561,4 (M+NH₄)⁺, 526,3, 458,2, 349,3, 301,3.

d] (2S,3R)-3-(4-Benciloxi-2-trifluorometil-fenil)-2-etoxi-3-hidroxipropionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 b), la (S)-4-bencil-3-[(2S,3R)-3-(4-benciloxi-2-trifluorometil-fenil)-2-etoxi-3-hidroxipropionil]-oxazolidin-2-ona se trató con metóxido de sodio en metanol

para dar (2S,3R)-3-(4-benciloxi-2-trifluorometil-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionato de metilo en forma de líquido incoloro. De acuerdo con la espectroscopia ¹H-RMN, se obtuvo un sólo diastereómero.

5 EM: 421,2 (M+Na)⁺, 416,2 (M+NH₄)⁺, 381,3, 353,2, 313,3, 222,2, 192,4.

e) (2S)-3-(4-Benciloxi-2-trifluorometil-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el
10 ejemplo 1 c), el (2S,3R)-3-(4-benciloxi-2-trifluorometil-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionato de metilo se trató con trietil-silano en ácido trifluoroacético para proporcionar (2S)-3-(4-benciloxi-2-trifluorometil-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

15 EM: 405,4 (M+Na)⁺, 400,4 (M+NH₄)⁺, 337,2, 269,2.

f) (2S)-2-Etoxi-3-(4-hidroxi-2-trifluorometil-fenil)-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el
20 ejemplo 1 d), el (2S)-3-(4-benciloxi-2-trifluorometil-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo se hidrogenó sobre 10 % paladio en carbón para dar (2S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-trifluorometil-fenil)-propionato de metilo como sólido amarillo.

EM: 291,1 (M-H)⁻, 255,2, 206.0, 174,1, 141,1.

g) (S)-2-Etoxi-3-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-2-trifluorometil-fenil]-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el
ejemplo 1 f), el (2S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-
trifluorometil-fenil)-propionato de metilo reaccionó con 4-
clorometil-5-metil-2-fenil-oxazol en presencia de carbonato
de cesio y yoduro de potasio para proporcionar (S)-2-etoxi-
3-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-2-trifluorometil-
fenil]-propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

EM: 486,3 (M+Na)⁺, 464,3 (M+H)⁺, 411.0, 371,4, 304,2,
279,3.

h) Ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il-
metoxi)-2-trifluorometil-fenil]-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el
ejemplo 1 g), el (S)-2-etoxi-3-[4-(5-metil-2-fenil-oxazol-
4-ilmetoxi)-2-trifluorometil-fenil]-propionato de metilo se
trató con LiOH para obtener el ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(5-
metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-2-trifluorometil-fenil]-
propiónico como sólido incoloro.

EM: 448,2 (M-H)⁻, 431,1, 402,2, 277,2, 231,1.

Ejemplo 22

a) (S)-2-Etoxi-3-[4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il-
metoxi]-2-trifluorometil-fenil]-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), el (2S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-trifluorometil-fenil)-propionato de metilo (ejemplo 21 f)) reaccionó con 4-clorometil-2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol (preparado a partir de 2-fluoro-benzaldehído y diacetil monoxima seguido por tratamiento con POCl₃, en analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 5 a) y 2 b)) en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-trifluorometil-fenil)-propionato de metilo como sólido incoloro.

EM: 504,3 (M+Na)⁺, 482,3 (M+H)⁺, 428,5, 345,2, 303,8, 269,2, 231,2.

b) Ácido (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-trifluorometil-fenil)-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), el (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-trifluorometil-fenil)-propionato de metilo se trató con LiOH para obtener el ácido (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-trifluorometil-fenil)-propiónico en forma de líquido incoloro.

EM: 466,3 (M-H)⁻, 420,1, 376,3, 316,9, 277,1, 231,2.

25 Ejemplo 23

a) 2-Hidroxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído

Una solución de 2,4-dihidroxi-benzaldehído (2 g, 14,5 mmol) en 20 ml de THF se enfrió a 0 °C. A esta solución se añadió trifenilfosfina (9,7 g, 37 mmol), 2-(2-fenil-5-metil-oxazol-4-il)-etanol (2,84 g, 14 mmol) y finalmente durante 0,75 horas una solución azodicarboxilato de di-terc-butilo (8,52 g, 37 mmol) en 20 mL THF. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente, se evaporó hasta sequedad, se purificó por cromatografía (SiO₂; AcOEt/heptano) y el producto se cristalizó a partir de AcOEt/ether/heptano para proporcionar 2,2 g (46 %) del compuesto del título como un sólido incoloro.

b) 2-[Dimetil-(1,1,2-trimetil-propil)-silaniloxi]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído

A una solución de 2-hidroxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzaldehído (540 mg, 1,67 mmol) en 8 mL de N,N-dimetilformamida enfriado a 0 °C, se añadió 398 mg (5,85 mol) de imidazol y 1,1 mL (5,85 mmol) de texil-dimetilclorosilano. La mezcla de reacción se agitó 50 minutos a 0 °C, se diluyó con AcOEt, se lavó con agua/hielo, HCl (1M) / hielo y salmuera y el estrato acuoso se extrajo con AcOEt. Los estratos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. La cromatografía (SiO₂; AcOEt/heptano) proporcionó 346 mg (45 %) del compuesto del título como un aceite.

EM: (M+H⁺)⁺ 466,3.

c) (S)-4-Bencil-3-((2S,3R)-3-(2-(dimetil-(1,1,2-trimetil-propil)-silanil-oxi)-4-(2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi)-fenil)-3-hidroxi-2-metoxi-propionil)-oxazolidin-2-ona

- 5 Se disolvieron 1,8 g (7,21 mmol) de (S)-4-Bencil-3-metoxiacetil-oxazolidin-2-ona (para la preparación de (S)-4-bencil-3-metoxiacetil-oxazolidin-2-ona ver: D. Hunziker, N. Wu, K. Kenoshita, D. E. Cane, C. Khosla, *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 635-638) bajo una atmósfera de argón en 10 mL CH_2Cl_2 y se trató con 1,44 mL (8,42 mmol) de base de Hunig. Después de enfriar a -78°C , se añadió nBu_2BOTf lentamente (7,21 mL de 1M solución en CH_2Cl_2) y la formación del enolborinato permitió continuar durante 0,25 horas a -78°C y durante 1 hora a 0°C . Después de reenfriamiento a -78°C , una solución de 2,8 g (6 mmol) de 2-(dimetil-(1,1,2-trimetil-propil)-silaniloxi)-4-(2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi)-benzaldehído en 10 mL CH_2Cl_2 se añadió mediante un cuentagotas durante 90 minutos y la mezcla se guardó durante 95 minutos a -78°C y durante una hora a 0°C . Se
15 vertió en hielo triturado, se extrajo dos veces con AcOEt , se lavó con salmuera y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó el disolvente, seguido de cromatografía (gel de sílice, heptano/ AcOEt) condució finalmente a 2,905 g (67%) del compuesto del título como un
20 aceite amarillo. De acuerdo con la espectroscopia ^1H -RMN, uno de los cuatro isómeros es fuertemente predominante. Uno de los cuatro isómeros se asignó a tanteo como 2S,3R de acuerdo con D. Haigh y al., *Tetrahedron: Asymmetry* 1999,

10, 1353-1367.

EM: (M+Na)⁺ 737,3, (M+H)⁺ 715,3.

d) (S)-4-Bencil-3-(3-(2-[dimetil-(1,1,2-trimetil-propil)-
silanil-oxi]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-
5 fenil}-2-(2S)-metoxi-propionil)-oxazolidin-2-ona

La (S)-4-bencil-3-((2S,3R)-3-(2-[dimetil-(1,1,2-trimetil-propil)-silaniloxi]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-3-hidroxi-2-metoxi-propionil)-oxazolidin-2-ona preparada anteriormente (2,8 g, 3,91 mmol)
10 se disolvió en 10 mL de ácido trifluoroacético, se trató a 0°C con 10 mL de trietilsilano y luego se guardó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió luego en hielo triturado/AcOEt/NaOH (1M), el estrato orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato
15 de magnesio y se evaporó hasta sequedad. La cromatografía Flash (SiO₂, heptano/AcOEt) proporcionó 1,6 g (58%) del compuesto del título (pureza ~80 %) como una espuma amarilla.

EM: 596,4 (M)⁺.

20 e) (S)-4-Bencil-3-(3-(2-hidroxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-
oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-(2S)-2-metoxi-propionil)-
oxazolidin-2-ona

A una solución de (S)-4-bencil-3-(3-(2-[dimetil-(1,1,2-trimetil-propil)-silaniloxi]-4-[2-(5-metil-2-fenil-
25 oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-2-(2S)-metoxi-propionil)-oxazolidin-2-ona (1,6 g, 2,29 mmol) en 10 mL metanol, se

añadió NH_4F (169 mg, 4,58 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó luego con AcOEt , se lavó con agua/hielo y salmuera, el estrato acuoso se extrajo con AcOEt , los estratos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El producto
5 bruto (1,22 g) encontró ser una mezcla del compuesto del título y de (S)-3-(2-hidroxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-2-metoxi-propionato de metilo y fue usada sin más purificación para el último paso.

10 f) Ácido (S)-3-(2-hidroxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-2-metoxi-propiónico

Se disolvieron 1,22 g de la mezcla preparada anteriormente en 5 mL de THF y se trató con 5 mL de NaOH 1N. La mezcla de reacción se guardó a 0°C toda la noche.
15 Luego, se lavó dos veces con éter. El estrato acuoso se acidificó (pH 3 con HCl (1M)/ice), se extrajo dos veces con AcOEt , los estrato orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, y se evaporó para dar un producto bruto, que se purificó por cristalización a partir de AcOEt /heptano para
20 extraer el auxiliar quiral. Así, se obtuvieron 0,240 g (27 %) del compuesto del título como sólido blanco. De acuerdo con la HPLC quiral (Chiralpak-AD), se observó un exceso enantiomérico de cerca de 100 %.

EM: 396,2 (M-H) $^-$.

25

Ejemplo 24

a) (S)-4-Bencil-3-[(2S,3R)-3-(4-benciloxi-2-metoxi-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionil]-oxazolidin-2-ona

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 a), la (S)-4-bencil-3-etoxiacetil-oxazolidin-2-ona (para la preparación de (S)-4-bencil-3-etoxiacetil-oxazolidin-2-ona ver: D. Haigh, H. C. Birrell, B. C. C. Cantello, D. S. Eggleston, R. C. Haltiwanger, R. M. Hindley, A. Ramaswamy, N. C. Stevens, *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1353-1367) reaccionó con 4-benciloxi-2-metoxi-benzaldehído en presencia de trietilamina y di-n-butilboro triflato para dar (S)-4-bencil-3-[(2S,3R)-3-(4-benciloxi-2-metoxi-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionil]-oxazolidin-2-ona como sólido amarillo pálido. De acuerdo con la espectroscopía ¹H-RMN, uno de los cuatro isómeros es fuertemente predominante. Uno de los cuatro isómeros se asignó a tanteo como 2S,3R de acuerdo con D. Haigh y al., *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1353-1367.

EM: 528,3 (M+Na)⁺, 523,3 (M+NH₄)⁺, 488,3, 442,4, 311,2, 239,3.

20 b) (2S,3R)-3-(4-Benciloxi-2-metoxi-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 b), la (S)-4-bencil-3-[(2S,3R)-3-(4-benciloxi-2-metoxi-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionil]-oxazolidin-2-ona se trató con metóxido de sodio en metanol para dar (2S,3R)-3-(4-benciloxi-2-metoxi-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionato

de metilo en forma de líquido incoloro. De acuerdo con la espectroscopia ^1H -RMN, se obtuvo un sólo diastereómero.

EM: 383,2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 378,2 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$, 343,2, 311,2, 283,2, 239,3, 163,2.

5 c) (2S)-2-Etoxi-3-(4-hidroxi-2-metoxi-fenil)-propionato de metilo

Una solución de (2S,3R)-3-(4-benciloxi-2-metoxi-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionato de metilo (100 mg, 200 μmol) y ácido oxálico dihidratado (150 mg, 1,2 mmol) en
10 isopropanol (2 mL) se hidrogenó a una presión de 50 atmósfera sobre paladio al 10 % en carbón (20 mg) a temperatura ambiente durante 6,5 h. El catalizador se filtró y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua helada/ solución de bicarbonato
15 de sodio acuosa 1/1 y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron dos veces con agua helada/salmuera 1/1 y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se extrajo bajo presión reducida para dar un líquido amarillo que se purificó por cromatografía
20 en columna (gel de sílice, ciclohexano/AcOEt) para proporcionar 43 mg (170 μmol , 85 %) del compuesto del título como líquido amarillo pálido.

EM: 277,1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 209,2, 195,3, 181,2, 177,2, 167,2.

d) (S)-2-Etoxi-3-[2-metoxi-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propionato de metilo

25

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), el (2S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metoxi-fenil)-propionato de metilo reaccionó con 4-clorometil-5-metil-2-fenil-oxazol en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar (S)-2-etoxi-3-[2-metoxi-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

EM: 448,2 (M+Na)⁺, 426,3 (M+H)⁺, 380,2, 319,2, 213,3, 172,2.

10

e) Ácido (S)-2-etoxi-3-[2-metoxi-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), el (S)-2-etoxi-3-[2-metoxi-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propionato de metilo se trató con LiOH para obtener el ácido (S) 2-etoxi-3-[2-metoxi-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico como sólido incoloro.

EM: 410,6 (M-H)⁻, 369,9, 304,2, 285,2, 261,3, 238,9, 229,6, 191,3.

Ejemplo 25

a) (S)-2-Etoxi-3-(4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metoxi-fenil)-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el

ejemplo 1 f), el (2S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metoxi-fenil)-propionato de metilo (ejemplo 24 c)) reaccionó con 4-clorometil-2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol (preparado a partir de 4-isopropil-benzaldehído y diacetil monoxima
5 seguido por tratamiento con POCl₃ en analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 5 a) y 2 b)) en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar (S)-2-etoxi-3-{4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il-metoxi]-2-metoxi-fenil}-propionato de
10 metilo como líquido naranja.

EM: 490,2 (M+Na)⁺, 468,2 (M+H)⁺, 344,3, 311,2, 255,2, 214,4, 198,4.

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

15 En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), el (S)-2-etoxi-3{4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il-metoxi]-2-metoxi-fenil}-propionato de metilo se trató con LiOH para obtener el ácido (S)-2-etoxi-3-{4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il-metoxi]-2-
20 metoxi-fenil}-propiónico como sólido incoloro.

EM: 476,2 (M+Na)⁺, 454,3 (M+H)⁺, 404,5, 255,2, 214,3.

Ejemplo 26

a) (S)-2-Etoxi-3-{4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il-metoxi]-2-metoxi-fenil}-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), el (2S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metoxi-fenil)-propionato de metilo (ejemplo 24 c)) reaccionó con 4-clorometil-2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol
5 (ejemplos 5 b)) en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metoxi-fenil)-propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

EM: 480,4 (M+Na)⁺, 458,3 (M+H)⁺, 412,2, 245,3, 204,2,
10 177,2.

b) Ácido (S) 2-etoxi-3-(4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metoxi-fenil)-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), el (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-fluoro-3-metil-
15 fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metoxi-fenil)-propionato de metilo se trató con LiOH para obtener el ácido (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metoxi-fenil)-propiónico como sólido incoloro.

20 EM: 466,1 (M+Na)⁺, 444,2 (M+H)⁺, 392,1, 365,2, 297,3, 245,3, 204,2.

Ejemplo 27

a) (S)-2-Etoxi-3-(4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-

4-ilmetoxi]-2-metoxi-fenil)-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), el (2S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metoxi-fenil)-propionato de metilo (ejemplo 24 c)) reaccionó con 4-
5 clorometil-2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol (ejemplos 2 b)) en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar el (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metoxi-fenil)-propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

10 EM: 506,5 (M+Na)⁺, 484,3 (M+H)⁺, 323,3, 271,3, 230,2, 188,3.

b) Ácido (S) 2-etoxi-3-(4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metoxi-fenil)-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el
15 ejemplo 1 g), el (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metoxi-fenil)-propionato de metilo se trató con LiOH para obtener el ácido (S) 2-etoxi-3-(4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metoxi-fenil)-propiónico como sólido incoloro.

20 EM: 492,2 (M+Na)⁺, 470,2 (M+H)⁺, 357,2, 335,2, 279,2, 235,2, 187,3.

Ejemplo 28a) (S)-3-(4-[2-(3-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il-metoxi]-2-metoxi-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f], el (2S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metoxi-fenil)-propionato de metilo (ejemplo 24 c]) reaccionó con 4-clorometil-2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol (preparado a partir de 3-cloro-benzaldehído y diacetilmonoxima seguido por tratamiento con POCl_3 , en analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 5 a] y 2 b]) en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar (S)-3-(4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metoxi-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

EM: 482,2 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 460,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 414,1, 357,2, 335,3, 279,2, 235,2, 206,1.

b) Ácido (S)-3-(4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metoxi-fenil)-2-etoxi-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g], el (S)-3-(4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il-metoxi]-2-metoxi-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo se trató con LiOH para obtener el ácido (S) 3-(4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metoxi-fenil)-2-etoxi-propiónico en forma de líquido incoloro.

EM: 468,1 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 446,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 394,2, 352,2, 302,2, 269,2, 206,1, 149,1.

Ejemplo 29

a) 4-Benciloxi-2,6-dimetil-benzaldehído

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 8 a), el 4-hidroxí-2,6-dimetil-benzaldehído reaccionó con bromuro de bencilo en presencia de carbonato de potasio para proporcionar el 4-benciloxi-2,6-dimetil-
5 benzaldehído como líquido naranja.

EM: 241,2 (M+H)⁺, 181.0.

b) (S)-4-Bencil-3-[(2S,3R)-3-(4-benciloxi-2,6-dimetil-fenil)-2-etoxi-3-hidroxí-propionil]-oxazolidin-2-ona

En analogía a los procedimientos descritos en el
10 ejemplo 1 a), la (S)-4-bencil-3-etoxiacetil-oxazolidin-2-ona (para la preparación de (S)-4-bencil-3-etoxiacetil-oxazolidin-2-ona ver: D. Haigh, H. C. Birrell, B. C. C. Cantello, D. S. Eggleston, R. C. Haltiwanger, R. M. Hindley, A. Ramaswamy, N. C. Stevens, *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1353-1367) reaccionó con 4-benciloxi-
15 2,6-dimetil-benzaldehído en presencia de trietilamina y di-n-butilboro triflato para dar (S)-4-bencil-3-[(2S,3R)-3-(4-benciloxi-2,6-dimetil-fenil)-2-etoxi-3-hidroxí-propionil]-oxazolidin-2-ona en forma de líquido incoloro. De acuerdo
20 con la espectroscopía ¹H-RMN, uno de los cuatro isómeros es fuertemente predominante. Uno de los cuatro isómeros se asignó a tanteo como 2S,3R de acuerdo con D. Haigh y al., *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1353-1367.

EM: 526,3 (M+Na)⁺, 486,3, 425,3, 358,2, 309,1, 281,2,
25 253,1, 237,2, 178,2.

c) (2S,3R) 3-(4-Benciloxi-2,6-dimetil-fenil)2-etoxi-3-hidroxi-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 b), la (S)-4-bencil-3-[(2S,3R)-3-(4-benciloxi-2,6-dimetil-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionil]-oxazolidin-2-ona se trató con metóxido de sodio en metanol para dar (2S,3R)-3-(4-benciloxi-2,6-dimetil-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionato de metilo en forma de líquido incoloro. De acuerdo con la espectroscopia ¹H-RMN, se obtuvo un sólo diastereómero.

EM: 381,2 (M+Na)⁺, 376,3 (M+NH₄)⁺, 341,2, 313,2, 269,2, 213,3, 187,2.

d) (2S)-3-(4-Benciloxi-2,6-dimetil-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 c), el (2S,3R)-3-(4-benciloxi-2,6-dimetil-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionato de metilo se trató con trietilsilano en ácido trifluoroacético para proporcionar (2S)-3-(4-benciloxi-2,6-dimetil-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

EM: 360,3 (M+NH₄)⁺, 284,1, 269,2, 201,1, 163,3.

e) (2S)-2-Etoxi-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 d), el (2S)-3-(4-benciloxi-2,6-dimetil-fenil)-2-

etoxi-propionato de metilo se hidrogenó sobre paladio 10 g en carbón para dar el (2S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

5 EM: 275,2 (M+Na)⁺, 270,3 (M+NH₄)⁺, 253,3 (M+H)⁺, 207,2, 165,3.

f) (S)-3-[2,6-Dimetil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el
10 ejemplo 1 f), el (2S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propionato de metilo reaccionó con 4-clorometil-5-metil-2-fenil-oxazol en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar (S)-3-[2,6-dimetil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-
15 propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

EM: 446,4 (M+Na)⁺, 357.0, 275.0, 169,1.

g) Ácido (S)-3-[2,6-dimetil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el
20 ejemplo 1 g), el (S)-3-[2,6-dimetil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-propionato de metilo se trató con LiOH para obtener el ácido (S)-3-[2,6-dimetil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-propiónico como sólido incoloro.

EM: 432,2 (M+Na)⁺, 410,2 (M+H)⁺, 355,0, 329,4, 293,4,
244,3, 174,3, 166,3.

Ejemplo 30

a) (S)-2-Etoxi-3-{4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-
5 4-ilmetoxi]-2,6-dimetil-fenil}-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el
ejemplo 1 f), el (2S)-2-etoxi-3-(4-hidroxí-2,6-dimetil-
fenil)-propionato de metilo (ejemplo 29 e)) reaccionó con
4-clorometil-2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol (ejemplo
10 2 b)) en presencia de carbonato de cesio y yoduro de
potasio para proporcionar (S)-2-etoxi-3-{4-[2-(4-
isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,6-dimetil-
fenil}propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

EM: 504,3 (M+Na)⁺, 482,3 (M+H)⁺, 299,3, 271,2, 230,2,
15 188,3, 161,3.

b) Ácido (S)-2-etoxi-3-{4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-
oxazol-4-ilmetoxi]-2,6-dimetil-fenil}-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el
ejemplo 1 g), el (S)-2-etoxi-3-{4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-
20 5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,6-dimetil-fenil}-propionato de
metilo se trató con LiOH para obtener el ácido (S) 2-etoxi-
3-{4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-
2,6-dimetil-fenil}-propiónico como espuma incolora.

EM: 490,2 (M+Na)⁺, 468,2 (M+H)⁺, 416,2, 305,2, 271,3,

230,2, 188,3.

Ejemplo 31

a) (S)-2-Etoxi-3-(4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,6-dimetil-fenil)-propionato de metilo

5 En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), el (2S)-2-etoxi-3-(4-hidroxil-2,6-dimetil-fenil)-propionato de metilo (ejemplo 29 e)) reaccionó con 4-clorometil-2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol (preparado a partir de 4-isopropil-benzaldehído y diacetil
10 monoxima seguido por tratamiento con POCl₃ en analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 5 a) y 2 b)) en la presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar el (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,6-dimetil-fenil)-propionato de
15 metilo en forma de líquido incoloro.

EM: 488,3 (M+Na)⁺, 466,3 (M+H)⁺, 255,2, 214,4, 187,3.

b) Ácido (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,6-dimetil-fenil)-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el
20 ejemplo 1 g), el (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,6-dimetil-fenil)-propionato de metilo se trató con LiOH para obtener el ácido (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,6-dimetil-fenil)propiónico como sólido incoloro.

EM: 474,2 (M+Na)⁺, 452,3 (M+H)⁺, 400,4, 357,1, 279,2, 214,4.

Ejemplo 32

a) (S)-3-(4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,6-dimetil-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), el (2S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-propionato de metilo (ejemplo 29 e)) reaccionó con 4-clorometil-2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol (preparado a partir de 3-cloro-benzaldehído y diacetil monoxima seguido por tratamiento con POCl₃ en analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 5 a) y 2 b)) en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar (S)-3-(4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,6-dimetil-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

EM: 480,3 (M+Na)⁺, 458,3 (M+H)⁺, 412,2, 330,2, 302,2, 247,2, 206,1.

b) Ácido (S)-3-(4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,6-dimetil-fenil)-2-etoxi-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), el (S)-3-(4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il-metoxi]-2,6-di-metil-fenil)-2-etoxi-propionato de metilo se trató con LiOH para obtener el ácido (S)-3-(4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il-metoxi]-2,6-dimetil-

fenil}-2-etoxi-propiónico como sólido incoloro.

EM: 466,2⁻ (M+Na)⁻, 444,2 (M+H)⁺, 380,2, 305,2, 287,2, 254,3, 215,3, 206,2, 198,2.

Ejemplo 33

- 5 a) (S)-2-Etoxi-3-(4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,6-dimetil-fenil)-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), el (2S)-2-etoxi-3-(4-hidrox-2,6-dimetil-fenil)-propion-ato de metilo (ejemplo 29 e)) reaccionó con
10 4-clorometil-2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol (ejemplo 5 b)) en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il-metoxi]-2,6-dimetil-fenil)-propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

15 EM: 478,3 (M+Na)⁺, 456,3 (M+H)⁺, 371,4, 339,1, 304,1, 245,3, 222,2, 204,2.

- b) Ácido (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,6-dimetil-fenil)-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el
20 ejemplo 1 g), el (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,6-dimetil-fenil)-propionato de metilo se trató con LiOH para obtener el ácido (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,6-di-metil-fenil)-propiónico como

sólido incoloro.

EM: 464,2 (M+Na)⁺, 442,3 (M+H)⁺, 349,3, 285,1, 266,2, 245,4, 225,3, 187,2.

Ejemplo 34

5 a) 3-(4-Benciloxi-2-metil-fenil)-2(Z,E)-etoxi-acrilato de etilo

Una suspensión de (1,2-dietoxi-2-oxoetil)trifenil
cloruro de fosfonio [Tetrahedron 50(25), 7543-56(1994)]
(35,5 g, 82,9 mmol) y DBU (13,6 ml, 91,2 mmol) en THF (60
10 mL) se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Se
añadió 4-benciloxi-2-metil-benzaldehído (12,5 g, 55,2 mmol)
y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 16
h. El disolvente se concentró a presión reducida, el
residuo se recogió en AcOEt y se lavó con solución de NH₄Cl
15 saturada acuosa y salmuera. El estrato orgánico se secó
sobre sulfato de sodio, el disolvente se extrajo bajo
presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía
en columna (gel de sílice, hexano/AcOEt) para dar 14,5 g
(42,6 mmol, 77 %) del compuesto del título como líquido
20 amarillo.

EM: 340,2 (M)⁺, 249,2, 147,1, 91,1.

b) [rac]-2-Etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propionato de etilo

Una solución de 3-(4-benciloxi-2-metil-fenil)-2(Z,E)-
25 etoxi-acrilato de etilo (1 g, 2,9 mmol) en etanol (50 mL)

se hidrogenó sobre paladio al 10 en carbón $\bar{\epsilon}$ (250 mg) a temperatura ambiente durante 2 h. El catalizador se filtró y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar 600 mg (2,4 mmol, 81 $\bar{\epsilon}$) del compuesto del título como líquido amarillo que se usó en el paso siguiente sin más purificación.

EM: 270,4 (M+NH₄)⁺, 253 (M)⁺, 207,2, 165,3.

c) [rac]-3-(4-[2-(3,5-Dicloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmet-oxi]-2-metil-fenil)-2-etoxi-propionato de etilo

10 En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), el [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propionato de etilo reaccionó con 4-clorometil-2-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-oxazol (preparado a partir de 3,5-dicloro-benzaldehído y diacetil monoxima seguido por
15 tratamiento con POCl₃ en analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 2 a) y b)) en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar [rac]-3-(4-[2-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-2-etoxi-propionato de etilo en
20 forma de líquido incoloro.

EM: 493,3 (M+H)⁺, 453,3, 375,4, 331,4, 275,2, 240,2, 200,2.

d) Ácido (S)-3-(4-[2-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il-metoxi]-2-metil-fenil)-2-etoxi-propiónico

25 En analogía a los procedimientos descritos en el

ejemplo 1 g), el [rac]-3-{4-[2-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-etoxi-propionato de etilo se trató con LiOH para obtener el ácido [rac]-3-{4-[2-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-etoxi-propiónico en forma de líquido incoloro del que se pueden separar los opuestos por métodos conocidos en el campo, como separación de los opuestos vía sales diastereoméricas por cristalización con aminas puras ópticamente como por ejemplo (R) o (S)-1-fenil-etilamina, (R) o (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina y quinidina o por separación de los opuestos por métodos cromatográficos específicos usando cualquier eluyente quiral o absorbente quiral para dar el compuesto del título.

EM: 486,1 (M+Na)⁺, 466,1 (M+H)⁺, 464,2 (M+H)⁺, 433,1, 351,0, 293,2, 269,2, 187,2.

Ejemplo 35

a) [rac]-3-{4-[2-(3,5-Dimetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-etoxi-propionato de etilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), el [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propionato de etilo (ejemplo 34 b)) reaccionó con 4-clorometil-2-(3,5-dimetil-fenil)-5-metil-oxazol (preparado a partir de 3,5-dimetil-benzaldehído y diacetil monoxima seguido por tratamiento con POCl₃ en analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 2 a) y b)) en

presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar [rac]-3-(4-[2-(3,5-dimetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmet-oxi]-2-metil-fenil)-2-etoxi-propionato de etilo en forma de líquido incoloro.

5 EM: 474,2 (M+Na)⁺, 452,3 (M+H)⁺, 431,4, 375,3, 331,3, 275,2, 241,3, 200,2.

b) Ácido (S)-3-(4-[2-(3,5-Dimetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-2-etoxi-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el
10 ejemplo 1 g), el [rac]-3-(4-[2-(3,5-dimetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-2-etoxi-propionato de etilo se trató con LiOH para obtener el ácido [rac] 3-(4-[2-(3,5-dimetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-2-etoxi-propiónico en forma de líquido incoloro, del
15 que pueden separarse los opuestos por métodos conocidos en el campo, como separación de los opuestos vía sales diastereoméricas por cristalización con aminas puras ópticamente como por ejemplo (R) o (S)-1-fenil-etilamina, (R) o (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina y
20 quinidina o por separación de los opuestos por métodos cromatográficos específicos usando cualquier eluyente quiral o absorbente quiral para dar el compuesto del título.

EM: 422,3 (M-H)⁻, 375,9, 339,2, 319,3, 305,6, 282,2,
25 255,4, 222,9.

Ejemplo 36

a) [rac]-2-Etoxi-3-(2-metil-4-[5-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propionato de etilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), el [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propionato de etilo (ejemplo 34 b)) reaccionó con 4-clorometil-5-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-oxazol (preparado a partir de 2-trifluorometil-benzaldehído y diacetil monoxima seguido por tratamiento con POCl₃ en analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 5 a) y 2 b)) en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar [rac]-2-etoxi-3-(2-metil-4-[5-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propionato de etilo en forma de líquido incoloro.

EM: 514,2 (M+Na)⁺, 492,2 (M+H)⁺, 448,2, 407,2, 322,2; 281,1, 266,3, 240,2.

b) Ácido (S)-2-etoxi-3-(2-metil-4-[5-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), el [rac]-2-etoxi-3-(2-metil-4-[5-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propionato de etilo se trató con LiOH para obtener el ácido [rac]-2-etoxi-3-(2-metil-4-[5-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmet-oxi]-fenil)-propiónico en forma de líquido incoloro, del que pueden separarse los opuestos por métodos

conocidos en la materia, como separación de los opuestos
via sales diastereoméricas por cristalización con aminas
puras ópticamente como por ejemplo (R) ó (S)-1-fenil-
etilamina, (R) ó (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina,
5 quinina y quinidina o por separación de los opuestos por
métodos cromatográficos específicos usando cualquier
eluyente quiral o absorbente quiral para dar el compuesto
del título.

EM: 462,2 (M-H)⁻, 416,4, 372,1, 353,4, 337,3, 309,5,
10 255,0, 223.0.

Ejemplo 37

a) [rac]-2-Etoxi-3-{2-metil-4-[5-metil-2-(3-trifluorometil-
fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-propionato de etilo

En analogía a los procedimientos descritos en el
15 ejemplo 1 f), el [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxil-2-metil-fenil)-
propionato de etilo (ejemplo 34 b)) reaccionó con 4-
clorometil-5-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol
(preparado a partir de 3-trifluorometil-benzaldehído y
diacetil monoxima seguido por tratamiento con POCl₃ en
20 analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 5
a) y 2 b)) en presencia de carbonato de cesio y yoduro de
potasio para proporcionar [rac]-2-etoxi-3{2-metil-4[5-
metil-2-(3-tri-fluorometilfenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-
propionato de etilo en forma de líquido incoloro.

25 EM: 514,3 (M+Na)⁺, 509,4 (M+NH₄)⁺, 492,2 (M+H)⁺, 446,1,
281,1, 240,2.

b) Ácido (S)-2-etoxi-3-(2-metil-4-[5-metil-2-(3-trifluoro-metil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), el [rac]-2-etoxi-3-(2-metil-4-[5-metil-2-(3-trifluoro-metil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propionato de etilo se trató con LiOH para obtener el ácido [rac]-2-etoxi-3-(2-metil-4-[5-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il-metoxi]-fenil)-propiónico como sólido incoloro, del que pueden separarse los opuestos por métodos conocidos en el campo, como separación de los opuestos vía sales diastereoméricas por cristalización con aminas puras ópticamente como por ejemplo (R) ó (S)-1-fenil-etilamina, (R) ó (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina y quinidina o por separación de los opuestos por métodos cromatográficos específicos usando cualquier eluyente quiral o absorbente quiral para dar el compuesto del título.

EM: 462,1 (M-H)⁺, 404,8, 387,0, 353,2, 319,0, 282,9, 268,7, 255,2, 241,0, 226,9.

20 Ejemplo 38

a) [rac]-2-Etoxi-3-(4-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il-metoxi]-2-metil-fenil)-propionato de etilo.

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), el [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propionato de etilo (ejemplo 34 b)) reaccionó con 4-clorometil-2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol (preparado a

partir de 4-fluoro-benzaldehído y diacetil monoxima seguido por tratamiento con POCl_3 , en analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 2 a) y b)) en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar
5 [rac]-2-etoxi-3-(4-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-propionato de etilo en forma de líquido incoloro.

EM: 442,2 (M+H)⁺, 391,2, 319,3, 231,2, 198,2, 190,3, 181,2, 166,3.

10 b) Ácido (S)-2-etoxi-3-(4-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), el [rac]-2-etoxi-3-(4-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-propionato de etilo
15 se trató con LiOH para obtener el ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-propiónico en forma de líquido incoloro, del que pueden separarse los opuestos por métodos conocidos en el campo, como separación de los opuestos vía sales
20 diastereoméricas por cristalización con aminas puras ópticamente como por ejemplo (R) ó (S)-1-fenil-etilamina, (R) ó (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina y quinidina o por separación de los opuestos por métodos cromatográficos específicos usando cualquier eluyente
25 quiral o absorbente quiral para dar el compuesto del título.

EM: 412,2 (M-H)⁺, 366,0, 322,3, 303,1, 283,3, 254,8, 222,9, 194,6.

Ejemplo 39

a) [rac]-2-Etoxi-3-(2-metil-4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propionato de etilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), el [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxil-2-metil-fenil)-propionato de etilo (ejemplo 34 b)) reaccionó con 4-clorometil-5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol (preparado a partir de 4-trifluorometil-benzaldehído y diacetil monoxima seguido por tratamiento con POCl₃ en analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 2 a) y b)) en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar el [rac]-2-etoxi-3-(2-metil-4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propionato de etilo en forma de líquido incoloro.

EM: 514,2 (M+Na)⁺, 509,4 (M+NH₄)⁺, 492,2 (M+H)⁺, 446,2, 418,2, 281,1, 240,2, 172,2.

b) Ácido (S)-2-etoxi-3-(2-metil-4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), el [rac]-2-etoxi-3-(2-metil-4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propionato de etilo se trató con LiOH para obtener el ácido [rac]-2-etoxi-3-(2-metil-4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-

oxazol-4-ilmet-oxil-fenil)-propiónico como sólido incoloro, del que pueden separarse los opuestos por métodos conocidos en el campo, como separación de los opuestos vía sales diastereoméricas por cristalización con aminas puras ópticamente como por ejemplo (R) ó (S)-1-fenil-etilamina, (R) ó (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina y quinidina o por separación de los opuestos por métodos cromatográficos específicos usando cualquier eluyente quiral o absorbente quiral para dar el compuesto del

10 título.

EM: 462,2 (M-H)⁺, 416,2, 399,1, 372,3, 341,7, 317,1, 255,4.

Ejemplo 40

a) [rac]-2-Etoxi-3-(4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxil]-2-metil-fenil)-propionato de etilo

15

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), el [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propionato de etilo (ejemplo 34 b)) reaccionó con 4-clorometil-2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol (preparado a partir de 4-isopropil-benzaldehído y diacetil monoxima seguido por tratamiento con POCl₃, en analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 5 a) y 2 b)) en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar [rac]-2-etoxi-3-(4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxil]-2-metil-fenil)-propionato de etilo

20

25 en forma de líquido incoloro.

EM: 488,3 (M+Na)⁺, 466,2 (M+H)⁺, 422,3, 391,2, 279,2, 214,4.

b) Ácido (S)-2-Etoxi-3-(4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-propiónico

5 En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), el [rac]-2-etoxi-3-(4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-propionato de etilo se trató con LiOH para obtener el ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-[2-(4-isopropilfenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metilfenil)-propiónico en forma de líquido incoloro, del que pueden separarse los opuestos por métodos conocidos en el campo, como separación de los opuestos vía sales diastereoméricas por cristalización con aminas puras ópticamente como por ejemplo (R) ó (S)-1-fenil-etilamina, 10 (R) ó (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina y quinidina o por separación de los opuestos por métodos cromatográficos específicos usando cualquier eluyente quiral o absorbente quiral para dar el compuesto del título.

20 EM: 436,2 (M-H)⁻, 410,9, 389,8, 363,3, 328,7, 305.0, 282,9, 254,9, 222,8.

Ejemplo 41

a) [rac]-2-Etoxi-3-(2-metil-4-[5-metil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propionato de etilo

25 En analogía a los procedimientos descritos en el

ejemplo 1 f), el [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propionato de etilo (ejemplo 34 b)) reaccionó con 4-clorometil-5-metil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-oxazol (preparado a partir de 3,4,5-trimetoxi-benzaldehído y diacetil monoxima seguido por tratamiento con POCl₃ en analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 2 a) y b)) en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar [rac]-2-etoxi-3-(2-metil-4-[5-metil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propionato de etilo como líquido amarillo.

EM: 536,3 (M+Na)⁺, 514,3 (M+H)⁺, 470,2, 340.0, 303,2, 262,2, 214,3, 168,2.

b) Ácido (S)-2-etoxi-3-(2-metil-4-[5-metil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), el [rac]-2-etoxi-3-(2-metil-4-[5-metil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propionato de etilo se trató con LiOH para obtener el ácido [rac]-2-etoxi-3-(2-metil-4-[5-metil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propiónico como sólido incoloro, del que pueden separarse los opuestos por métodos conocidos en el campo, como separación de los opuestos vía sales diastereoméricas por cristalización con aminas puras ópticamente como por ejemplo (R) ó (S)-1-fenil-etilamina, (R) ó (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina y quinidina o por separación de los opuestos por métodos

cromatográficos específicos usando cualquier eluyente quiral o absorbente quiral para dar el compuesto del título.

EM: 485,3 (M)⁻.

5 Ejemplo 42

a) [rac]-2-Etoxi-3-(4-(2-[2-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi)-2-metil-fenil)-propionato de etilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 7 c), el [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propionato de etilo (ejemplo 34 b)) reaccionó con 2-[2-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol (preparado a partir de 4-fluoro-2-hidroxi-benzaldehído [J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1994), (13), 1823-31] por i) tratamiento con yoduro de etilo, carbonato de potasio en N,N-dimetilformamida para dar 2-etoxi-4-fluoro-benzaldehído; ii) conversión de 2-etoxi-4-fluoro-benzaldehído en 4-clorometil-2-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol en analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 2 a) y b); iii) conversión de 4-clorometil-2-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol en 2-[2-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol por tratamiento con cianuro de sodio en DMSO seguido por hidrólisis de la función nitrilo con hidróxido de sodio en etanol/agua a reflujo y reducción del ácido formado con BH₃xTHF en tetrahidrofurano a temperatura ambiente) en presencia de trifenilfosfina y dietil azodicarboxilato para proporcionar

[rac]-2-etoxi-3-(4-{2-[2-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-metil-fenil)-propionato de etilo como liquido amarillo pálido.

EM: 522,2 (M+Na)⁺, 500,3 (M+H)⁺, 456,3, 426,3, 398,2,
s 248,2, 220,2, 149,1.

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

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g], el [rac]-2-etoxi-3-(4-{2-[2-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-metil-fenil)-propionato de etilo se trató con LiOH para obtener el ácido [rac]-2-etoxi-3-(4-{2-[2-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-metil-fenil)-propiónico como sólido incoloro, del que pueden separarse los opuestos por métodos conocidos en el campo, como separación de los opuestos via sales diastereoméricas por cristalización con aminas puras ópticamente como por ejemplo (R) ó (S)-1-fenil-etilamina, (R) ó (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina y quinidina o por separación de los opuestos por métodos cromatográficos específicos usando cualquier eluyente quiral o absorbente quiral para dar el compuesto del título.

EM: 470,1 (M-H)⁻, 424,2, 387.0, 326,5, 281,1, 255.0, 204,9.

Ejemplo 43

a) [rac]-2-Etoxi-3-(2-metil-4-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propoxi]-fenil)-propionato de etilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 7 c], el [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propionato de etilo (ejemplo 34 b]) reaccionó con 3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propan-1-ol (J. L. Collins, M. Dezube, J. A. Oplinger, A. Jeffrey, T. M. Willson, *International Patent Appl., Publication No. WO0008002(A1)*, 2000) en presencia de trifénilfosfina y dietil azodicarboxilato para proporcionar [rac]-2-etoxi-3-(2-metil-4-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propoxi]-fenil)-propionato de etilo como líquido amarillo.

EM: 474,3 (M+Na)⁺, 452,5 (M+H)⁺, 382,4, 241,3.

b) Ácido(S)-2-etoxi-3-(2-metil-4-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propoxi]-fenil)-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g], el [rac]-2-etoxi-3-(2-metil-4-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propoxi]-fenil)-propionato de etilo se trató con LiOH para obtener el ácido [rac]-2-etoxi-3-(2-metil-4-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propoxi]-fenil)-propiónico en forma de líquido incoloro, del que pueden separarse los opuestos por métodos conocidos en el campo, como separación de los opuestos vía sales diastereoméricas por cristalización con aminas puras ópticamente como por

ejemplo (R) ó (S)-1-fenil-etilamina, (R) ó (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina y quinidina o por separación de los opuestos por métodos cromatográficos específicos usando cualquier eluyente quiral o absorbente quiral para dar el compuesto del título.

EM: 422,3 (M-H)⁺, 376,3, 299,1.

Ejemplo 44

a) (S)-2-Etoxi-3-[2-metil-4-(2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propionato de metilo

10 En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), el (S)-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propionato de etilo (ejemplo 1 d)) reaccionó con 4-clorometil-2-fenil-oxazol [preparado a partir de benzamida y 1,3-dicloroacetona como se describe en Bioorg. Med. Chem. 15 Lett. (2000), 10(17), 2041-2044] en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar (S)-2-etoxi-3-[2-metil-4-(2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propionato de metilo en forma de líquido incoloro.

EM: 418,2 (M+Na)⁺, 396,2 (M+H)⁺, 350,2, 336,3, 308,1, 20 251,2, 186,3, 158,2.

b) Ácido (S)-2-etoxi-3-[2-metil-4-(2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), el (S)-2-etoxi-3-[2-metil-4-(2-fenil-oxazol-25 4-ilmetoxi)-fenil]-propionato de metilo se trató con LiOH

para obtener el ácido (S)-2-etoxi-3-[2-metil-4-(2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico como sólido incoloro.

EM: 404,3 (M+Na)⁺, 382,2 (M+H)⁺, 325,2, 293,2, 250,2, 212,3, 172,3, 158,2.

5 Ejemplo 45

a) [rac]-3-(4-[2-(2-Cloro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-2-etoxi-propionato de etilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), el [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propionato de etilo (ejemplo 34 b)) reaccionó con 4-clorometil-2-(2-cloro-fenil)-oxazol [preparado a partir de la 2-cloro-benzamida y 1,3-dicloroacetona en analogía a los procedimientos descritos para la síntesis de 4-clorometil-2-fenil-oxazol en Bioorg. Med. Chem. Lett. (2000), 10(17), 15 2041-2044] en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar [rac]-3-(4-[2-(2-cloro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-2-etoxi-propionato de etilo en forma de líquido incoloro.

EM: 466,1 (M+Na)⁺, 444,2 (M+H)⁺, 371,4, 327,0, 192,2, 20 163,4.

b) Ácido (S)-3-(4-[2-(2-Cloro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-2-etoxi-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), el [rac]-3-(4-[2-(2-cloro-fenil)-oxazol-4-

ilmetoxi)-2-metil-fenil)-2-etoxi-propionato de etilo se trató con LiOH para obtener el ácido [rac]-3-{4-[2-(2-cloro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-2-etoxi-propiónico en forma de líquido incoloro, del que pueden
5 separarse los opuestos por métodos conocidos en el campo, como separación de los opuestos vía sales diastereoméricas por cristalización con aminas puras ópticamente como por ejemplo (R) ó (S)-1-fenil-etilamina, (R) ó (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina y quinidina o por
10 separación de los opuestos por métodos cromatográficos específicos usando cualquier eluyente quiral o absorbente quiral para dar el compuesto del título.

EM: 438,2 (M+Na)⁺, 416,1 (M+H)⁺, 340,4, 280,2, 220,4, 192,2, 173,1.

15 Ejemplo 46

a) [rac]-2-Etoxi-3-{4-[2-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-propionato de etilo

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), el [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-
20 propionato de etilo (ejemplo 34 b)) reaccionó con 4-clorometil-2-(3-metoxi-fenil)-oxazol [preparado a partir de 3-metoxi-benzamida y 1,3-dicloroacetona en analogía a los procedimientos descritos para la síntesis de 4-clorometil-2-fenil-oxazol en Bioorg. Med. Chem. Lett. (2000), 10(17),
25 2041-2044] en presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar [rac]-2-etoxi-3-(4-[2-(3-metoxi-

fenil)-oxazol-4-ilmetoxi}-2-metil-fenil}-propionato de etilo en forma de líquido incoloro.

EM: 462,2 (M+Na)⁺, 440,2 (M+H)⁺, 394,2, 366,2, 291,4.

b) Ácido(S)-2-etoxi-3-{4-[2-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmet-oxi]-2-metil-fenil}-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), el [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmet-oxi]-2-metil-fenil}-propionato de etilo se trató con LiOH para obtener el ácido [rac]-2-etoxi-3-{4-[2-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico en forma de líquido incoloro, del que pueden separarse los opuestos por métodos conocidos en el campo, como separación de los opuestos vía sales diastereoméricas por cristalización con aminas puras ópticamente como por ejemplo (R) ó (S)-1-fenil-etilamina, (R) ó (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina y quinidina o por separación de los opuestos por métodos cromatográficos específicos usando cualquier eluyente quiral o absorbente quiral para dar el compuesto del título.

EM: 434,3 (M+Na)⁺, 412,2 (M+H)⁺, 360,1, 304,1, 261,2, 229,2, 188,3, 160,3.

Ejemplo 47

a) [rac]-3-{4-Benciloxi-2-etoxi-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionato de etilo [mezcla de diastereómeros]

LDA se preparó por adición de 13,3 mL n-BuLi (1,5 M,

hexano) a una solución de 2,85 mL (20,0 mmol) de diisopropilamina en 90 mL de THF absoluto a -5 °C. Después de enfriar a -78°C, 2,81 mL (20,0 mmol) de etoxiacetato de etilo, se disolvieron en 10 mL de THF absoluto, se añadieron y la mezcla se mantuvo durante 15 minutos a esta temperatura para asegurar la desprotonación completa. Se disolvieron 2,05 g (8,0 mmol) de 4-benciloxi-2-etoxi-benzaldehído [preparado a partir de 2-hidroxi-4-benciloxi-benzaldehído y yoduro de etilo en analogía a los procedimientos descritos para el 4-benciloxi-2-isopropoxi-benzaldehído en Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1998), 46(2), 222-230: 2-hidroxi-4-benciloxi-benzaldehído, bromuro de isopropilo, yoduro de potasio, carbonato de potasio, N,N-dimetilformamida, 100°C], en 20 mL de THF absoluto, luego se añadieron. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura de hielo seco, la mezcla de reacción se paró con una solución de cloruro de amonio, calentada hasta 0 °C, luego se extrajo dos veces con AcOEt, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó hasta sequedad. La cromatografía de Flash (SiO₂, hexano/AcOEt = 9:1 a 1:1) proporcionó 3,09 g (99 % en teoría) de [rac]-3-(4-benciloxi-2-etoxi-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionato de etilo [mezcla de diastereómeros] como aceite amarillo pálido.

EM: 371,4 [(M+H)⁺ - H₂O].

b) 3-(4-Benciloxi-2-etoxi-fenil)-2(Z,E)-etoxi-acrilato de etilo

3,26 g (8,39 mmol) de [rac]-3-(4-benciloxi-2-etoxi-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionato de etilo [mezcla de diastereómeros] y 0,15 g (0,84 mmol) del ácido 4-tolueno sulfónico se agitaron en 200 mL de benceno a reflujo durante 30 minutos. La evaporación hasta sequedad seguida por cromatografía de flash (SiO_2 , hexano/AcOEt = 95:5 to 4:1) proporcionó 2,12 g (68 % en teoría) de 3-(4-benciloxi-2-etoxi-fenil)-2(Z,E)-etoxi-acrilato de etilo como aceite amarillo suave.

10 EM: 370,1 (M)⁺.

c) [rac]-2-Etoxi-3-(2-etoxi-4-hidroxi-fenil)-propionato de etilo

Se añadió 0,90 g de Pd/C (10%) bajo argón a 4,49 g (12,1 mmol) de 3-(4-benciloxi-2-etoxi-fenil)-2(Z,E)-etoxi-acrilato de etilo disueltos en 80 mL de etanol. La atmósfera se sustituyó luego con H_2 , y la suspensión se agitó rápidamente a temperatura ambiente durante dos horas. La filtración sobre dicálice y la evaporación del disolvente proporcionó 4,23 g de un aceite marrón suave. La cromatografía flash (SiO_2 , hexano/AcOEt = 95:5 a 1:1) proporcionó 3,41 g (99 % en teoría) de [rac]-2-etoxi-3-(2-etoxi-4-hidroxi-fenil)-propionato de etilo como aceite amarillo pálido.

EM: 281,0 (M-H)⁻.

25

d) Ácido (S)-3-(4-[2-(4-terc-Butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-etoxi-fenil)-2-etoxi-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), el [rac]-2-etoxi-3-(2-etoxi-4-hidroxi-fenil)-
5 propionato de etilo reaccionó con 2-(4-terc-butil-fenil)-4-clorometil-5-metil-oxazol (preparado a partir de 4-terc-butil-benzaldehído y diacetil monoxima seguido por tratamiento con POCl₃, en analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 5 a) y 2 b)) en N,N-
10 dimetilformamida en presencia de carbonato de potasio para proporcionar [rac]-3-(4-[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-etoxi-fenil)-2-etoxi-propionato de etilo, que además se saponificó en analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), para
15 proporcionar el ácido [rac]-3-(4-[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-etoxi-fenil)-2-etoxi-propiónico como sólido amorfo incoloro, del que pueden separarse los opuestos por métodos conocidos en el campo, como separación de los opuestos vía sales diastereoméricas por
20 cristalización con aminas puras ópticamente como por ejemplo (R) ó (S)-1-fenil-etilamina, (R) ó (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina y quinidina o por separación de los opuestos por métodos cromatográficos específicos usando cualquier eluyente quiral o absorbente
25 quiral para dar el compuesto del título.

EM: 480,4 (M-H)⁻.

Ejemplo 48

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

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), el [rac]-2-etoxi-3-(2-etoxi-4-hidroxi-fenil)-propionato de etilo (ejemplo 47 c)) reaccionó con 4-clorometil-2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol (ejemplo 2 b)) en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato de potasio para proporcionar [rac]-2-etoxi-3-(2-etoxi-4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil)-propionato de etilo, que además se saponificó en analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), para proporcionar el ácido [rac]-2-etoxi-3-(2-etoxi-4-[2-(4-isopropoxifenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]fenil)propiónico como sólido incoloro, del que pueden separarse los opuestos por métodos conocidos en el campo, como separación de los opuestos vía sales diastereoméricas por cristalización con aminas puras ópticamente como por ejemplo (R) ó (S)-1-fenil-etilamina, (R) ó (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina y quinidina o por separación de los opuestos por métodos cromatográficos específicos usando cualquier eluyente quiral o adsorbente quiral para dar el compuesto del título.

EM: 482,3 (M-H)⁺.

Ejemplo 49

25 Ácido(S)-3-(4-[2-(3-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-etoxi-fenil)-2-etoxi-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el

ejemplo 1 f], el [rac]-2-etoxi-3-(2-etoxi-4-hidroxi-fenil)-propionato de etilo (ejemplo 47 c)) reaccionó con 4-clorometil-2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol (preparado a partir de 3-cloro-benzaldehído y diacetil monoxima seguido
5 por tratamiento con POCl₃ en analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 5 a) y 2 b)) en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato de potasio para proporcionar [rac]-3-(4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-etoxi-fenil)-2-etoxi-propionato de etilo, que
10 además se saponificó en analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), para proporcionar el ácido [rac]-3-(4-[2-(3-cloro-fenil)-5-metiloxazol-4-ilmetoxi]-2-etoxi-fenil)-2-etoxi-propiónico como sólido incoloro, del que pueden separarse los opuestos por métodos conocidos en
15 el campo, como separación de los opuestos vía sales diastereoméricas por cristalización con aminas puras ópticamente como por ejemplo (R) ó (S)-1-fenil-etilamina, (R) ó (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina y quinidina o por separación de los opuestos por métodos
20 cromatográficos específicos usando cualquier eluyente quiral o absorbente quiral para dar el compuesto del título.

EM: 458,2 (M-H)⁺.

Ejemplo 50

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

En analogía a los procedimientos descritos en el

ejemplo 7 c), el [rac]-2-etoxi-3-(2-etoxi-4-hidroxifenil)-propionato de etilo (ejemplo 47 c)) reaccionó con 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etanol en tetrahidrofurano en presencia de trifenilfosfina y DBAD (di-terc-butil azodicarboxilato) para proporcionar el [rac]-2-etoxi-3-(2-etoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-propionato de etilo, que además se saponificó en analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), para proporcionar el ácido [rac]-2-etoxi-3-(2-etoxi-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-propiónico como aceite incoloro, del que pueden separarse los opuestos por métodos conocidos en el campo, como separación de los opuestos via sales diastereoméricas por cristalización con aminas puras ópticamente como por ejemplo (R) ó (S)-1-fenil-etilamina, (R) ó (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina y quinidina o por separación de los opuestos por métodos cromatográficos específicos usando cualquier eluyente quiral o absorbente quiral para dar el compuesto del título.

20 EM: 438,2 (M-H)⁺.

Ejemplo 51

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

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 7 c), el [rac]-2-etoxi-3-(2-etoxi-4-hidroxifenil)-propionato de etilo (ejemplo 47 c)) reaccionó con 3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propan-1-ol (J. L. Collins, M.

Dezube, J. A. Oplinger, A. Jeffrey, T. M. Willson, International Patent Appl., Publication No. WO0008002(A1), 2000) en tetrahidrofurano en presencia de trifenilfosfina y D3AD (di-terc-butil azodicarboxilato) para proporcionar
5 [rac]-2-etoxi-3-(2-etoxi-4-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propoxi]-fenil)-propionato de etilo, que además se saponificó en analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g], para proporcionar el ácido [rac]-2-etoxi-3-(2-etoxi-4-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propoxi]-
10 fenil)-propiónico como aceite incoloro, del que pueden separarse los opuestos por métodos conocidos en el campo, como separación de los opuestos vía sales diastereoméricas por cristalización con aminas puras ópticamente como por ejemplo (R) ó (S)-1-fenil-etilamina, (R) ó (S)-1-naftalen-
15 1-il-etilamina, brucina, quinina y quinidina o por separación de los opuestos por métodos cromatográficos específicos usando cualquier eluyente quiral o absorbente quiral para dar el compuesto del título.

EM: 452,2 (M-H)⁻.

20 Ejemplo 52

a) [rac]-3-(4-Benciloxi-2-isopropoxi-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionato de etilo [mezcla de diastereómeros]

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 47 a), el 4-benciloxi-2-isopropoxi-benzaldehído
25 [Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1998), 46(2), 222-230] se reaccionó con el enolato de etil etoxiacetato, para proporcionar el [rac]-3-(4-benciloxi-2-isopropoxi-fenil)-2-

191
etoxi-3-hidroxi-propionato de etilo como una mezcla de diastereómeros en forma de un aceite amarillo suave.

EM: 402.0 (M)⁺.

b) [rac]-2-Etoxi-3-(4-hidroxi-2-isopropoxi-fenil)-propionato de etilo

Se añadieron 0,80 g de Pd/C (10%) y 6,0 g de ácido oxálico dihidrato bajo argón a 3,20 g (7,95 mmol) de [rac]-3-(4-benciloxi-2-isopropoxi-fenil)-2-etoxi-3-hidroxi-propionato de etilo [mezcla de diastereómeros] disuelto en 60 mL de isopropanol. Se agitó esta solución durante 24 horas a temperatura ambiente y 50 bares de H₂. la filtración sobre dicálice y evaporación del disolvente, seguido de cromatografía flash (SiO₂, hexano/AcOEt = 9:1 a 1:1) proporcionaron 0,69 g (29 % teórico) de [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-isopropoxi-fenil)-propionato de etilo como aceite amarillo.

EM: 295,2 (M-H)⁺.

c) Ácido (S)-3-(4-[2-(4-terc-Butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-isopropoxi-fenil)-2-etoxi-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), el [rac]-2-etoxi-3-(4-hidroxi-2-isopropoxi-fenil)-propionato de etilo reaccionó con 2-(4-terc-butil-fenil)-4-clorometil-5-metil-oxazol (preparado a partir de 4-terc-butil-benzaldehído y diacetil monoxima seguido por tratamiento con POCl₃, en analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 5 a) y 2 b)) en N,N-

dimetilformamida en presencia de carbonato de potasio para proporcionar [rac]-3-{4-[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-isopropoxi-fenil}-2-etoxi-propionato de etilo, que además se saponificó en analogía a los
5 procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), para proporcionar el ácido [rac]-3-{4-[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-isopropoxi-fenil}-2-etoxi-propiónico como aceite viscoso incoloro, del que pueden separarse los opuestos por métodos conocidos en el campo,
10 como separación de los opuestos vía sales diastereoméricas por cristalización con aminas puras ópticamente como por ejemplo (R) ó (S)-1-fenil-etilamina, (R) ó (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina y quinidina o por separación de los opuestos por métodos cromatográficos
15 específicos usando cualquier eluyente quiral o absorbente quiral para dar el compuesto del título.

EM: 494,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 53

a) (S)-2-Etoxi-3-[2-fluoro-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propionato de metilo
20

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 f), el (2S)-2-etoxi-3-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-propionato de metilo (ejemplo 13 f)) reaccionó con 4-clorometil-5-metil-2-o-tolil-oxazol (ejemplo 1 e)) en
25 presencia de carbonato de cesio y yoduro de potasio para proporcionar (S)-2-etoxi-3-[2-fluoro-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmet-oxi)-fenil]-propionato de metilo como aceite

incoloro.

EM: 450,4 (M+Na)⁺, 445,4 (M+NH₄)⁺, 428,5 (M+H)⁺, 391,4, 279,3, 227,4, 186,3.

5 b) Ácido (S)-2-etoxi-3-[2-fluoro-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 g), el (S)-2-etoxi-3-[2-fluoro-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propionato de metilo se trató con LiOH para obtener el ácido (S)-2-etoxi-3-[2-
10 fluoro-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico en forma de líquido incoloro.

EM: 412,2 (M-H)⁻, 366,2.

Ejemplo A

Se pueden elaborar de una manera convencional los
15 comprimidos que contienen los siguientes ingredientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>
Compuesto de la fórmula (I)	10,0 - 100,0 mg
Lactosa	125,0 mg
Almidón de maíz	75,0 mg
Talco	4,0 mg
Esterato de magnesio	1,0 mg

Ejemplo B

Se pueden elaborar de una manera convencional las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Ejemplo C

5 Las soluciones inyectables pueden tener la siguiente composición:

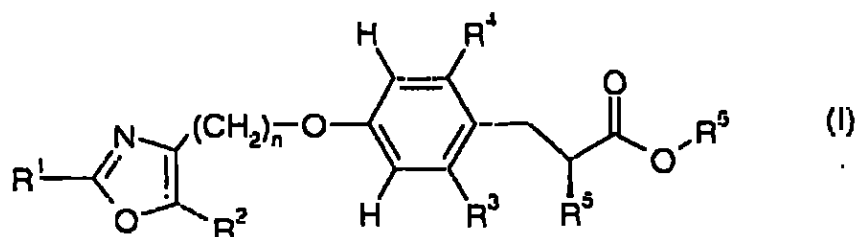
Compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
Gelatina	150,0 mg
Fenol	4,7 mg
Carbonato de sodio	para obtener un pH final de 7
Agua para soluciones inyectables	ad 1,0 ml

.. -----

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma cómo la misma ha de ser llevada a la práctica se declara
5 reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Compuestos de fórmula (I)



10 en donde

R¹ es arilo o heteroarilo;

R² es hidrógeno, alquilo inferior, o fluoro-alquilo inferior;

R³ y R⁴ independientemente uno del otro son hidrógeno,
15 hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, fluoro-alquilo inferior, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluoro-alcoxi inferior, hidroxilo-alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, o alqueno inferior,

20 en donde al menos uno de R³ y R⁴ no es hidrógeno;

R⁶ es alcoxi inferior, fluoro-alcoxi inferior, alquenoiloxi inferior, fluoro-alquenoiloxi inferior, ariloxi, aril-

alcoxi inferior, o aril-fluoro-alcoxi inferior;

R^2 es hidrógeno o alquilo inferior;

n es 1;

y sales aceptables farmacéuticamente y/o ésteres aceptables
5 farmacéuticamente de los mismos.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en
donde R^1 es fenilo sustituido opcionalmente con 1 a 3
sustituyentes independientemente seleccionados del grupo
que consiste en alquilo inferior, alcoxi inferior,
10 halógeno, y fluoro-alquilo inferior.

3. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 2, en donde R^1 es fenilo sustituido
opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes independientemente
seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior,
15 alcoxi inferior, y halógeno.

4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 3, en donde R^1 es fenilo, 2-metil-
fenilo, 4-isopropoxi-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 2-
fluoro-fenilo, 4-isopropil-fenilo, 2-etoxi-4-fluoro-fenilo,
20 3-metoxi-fenilo, o 4-terc-butil-fenilo.

5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 4, en donde R^2 es hidrógeno o alquilo
inferior.

6. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 5, en donde R^3 es hidrógeno o metilo.

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

8. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^3 es hidrógeno o metilo.

9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R^4 es metilo, etilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, o isopropoxi.

10. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^5 es alcoxi inferior.

11. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^5 es metoxi o etoxi.

12. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R^6 es hidrógeno.

13. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R^1 es fenilo sustituido con metilo y/o flúor, R^2 es alquilo inferior, R^3 es hidrógeno, R^4 es alquilo inferior, R^5 es alcoxi inferior, y R^6 es hidrógeno.

14. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 13, en donde Rⁱ es 2-metil-fenilo o 2-fluoro-fenilo, R^j es metilo, R^k es hidrógeno, R^l es metilo, R^m es etoxi, y Rⁿ es hidrógeno.

15. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las
5 reivindicaciones 1 a 14 seleccionado del grupo que consiste en

Ácido (S)-2-etoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-[4-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-
10 oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil]-propiónico,

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

Ácido (S)-2-etoxi-3-[4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil]-propiónico,

15 Ácido (S)-2-etoxi-3-[4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-[2-etil-4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil]-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-[2-fluoro-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico,
20

Ácido (S)-3-[2-cloro-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-propiónico,

Ácido (S)-3-[2-cloro-4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-

oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico,

Ácido (S)-3-{2-cloro-4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-2-etoxi-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-{4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-2-trifluorometil-fenil}-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-{4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metoxi-fenil}-propiónico,

Ácido (S)-3-[2,6-dimetil-4-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-2-etoxi-propiónico,

10 Ácido (S)-2-etoxi-3-{4-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2,6-dimetil-fenil}-propiónico,

Ácido (S)-2-etoxi-3-{4-[2-(3-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico,

Ácido (S)-3-{4-[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-etoxi-fenil}-2-etoxi-propiónico, y

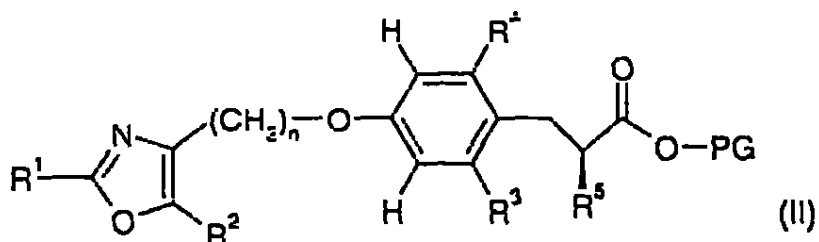
Ácido (S)-3-{4-[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-isopropoxi-fenil}-2-etoxi-propiónico,

y sales aceptables farmacéuticamente y/o ésteres aceptables farmacéuticamente de los mismos.

20 16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 que es el ácido (S)-2-etoxi-3-{4-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico y sales aceptables farmacéuticamente y/o

ésteres aceptables farmacéuticamente del mismo.

17. Un proceso para la elaboración de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, cuyo proceso comprende la eliminación de un grupo protector en un compuesto de formula (II)



en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y n son tal como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y PG es un grupo protector.

18. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 cuando se elaboran mediante un proceso de acuerdo con la reivindicación 17.

19. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y un vehículo y/o adyuvante aceptable farmacéuticamente.

20. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su uso como sustancias activas terapéuticamente.

21. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su uso como sustancias activas terapéuticamente para el tratamiento y/o prevención de

enfermedades que están moduladas por agonistas PPAR α y/o PPAR γ .

22. El uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para el tratamiento y/o
5 prevención de enfermedades que están moduladas por agonistas PPAR α y/o PPAR γ .

23. El uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de
10 enfermedades que están moduladas por agonistas PPAR α y/o PPAR γ .

24. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 y 23 en donde la enfermedad es diabetes, diabetes mellitus no insulina dependiente,
15 presión sanguínea elevada, niveles de colesterol y lípidos elevados, enfermedades ateroscleróticas, síndrome metabólico, disfunción endotelial, estado pro-coagulante, dislipidemia, síndrome del ovario poliquístico, enfermedades inflamatorias o enfermedades proliferativas.

TRADUCCION OFICIAL No. 10595

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber,
resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-.-

Traducción de la apostilla en alemán que se encuentran a continuación de una
declaración expedida en idioma inglés bajo el No. 2003/267 por el notario Peter
Kuster, el 27.08.2003, en Basilea, Suiza, sobre la autenticidad de la copia de un
documento de Cesión, caso 21430, escrito en inglés, presentado a él por la F.
Hoffmann-La Roche AG.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. Iur. Peter Kuster**3. Actuando en calidad de notario público****4. Lleva el sello del mencionado notario****Certificado****5. en Basel (Basilea)****6. el 28 de agosto de 2003****7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt****8. bajo el No 7181/11839****9. Sello****10. Firma**

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de Basel-Stadt (Ciudad de Basilea)

Heidi Fischer

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

Bogotá, 24 de febrero de 2005.

C. 1229

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA Y INTERPRETE OFICIAL
[Firma manuscrita]
Resolución No. 599 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAR -1 A 9:58

ues
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

2094292
Synia
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-03-03-126
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

Colombia

Caso 21430

Declaración

Yo, el suscrito notario público, por el presente declaro que la copia anexa llamada 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea, Suiza, este 27-08-2003 (día veintisiete de agosto de dos mil tres)

(firma: ilegible)

Notario

Leg. Prot. 2003 No. 267

Hay un sello.

CESION

Yo/Nosotros, el/los suscrito(s)

Alfred **Binggeli**, asistente de laboratorio, ciudadano suizo
Im Kugelfang 50, CH-4102 Binningen, Suiza

Markus **Boehringer**, químico, ciudadano suizo
Dachsweg 4, CH-4313 Moehlin, Suiza

Uwe **Grether**, químico, ciudadano alemán
Hugenmattweg 10b, D-79541 Loerrach, Alemania

Hans **Hilpert**, químico, ciudadano suizo
Gustav Bay-Strasse 34, CH-4142 Muenchenstein, Suiza

Georges **Hirth**, químico, ciudadano francés
7, rue de l'Ancre, F-68330 Huningue, Francia

Hans-Peter **Maerki**, químico, ciudadano suizo
Seltisberstrasse 75, CH-4050 Basilea, Suiza

Markus **Meyer**, biólogo, ciudadano alemán
Maurenweg 6, D-79395 Neuenburg, Alemania

Peter **Mohr**, químico, ciudadano suizo
Benkenstrasse 26, CH-4054 Basel, Suiza

Fabienne Ricklin, químico, ciudadano francés
6 Impasse des Cerisiers, F-68490 Hombourg, Francia

CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor único/conjunto de la invención llamada:

**Derivados Quirales de Oxazol-Acido Arilpropionico y su Uso
como Agonistas PPAR**

para la cual la primera solicitud fue presentada así:

<u>País</u>	<u>Fecha de presentación</u>	<u>No. Serial</u>
Europa	07.10.2002	02022286.5

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de la cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos los derechos y títulos a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basle (Switzerland)

La presente cesión es para, pero no se limita a los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal,

Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno derecho a solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente mencionados, y por lo tanto a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud presentada en el país (países) anteriormente mencionado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Firmado en Basilea, Suiza, este día 21 de octubre de 2002

(firma: ilegible)	Alfred Binggeli
(firma: ilegible)	Markus Boehringer
(firma: ilegible)	Uwe Grether
(firma: ilegible)	Hans Hilpert
(firma: ilegible)	Georges Hirth
(firma: ilegible)	Hans-Peter Maerki
(firma: ilegible)	Markus Meyer
(firma: ilegible)	Peter Mohr
(firma: ilegible)	Fabienne Ricklin

Se requiere legalización

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente nombradas

Alfred Binggeli, asistente de laboratorio
Markus Boehringer, Uwe Grether, Hans Hilpert,
Georges Hirth, Hans-Peter Maerkl, Peter Mohr,
Fabienne Ricklin, todos químicos
Markus Meyer, biólogo

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quienes conocemos personalmente,
es auténtica.

Basilea, Suiza

25 OCT 2002

No. 16.688

Sello de la Cancillería del Estado, Ciudad de Basilea.

(firma: ilegible)
Heidi Fischer

Cancillería del Estado del Cantón
de la Ciudad de Basilea

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 3 de marzo de 2005,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de
Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
Nº 8177/89 MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Colombia

Case 21430

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland, herewith declare that the annexed copy entitled 'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

Basel/Switzerland, this 27-08-2003 (twenty-seventh day of August two thousand and three)

Dr. P. Kuster
Notar

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

Leg. Prot. 2003 No. 267

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von *Dr. P. Kuster*3. in seiner Eigenschaft als *Notar*4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der) *Basel-Stadt*

Bes. d. d. t. 28. Aug. 2003

In Basel (Bâle)

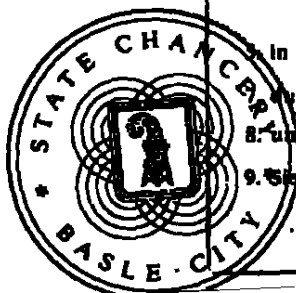
6. am

durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt

8. unter Nr. *7-11111111*

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift:

Friedrich Fischer
Friedrich Fischer

Assignment

I/WE, the undersigned

Alfred Binggeli, laboratory assistant, a Swiss citizen
Im Kugelfang 50, CH-4102 Binningen, Switzerland

Markus Boehringer, chemist, a Swiss citizen
Dachsweg 4, CH-4313 Moehlin, Switzerland

Uwe Grether, chemist, a German citizen
Hugemattweg 10b, D-79541 Loerrach, Germany

Hans Hilpert, chemist, a Swiss citizen
Gustav Bay-Strasse 34, CH-4142 Muenchenstein, Switzerland

Georges Hirth, chemist, a French citizen
7, rue de l'Ancre, F-68330 Huningue, France

Hans-Peter Maerki, chemist, a Swiss citizen
Seltisbergerstrasse 75, CH-4059 Basel, Switzerland

Markus Meyer, biologist, a German citizen
Maurenweg 6, D-79395 Neuenburg, Germany

Peter Mohr, chemist, a Swiss citizen
Benkenstrasse 26, CH-4054 Basel, Switzerland

Fabienne Ricklin, chemist, a French citizen
6 Impasse des Cerisiers, F-68490 Hombourg, France

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

* ~~Novel oxazole derivatives~~ *

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

Country	Filing date	Serial No.
Europe	07.10.2002	02022286.5

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel(Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Legalization required

* Chirale Oxazole-Arylpropionic Acid Derivatives and their use as PPAR Agonists

Signed at Basel, Switzerland

on October 21, 2002

<u>Alfred Binggeli</u>	Alfred Binggeli
<u>Markus Boehringer</u>	Markus Boehringer
<u>Uwe Grether</u>	Uwe Grether
<u>Hans Hilpert</u>	Hans Hilpert
<u>Georges Hirth</u>	Georges Hirth
<u>Hans-Peter Maerki</u>	Hans-Peter Maerki
<u>Markus Meyer</u>	Markus Meyer
<u>Peter Mohr</u>	Peter Mohr
<u>Fabienne Ricklin</u>	Fabienne Ricklin

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Alfred Binggeli, laboratory assistant
Markus Boehringer, Uwe Grether, Hans Hilpert,
Georges Hirth, Hans-Peter Maerki, Peter Mohr,
Fabienne Ricklin, all chemists
Markus Meyer, biologist

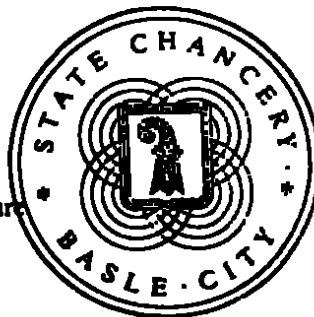
in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are
personally known to us, is genuine.

Basle, Switzerland 25. Okt. 2002

No.

16'688

Heidi Fischer
Heidi Fischer



State Chancery of the
Canton of Basel-City

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05329209 00000000 Folios: 212
Fecha (ARC): 2005-04-04 16:25:14
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2920 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ 45
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒ INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

Claudia M Nava C
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

211



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 274

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Representante y/o Apoderado(a)
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

REFERENCIA:	Radicación No.	05 – 29209
	Solicitud Internacional	PCT/EP2003/011030
	Fecha límite inicio fase Nacional	07 – 05 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	362
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

03 JUN. 2005

ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Cinco mil cuatrocientos treinta y cuatro: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia