



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 278 077**

51 Int. Cl.:

A61K 31/421 (2006.01)

C07D 263/32 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02797589 .5**

86 Fecha de presentación : **17.08.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1425014**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **09.06.2004**

54 Título: **Derivados de diarilcicloalquilo, procedimiento para su preparación y su uso como activadores de PPAR.**

30 Prioridad: **31.08.2001 DE 101 42 734**
24.05.2002 DE 102 23 273

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2007

73 Titular/es: **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt am Main, DE

72 Inventor/es: **Glombik, Heiner;**
Falk, Eugen;
Frick, Wendelin;
Keil, Stefanie;
Schäfer, Hans-Ludwig;
Schwink, Lothar y
Wendler, Wolfgang

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

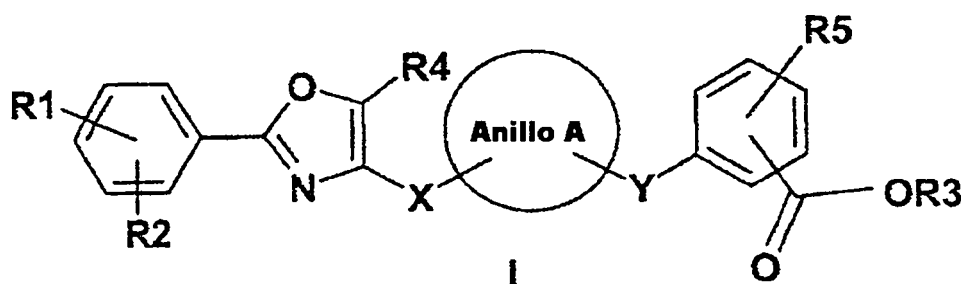
Derivados de diarilcicloalquilo, procedimiento para su preparación y uso como activadores de PPAR.

El invento se refiere a derivados de diarilcicloalquilo, así como a sus sales fisiológicamente compatibles y derivados funcionales fisiológicamente.

Ya se han descrito en el estado de la técnica compuestos con estructura similar para el tratamiento de hiperlipidemia y diabetes (véase el documento de patente PCT/US/00/11490).

El invento se estableció la misión de poner a disposición compuestos que desarrollen un efecto de disminución del nivel de triglicéridos, terapéuticamente aprovechable, con una influencia favorable sobre el metabolismo de los lípidos e hidratos de carbono, en particular en el caso de los cuadros morbosos de las dislipidemias, de la diabetes del tipo II y del síndrome metabólico/síndrome X. En particular la misión consistió en poner a disposición compuestos con efecto mejorado con respecto a los compuestos tomados del documento WO 00/64876. Esto se debe conseguir en particular mediante una activación del receptor PPAR α .

El invento se refiere por lo tanto a compuestos de la fórmula I



en los que

Anillo A significa cicloalcandiilo (C₃-C₈), cicloalquendiilo (C₃-C₈), realizándose en los anillos de cicloalcandiilo o cicloalquendiilo que uno o varios átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno;

R1, R2, R4, R5 independientemente unos de otros, significan H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆);

R3 significa H, alquilo (C₁-C₆);

X significa alcandiilo (C₁-C₆), pudiendo en el grupo alcandiilo uno o varios átomos de carbono estar reemplazados por átomos de oxígeno;

Y significa alcandiilo (C₁-C₆), realizándose en el grupo alquilo que uno o varios átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno;

así como sus sales fisiológicamente compatibles.

Se prefieren compuestos de la fórmula I, en los que

Anillo A significa cicloalcandiilo (C₃-C₈), cicloalquendiilo (C₃-C₈), realizándose en los anillos de cicloalcandiilo o cicloalquendiilo que uno o varios átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno;

R1, R2, R4 independientemente unos de otros, significan H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆);

R5 significa alquilo (C₁-C₆);

R3 significa H, alquilo (C₁-C₆);

X significa alcandiilo (C₁-C₆), realizándose en el grupo alcandiilo que uno o varios átomos de carbono están reemplazados por átomos de oxígeno

Y significa alcandiilo (C₁-C₆), realizándose en el grupo alcandiilo que uno o varios átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno;

así como sus sales fisiológicamente compatibles.

Se prefieren especialmente compuestos de la fórmula I, en los que

Anillo A significa cicloalcandiilo (C₃-C₈), cicloalquendiilo (C₃-C₈);

5 R1, R2 independientemente uno de otro, significan H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆);

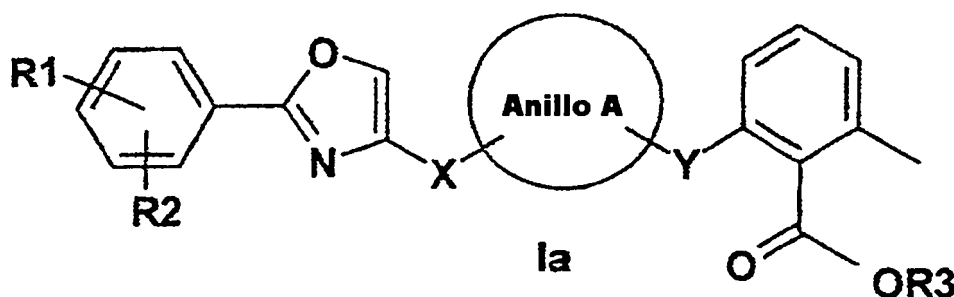
R3 significa H, alquilo (C₁-C₆);

10 X significa alcandiilo (C₁-C₆), realizándose en el grupo alcandiilo que uno o varios átomos de carbono están reemplazados por átomos de oxígeno;

Y significa alcandiilo (C₁-C₆), realizándose en el grupo alcandiilo que uno o varios átomos de carbono están reemplazados por átomos de oxígeno;

15 así como sus sales fisiológicamente compatibles.

Se prefieren muy especialmente compuestos de la fórmula I, con la estructura Ia



en los que

35 Anillo A significa ciclohexandiilo;

R1, R2 independientemente uno de otro, significan H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆);

40 R3 significa H, alquilo (C₁-C₆);

X significa alcandiilo (C₁-C₆), realizándose en el grupo alcandiilo que uno o varios átomos de carbono están reemplazados por átomos de oxígeno;

45 Y significa alcandiilo (C₁-C₆), realizándose en el grupo alcandiilo que uno o varios átomos de carbono están reemplazados por átomos de oxígeno;

así como sus sales fisiológicamente compatibles.

50 El invento se refiere a compuestos de la fórmula I, en forma de sus racematos, mezclas racémicas y enantiómeros puros, así como a sus diastereoisómeros, y a mezclas de ellos.

Los radicales alquilo en los sustituyentes R1, R2, R3, R4 y R5 pueden ser tanto lineales como ramificados.

55 Las sales farmacéuticamente compatibles, a causa de su más alta solubilidad en agua, son especialmente apropiadas para aplicaciones medicinales en comparación con los compuestos de partida o de base. Estas sales deben tener un anión o catión farmacéuticamente compatible. Apropriadas sales por adición de ácidos farmacéuticamente compatibles de los compuestos conformes al invento son sales de ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, así como de ácidos orgánicos, tales como p. ej. los ácidos acético, 60 bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico, p-toluenosulfónico y tartárico. Apropriadas sales básicas farmacéuticamente compatibles son sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y potasio) y sales de metales alcalino-térreos (tales como sales de magnesio y calcio).

65 Las sales con un anión no compatible farmacéuticamente, tales como por ejemplo el trifluoroacetato, pertenecen asimismo al marco del invento como útiles productos intermedios para la preparación o purificación de sales farmacéuticamente compatibles y/o para la utilización en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo *in vitro*.

Los compuestos conformes al invento se pueden presentar también en diferentes formas polimorfas, p. ej. como formas amorfas y polimorfas cristalinas. Todas las formas polimorfas de los compuestos conformes al invento pertenecen al marco del invento y constituyen otro aspecto adicional del invento.

- 5 Seguidamente, todas las menciones a “compuesto(s) de acuerdo con la fórmula I” se refieren a compuesto(s) de la fórmula I como antes se han descrito, así como a sus sales y solvatos como aquí se han descrito.

La cantidad de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, que es necesaria para conseguir el deseado efecto biológico, es dependiente de una serie de factores, p. ej. del compuesto específico escogido, de la utilización pretendida, del modo de la administración y del estado clínico del paciente. En general, la dosis diaria está situada en el intervalo de 0,3 mg a 100 mg (típicamente de 3 mg y 50 mg) por día y por kilogramo de peso corporal, p. ej. de 3-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede estar situada p. ej. en el intervalo de 0,3 a 1,0 mg/kg, que apropiadamente se puede administrar en forma de una infusión del 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto. Las apropiadas soluciones para infusión, destinadas a estas finalidades, pueden contener p. ej. de 0,1 ng a 10 mg, típicamente de 1 ng a 10 mg por mililitro. Las dosis individuales pueden contener p. ej. de 1 mg a 10 g de la sustancia activa. Por consiguiente, las ampollas para inyecciones pueden contener por ejemplo de 1 mg a 100 mg y las formulaciones de dosis individuales administrables por vía oral, tales como por ejemplo tabletas o cápsulas, pueden contener por ejemplo de 1,0 a 1.000 mg, típicamente de 10 a 600 mg. Para la terapia de los estados antes mencionados, los compuestos de acuerdo con la fórmula I se pueden utilizar por sí mismos como tal compuesto, pero preferiblemente se presentan con un vehículo compatible en forma de una composición farmacéutica. El vehículo debe naturalmente ser compatible, en el sentido de que ha de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no ha de ser perjudicial para la salud del paciente. El vehículo puede ser un material sólido o un líquido o pueden presentar ambos estados y se formula preferiblemente junto con el compuesto como una dosis individual, por ejemplo como una tableta, que puede contener de 0,05% a 95% en peso de la sustancia activa. Otras sustancias farmacéuticamente activas pueden estar presentes asimismo, inclusive otros compuestos de acuerdo con la fórmula I. Las composiciones farmacéuticas conformes al invento se pueden preparar de acuerdo con uno de los conocidos métodos farmacéuticos, que en lo esencial consisten en que los ingredientes se mezclan con materiales de vehículo y/o coadyuvantes farmacológicamente compatibles.

Las composiciones farmacéuticas conformes al invento son aquellas que son apropiadas para la administración por las vías oral, rectal, tópica, peroral (p. ej. sublingual) y parenteral (p. ej. subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), aún cuando el modo de administración más apropiado es dependiente en cada caso individual del tipo y de la gravedad del estado que se haya de tratar y del tipo del compuesto de acuerdo con la fórmula I, que en cada caso se utilice. También las formulaciones grageadas y las formulaciones retardadas grageadas pertenecen al marco del invento. Se prefieren las formulaciones que son resistentes a los ácidos y a los jugos gástricos. Apropriados revestimientos resistentes a los jugos gástricos comprenden acetato-ftalato de celulosa, poli-(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropil-metil-celulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y del éster metílico de ácido metacrílico.

Apropriados compuestos farmacéuticos para la administración por vía oral se pueden presentar en unidades separadas, tales como por ejemplo cápsulas, cápsulas-obleas, tabletas para chupar o tabletas, que en cada caso contienen una determinada cantidad del compuesto de acuerdo con la fórmula I; en forma de polvos o granulados; en forma de una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de una emulsión del tipo de aceite en agua o de agua en aceite. Estas composiciones se pueden formular, tal como ya se ha mencionado, de acuerdo con cualquier método farmacéutico apropiado, que abarque una etapa en la que se ponen en contacto la sustancia activa y el vehículo (que puede constar de uno o varios ingredientes adicionales). Por lo general, las composiciones se preparan mediante mezclamiento uniforme y homogéneo de la sustancia activa con un vehículo líquido y/o sólido finamente dividido, después de lo cual el producto, caso de que sea necesario, se conforma. Así, por ejemplo, se puede producir una tableta, prensando o conformando un polvo o granulado del compuesto, eventualmente junto con uno o varios ingredientes adicionales. Las tabletas prensadas se pueden producir mediante compresión a la forma de tabletas del compuesto en forma libremente fluyente, tal como por ejemplo la de un polvo o granulado, eventualmente mezclado con un agente aglutinante, un agente de deslizamiento, un diluyente inerte y/o uno (o varios) agentes tensioactivos y/o dispersantes en una máquina apropiada. Las tabletas conformadas se pueden producir por conformación del compuesto en forma de polvo, humedecido con un agente diluyente líquido inerte, en una máquina apropiada.

Las composiciones farmacéuticas, que son apropiadas para una administración por vía peroral (sublingual), comprenden tabletas para chupar, que contienen un compuesto de acuerdo con la fórmula I junto con una sustancia saborizante, usualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas, que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerol o sacarosa y goma arábiga.

Las composiciones farmacéuticas apropiadas para la administración por vía parenteral comprenden preferiblemente formulaciones acuosas estériles de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, que preferiblemente son isotónicas con la sangre del organismo receptor previsto. Estas formulaciones se administran preferiblemente por vía intravenosa, aún cuando la administración puede efectuarse también por vía subcutánea, intramuscular o intradérmica como una inyección. Estas formulaciones se pueden preparar preferiblemente mezclando el compuesto con agua y haciendo que la solución obtenida sea estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables conformes al invento contienen por lo general de 0,1 a 5% en peso del compuesto activo.

ES 2 278 077 T3

Apropiadas composiciones farmacéuticas para la administración por vía rectal se presentan preferiblemente como supositorios con dosis individuales. Éstos se pueden producir mezclando un compuesto de acuerdo con la fórmula I junto con uno o varios vehículos sólidos habituales, por ejemplo manteca de cacao, y llevando la mezcla resultante a su forma definitiva.

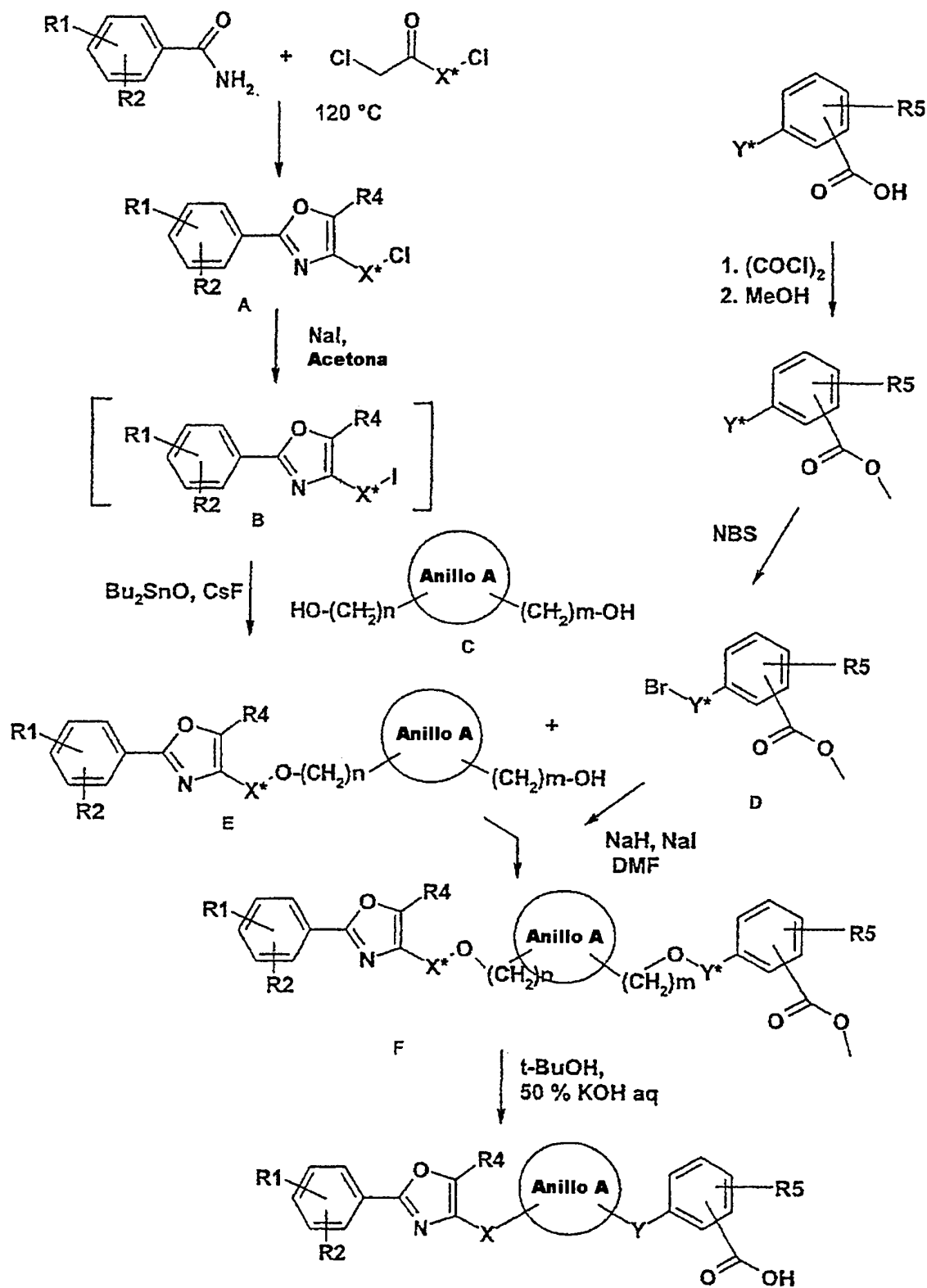
Las composiciones farmacéuticas apropiadas para la aplicación por vía tópica sobre la piel se presentan preferiblemente en forma de pomada, crema, loción, pasta, proyección, aerosol o aceite.

Como vehículos se pueden utilizar vaselina, lanolina, polietilen-glicoles, alcoholes o combinaciones de dos o varias de estas sustancias. La sustancia activa se presenta por lo general en una concentración de 0,1 a 15% en peso de la composición, por ejemplo de 0,5 a 2%.

También es posible una administración por vía transdérmica. Apropiadas composiciones farmacéuticas para aplicaciones transdérmicas se pueden presentar en forma de emplastos individuales, que son apropiados para un estrecho contacto con la epidermis del paciente durante largo tiempo. Tales emplastos contienen apropiadamente la sustancia activa en una solución acuosa eventualmente tamponada, disuelta y/o dispersada en un agente adhesivo, o dispersada en un polímero. Una apropiada concentración de la sustancia activa es la de aproximadamente 1% a 35%, de modo preferido de aproximadamente 3% a 15%. Como una posibilidad especial, la sustancia activa, tal como se describe por ejemplo en Pharmaceutical Research, 2(6); 318 (1986), se puede poner en libertad mediante transporte eléctrico o iontoforesis.

(Esquema pasa a página siguiente)

Es objeto del invento además un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I, caracterizado porque los compuestos de la fórmula I se obtienen procediendo de acuerdo con el siguiente esquema de reacciones:



Para ello, los compuestos de la fórmula general A, en los que R1, R2, R4 y X tienen los significados antes descritos, se hacen reaccionar con NaI en acetona mediando calentamiento a reflujo durante 12 a 24 horas para formar un compuesto de la fórmula general B.

5 El compuesto de la fórmula general B se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general C, en el que n y m pueden significar en cada caso 0-5, para formar un compuesto de la fórmula general E, en el que R1, R2, R4, m, n y X tienen los significados antes descritos. En este caso, a) el componente C se desprotona en el seno de un disolvente inerte, tal como dimetil-formamida o tetrahidrofurano, con hidruro de sodio a la temperatura ambiente y a continuación se hace reaccionar con el halogenuro a aproximadamente 70°C, o b) el componente C se calienta
10 primeramente con óxido de dibutil-estaño en el seno de tolueno durante varias horas en un aparato separador de agua, y luego, mediando adición de dimetil-formamida, fluoruro de cesio y del yoduro B, se hace reaccionar por agitación durante varias horas a la temperatura ambiente para formar el compuesto E.

15 El compuesto de la fórmula general E se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general D, en el que Y tiene el significado antes descrito, para formar un compuesto de la fórmula general F, en el que R1, R2, R4, R5, X e Y tienen los significados antes descritos. Para la unión de un enlace de éter, el compuesto E se desprotona por ejemplo en el seno de una mezcla de dimetil-formamida y tetrahidrofurano con una base fuerte, tal como hidruro de sodio, a la temperatura ambiente, y luego se alquila con un componente D, preferiblemente mediando adición de yoduro de sodio.

20 El compuesto de la fórmula general F se hace reaccionar para formar compuestos de la fórmula I, sometiendo a la función de éster, por ejemplo mediante calentamiento con hidróxido de sodio en el seno de un alcohol (etanol, terc. butanol), a una saponificación y poniendo en libertad el grupo de ácido carboxílico de la fórmula I por acidificación. Este grupo de ácido carboxílico se puede derivatizar de acuerdo con métodos usuales para formar el grupo de la
25 fórmula $-(C=O)-OR_3$ en el que R3 tiene el significado antes descrito. Los compuestos de la fórmula I se distinguen por favorables efectos sobre trastornos del metabolismo. Ellos influyen de un modo positivo sobre el metabolismo de las grasas y los azúcares, disminuyen en particular el nivel de triglicéridos y son apropiados para la prevención y el tratamiento de la diabetes del tipo II y la arteriosclerosis.

30 Los compuestos se pueden administrar a solas o en combinación con una o varias sustancias farmacológicamente activas adicionales, que tienen por ejemplo unos efectos favorables sobre trastornos del metabolismo y que se seleccionan, por ejemplo, entre agentes anti-diabéticos, anti-adiposidad, sustancias activas que disminuyen la presión sanguínea (hipotensoras) y sustancias activas para el tratamiento y/o la prevención de complicaciones que son provocadas por una diabetes y que están asociados con una diabetes. Como sustancias farmacológicamente activas adicionales se
35 adecuan en particular:

Todos los agentes anti-diabéticos, que se mencionan en la obra Rote Liste 2001, capítulo 12. Ellos se pueden combinar con los compuestos de la fórmula I conformes al invento en particular para mejorar sinérgicamente el efecto. La administración de la combinación de sustancias activas se puede efectuar por administración separada de las sustancias
40 activas a los pacientes o en forma de formulaciones combinadas, en las que varias sustancias activas se presentan en una misma formulación farmacéutica. La mayor parte de las sustancias activas seguidamente reseñadas se divulgan en el USP Dictionary of USAN and International Drug Names [Diccionario USP de USAN y nombres internacionales de fármacos], Farmacopea de los EE.UU., Rockville 2001.

45 Los agentes anti-diabéticos comprenden insulina y derivados de insulina, tales como p. ej. Lantus® (véase www.lantus.com) o HMR 1964, insulinas de acción rápida (véase el documento de patente de los EE.UU. US 6.221.633), derivados de GLP-1 tales como p. ej. los que se habían divulgado en el documento de solicitud de patente internacional WO 98/08871 de Novo Nordisk A/S, así como sustancias activas hipoglucémicas con actividad por vía oral.

50 Las sustancias activas hipoglucémicas con actividad por vía oral comprenden preferiblemente sulfonil-ureas, biguanidas, meglitinida, oxadiazolidinadionas, tiazolidinadionas, agentes inhibidores de glucosidasa, agentes antagonistas de glucagón, agentes agonistas de GLP-1, agentes para abrir canales de potasio, tales como p. ej. los que se divulgaron en los documentos de solicitudes de patente internacionales WO 97/26265 y WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S, agentes sensibilizadores para la insulina, agentes inhibidores de enzimas hepáticas, que participan
55 en la estimulación de la gluconeogénesis y/o la glicogenólisis, agentes moduladores de la ingestión de glucosa, compuestos que modifican el metabolismo de las sustancias grasas, tales como sustancias activas anti-hiperlipidémicas y sustancias activas anti-lipidémicas, compuestos que disminuyen la ingestión de alimentos, agentes agonistas de PPAR y PXR, y sustancias activas que actúan sobre el canal de potasio de las células beta, que depende de
60 ATP.

En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente inhibidor de HMGCoA-reductasa, tal como simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina.

65 En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente inhibidor de la resorción de colesterol, tal como p. ej. ezetimibe, tiqueside, pamaqueside.

En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente agonista de PPAR gamma, tal como p. ej. rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501, GI 262570.

5 En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente agonista de PPAR alfa, tal como p. ej. GW 9578, GW 7647.

10 En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente agonista mixto de PPAR alfa/gamma tal como p. ej. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, o como se describe en los documentos PCT/US 11833, PCT/US 11490, y en el de solicitud de patente alemana DE 10142734.4.

En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un fibrato, tal como p. ej. fenofibrato, clofibrato, bezafibrato.

15 En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente inhibidor de MTP, tal como p. ej. implitapida, BMS-201038, R-103757.

20 En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente inhibidor de la resorción de ácidos biliares (véanse p. ej. los documentos de patentes de los EE.UU. US 6.245.744 ó US 6.221.897), tal como p. ej. HMR 1741.

En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente inhibidor de CETP, tal como p. ej. JTT-705.

25 En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente polimérico adsorbente de ácidos biliares, tal como p. ej. colestiramina, colesevelam.

30 En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente inductor de receptores de LDL (véase el documento US 6.342.512), tal como p. ej. HMR1171, HMR1586.

En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente inhibidor de ACAT, tal como p. ej. avasimibe.

35 En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente anti-oxidante tal como p. ej. OPC-14117.

40 En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente inhibidor de lipasas de lipoproteínas, tal como p. ej. NO-1886.

En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente inhibidor de ATP-citrato-liasa, tal como p. ej. SB-204990.

45 En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente inhibidor de la sintetasa de escualeno, tal como p. ej. BMS-188494.

En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente antagonista de lipoproteína(a), tal como p. ej. CI-1027 o ácido nicotínico.

50 En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente inhibidor de lipasa, tal como p. ej. orlistato.

55 En el caso de una forma de realización del invento, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con insulina.

En el caso de una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una sulfonil-urea, tal como p. ej. tolbutamida, glibenclamida, glipizida o glimepirida.

60 En el caso de una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una biguanida, tal como p. ej. metformina.

En el caso de nuevamente una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una meglitinida, tal como p. ej. repaglinida.

65 En el caso de una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una tiazolidinadiona, tal como p. ej. troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, o con los compuestos divulgados en el documento WO 97/41097 de la entidad Dr. Reddy's Research Foundation, en particular la 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetoxi)fenil]metil]-2,4-tiazolidinadiona.

En el caso de una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agente inhibidor de α -glucosidasa, tal como p. ej. miglitol o acarbosa.

En el caso de una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una sustancia activa, que actúa sobre el canal de potasio de las células beta dependiente de ATP, tal como p. ej. tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida o repaglinida.

En el caso de una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con más de uno de los compuestos precedentemente mencionados, p. ej. en combinación con una sulfonil-urea y metformina, una sulfonil-urea y acarbosa, repaglinida y metformina, insulina y una sulfonil-urea, insulina y metformina, insulina y troglitazona, insulina y lovastatina, etc..

En el caso de otra forma de realización adicional, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con agentes moduladores de CART (véase "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" ["Un transcrito regulado por cocaína y anfetaminas influye sobre el metabolismo de energía, la ansiedad y el vaciado gástrico en ratones"], Asakawa, A. y colaboradores, M.: Hormone and Metabolic Research [Investigación hormonal y metabólica], (2001), 33(9), 554-558), agentes antagonistas de NPY, p. ej. {4-[(4-amino-quinazolin-2-ilamino)-metil]-ciclohexilmetil}-amida de ácido naftaleno-1-sulfónico; hidrocloreuro (CGP 71683A)), agentes agonistas de MC4 (p. ej. [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]amida de ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico; (documento WO 01/91752)), agentes antagonistas de orexina (p. ej. 1-(2-metil-benzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-il-urea; hidrocloreuro (SB-334867-A)), agentes agonistas de H3 (sal con ácido oxálico de (3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-propan-1-ona (documento WO 00/63208)); agentes agonistas de TNF, agentes antagonistas de CRF (p. ej. [2-metil-9-(2,4,6-trimetil-fenil)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-il]-dipropil-amina (documento WO 00/66585)), agentes antagonistas de CRF BP (p. ej. urocortina), agentes agonistas de urocortina, agentes agonistas de $\beta 3$ (p. ej. 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetil-fenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)-etilamino]-etanol; hidrocloreuro (documento WO 01/83451)), agentes agonistas de MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon = hormona estimuladora de melanocitos), agentes agonistas de CCK-A (p. ej. sal con ácido trifluoroacético del ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxi-fenil)-5-(2-ciclohexil-etil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetil-indol-1-il}-acético (documento WO 99/15525)); agentes inhibidores de la ingestión renovada de serotonina (p. ej. dexfenfluramina), compuestos serotoninérgicos y noradrenérgicos mixtos (p. ej. el documento WO 00/71549), agentes agonistas de 5HT, p. ej. la sal con ácido oxálico de 1-(3-etil-benzofuran-7-il)-piperazina (documento WO 01/09111), agentes agonistas de bombesina, agentes agonistas de galanina, una hormona del crecimiento (p. ej. una hormona del crecimiento humana), compuestos que liberan hormonas del crecimiento (éster terc.-butilico de ácido 6-benciloxi-1-(2-diisopropilamino-etilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (documento WO 01/85695)), moduladores de las proteínas 2 ó 3 que desacoplan a agentes agonistas de TRH (véase p. ej. el documento de patente europea EP 0.462.884), agentes agonistas de leptina (véase p. ej. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonist as a potential approach to the treatment of obesity [Agentes agonistas de leptina como un enfoque potencial para el tratamiento de la obesidad]. Drugs of the Future [Fármacos del futuro] (2001), 26(9), 873-881), agentes agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), agentes inhibidores de lipasas y amilasas (véase p. ej. el documento WO 00/40569), agentes moduladores de los PPAR (véase p. ej. el documento WO 00/78312), agentes moduladores de los RXR o agentes agonistas de TR- β .

En el caso de una forma de realización del invento, se describe la sustancia activa adicional leptina; véase p. ej. "Perspectives in the therapeutic use of leptin" [Perspectivas en el uso terapéutico de leptina], Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier, Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

En el caso de una forma de realización se describe la sustancia activa adicional dexanfetamina o anfetamina.

En el caso de una forma de realización se describe la sustancia activa adicional fenfluramina o dexfenfluramina.

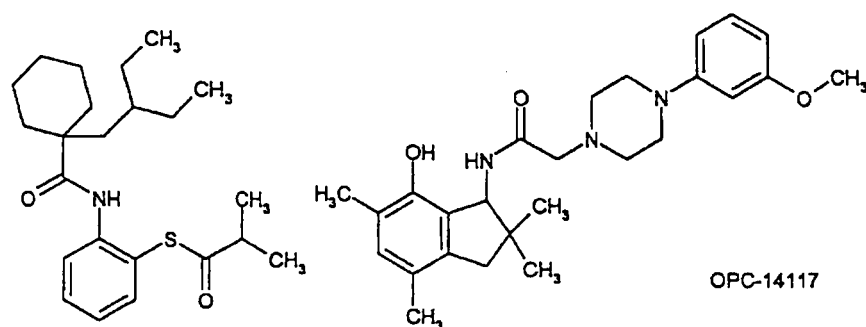
En todavía otra forma de realización se describe la sustancia activa adicional sibutramina.

En el caso de una forma de realización se describe la sustancia activa adicional orlistato.

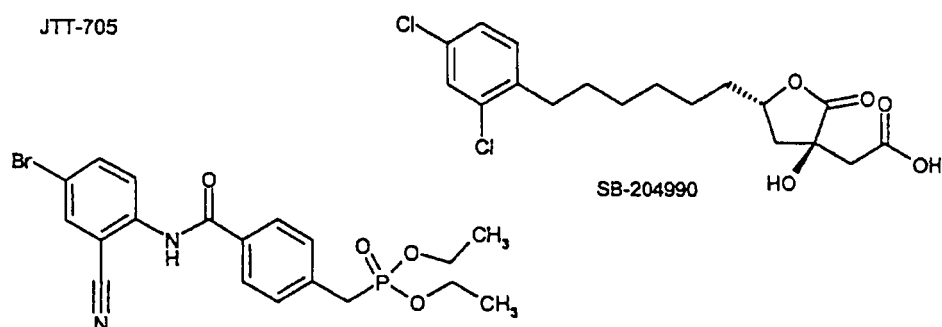
En el caso de una forma de realización se describe la sustancia activa adicional mazindol o fentermina.

En el caso de una forma de realización los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con sustancias inertes (de lastre), preferiblemente sustancias inertes insolubles (véase p. ej. Carob/Caromax® (Zunft H J; y colaboradores, Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia [Preparación de pulpa de caroba para el tratamiento de la hipercolesterolemia] ADVANCES IN THERAPY (2001 Septiembre-Octubre), 18(5), 230-6). El Caromax es un producto que contiene caroba de la entidad Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main)). La combinación con Caromax® puede efectuarse en una formulación, o por administración por separado de compuestos de la fórmula I y de Caromax®. El Caromax® se puede administrar en tal caso también en forma de alimentos, tal como p. ej. en artículos de panadería o barritas de Müsli.

Se entiende que cualquier combinación apropiada de los compuestos conformes al invento con uno o varios de los compuestos precedentemente mencionados y facultativamente con una o varias otras sustancias activas farmacológicamente cae dentro del ámbito de protección del presente invento.

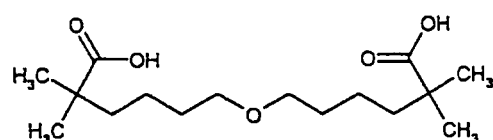
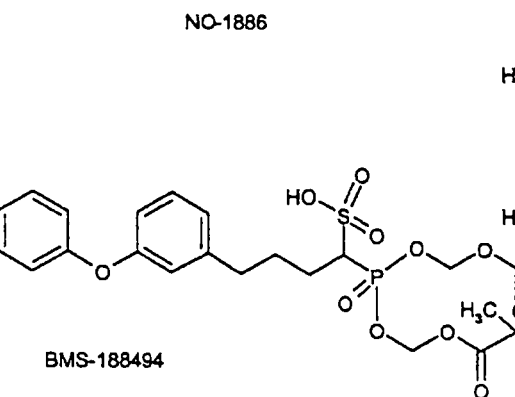


JTT-705

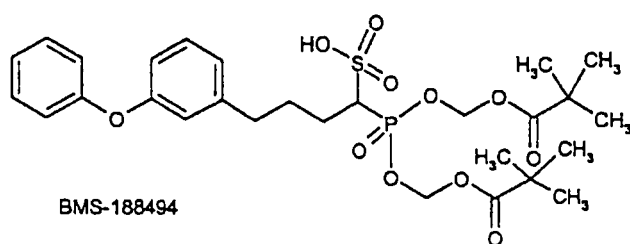


SB-204990

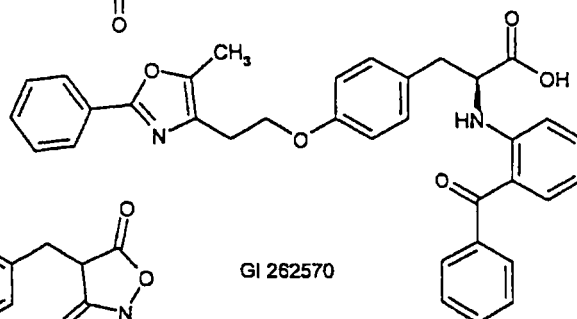
NO-1886



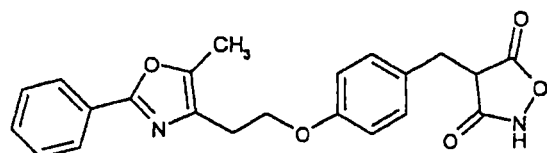
CI-1027



BMS-188494



GI 262570



JTT-501

Este invento se refiere además a la utilización de compuestos de la fórmula I y sus composiciones farmacéuticas como agentes fijadores de receptores de ligandos de PPAR. Los agentes fijadores de receptores de ligandos de PPAR son adecuados como agentes agonistas o antagonistas del receptor PPAR.

Los receptores activados por agentes proliferadores de peroxisomas (PPAR, de Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren) se pueden subdividir en los tres subtipos PPAR α , PPAR δ y PPAR γ . Éstos son codificados por diferentes genes (Motojima, Cell Structure and Function, 18:267-277, 1993). Además de ello, hay dos isótopos de PPAR γ , a saber PPAR γ_1 y γ_2 . Estas dos proteínas se diferencian en 30 aminoácidos situados en el extremo terminal de NH₂ y son el resultado de un empleo alternativo de promotores y de un empalme diferencial de ARNm (ácido ribonucleico mensajero) (Vidal-Puig, Jiménez, Linan, Lowell, Hamann, Hu, Spiegelman, Flier, Moller, J. Clin. Invest., 97:2553-2561, 1996).

En el caso de procesos biológicos modulados por los PPAR se trata de los procesos que son modulados por receptores o combinaciones de receptores, que responden a los ligandos de receptores de PPAR que se describen en esta patente. Estos procesos comprenden por ejemplo el transporte de lípidos plasmáticos y el catabolismo de ácidos grasos, la regulación de la sensibilidad a insulina y de niveles de azúcares en sangre, que participan en hipoglucemia/hiperinsulinismo (que son condicionados p. ej. por trastornos funcionales de las células beta del páncreas, tumores que segregan insulina y/o hipoglucemia autoinmunitaria como consecuencia de auto-anticuerpos contra insulina, el receptor de insulina, o auto-anticuerpos que tienen un efecto estimulante sobre células beta del páncreas), diferenciación de macrófagos, que conduce a la formación de placas ateroscleróticas, a reacciones inflamatorias, carcinogénesis, hiperplasia o diferenciación de adipocitos.

La adiposidad es una acumulación excesiva de tejido graso. Ciertos trabajos recientes en este sector han mostrado que el PPAR γ desempeña un cometido central en la expresión de genes y en la diferenciación de adipocitos. Un tejido graso excesivo está asociado con el desarrollo de enfermedades graves, tales como por ejemplo la diabetes mellitus que no exige obligatoriamente insulina (NIDDM), hipertensión, enfermedades de las arterias coronarias, hiperlipidemia, adiposidad y determinados cuadros morbosos malignos.

Los adipocitos pueden repercutir también sobre la homeostasis de glucosa mediante la formación del factor de necrosis de tumores α (TNF α) y otras moléculas. La diabetes mellitus que no exige obligatoriamente insulina (NIDDM) o diabetes del tipo II, es la forma más frecuente de la diabetes. De esta forma de enfermedad padecen aproximadamente 90-95% de los pacientes de hiperglucemia. En el caso de la NIDDM se presentan aparentemente una reducción de la masa de las células beta del páncreas, varios trastornos diferentes de la secreción de insulina, o una sensibilidad reducida a insulina del tejido. Los síntomas de esta forma de diabetes comprenden cansancio, frecuente liberación de agua, sed, visión difuminada, infecciones frecuentes y curación lenta de heridas, lesiones nerviosas diabéticas y enfermedades renales diabéticas. Una resistencia frente a los efectos metabólicos de la insulina es una de las características principales de la diabetes que no exige obligatoriamente insulina (NIDDM). La resistencia a insulina está caracterizada por una recepción y una reacción perjudicadas de la glucosa en órganos diana que son sensibles a insulina, tales como por ejemplo adipocitos y músculos del esqueleto así como por una inhibición perjudicada de la gluconeogénesis hepática. El defecto funcional de insulina y la represión ausente de la gluconeogénesis hepática por insulina conducen a una hiperglucemia en el estado en ayunas. Las células beta del páncreas compensan la resistencia a insulina, al segregar de modo acrecentado insulina. Sin embargo, las células beta no pueden mantener esta alta formación de insulina, por lo que disminuye la secreción de insulina inducida por glucosa y se llega a un empeoramiento de la homeostasis de glucosa y finalmente al desarrollo de una diabetes manifiesta.

La hiperinsulinemia está asimismo en conexión con una resistencia a insulina, una hipertrigliceridemia y concentraciones aumentadas en plasma de lipoproteínas de baja densidad (LDL). La conexión de la resistencia a insulina y de la hiperinsulinemia con estos trastornos del metabolismo se denominó "síndrome X" y se asocia intensamente con un riesgo aumentado de hipertensión y enfermedades de las arterias coronarias.

La metformina es conocida por los expertos en la especialidad para el tratamiento de la diabetes en seres humanos (documento de patente de los EE.UU. N° 3.174.901). La metformina produce primariamente una formación reducida de glucosa en el hígado. La Troglitazona[®] actúa, tal como es sabido, primariamente sobre el mejoramiento de la capacidad de los músculos del esqueleto para reaccionar frente a la insulina y recibir glucosa. Es conocido que una terapia combinada con metformina y troglitazona se puede emplear para el tratamiento de trastornos que van acompañados por una diabetes (DDT 3:79-88, 1998).

Se observó que los agentes activadores de PPAR γ , en particular la Troglitazona[®] en el caso de liposarcomas (tumores con grasas) transforman un tejido canceroso en células normales (PNAS 96:3951-3956, 1999). Además, se suponía que los agentes activadores de PPAR γ podrían ser útiles para el tratamiento de cánceres de mama y de intestinos (PNAS 95:8806-8811, 1998, Nature Medicine 4:1046-1052, 1998).

Además de ello se emplearon agentes activadores de PPAR γ , tales como por ejemplo Troglitazona[®], se emplearon también para el tratamiento del síndrome ovarial policístico (PCO). Este síndrome, que aparece en mujeres, está caracterizado por una anovulación crónica y un hiperandrogenismo. En el caso de mujeres con este síndrome, se presentan frecuentemente también una resistencia a insulina y un riesgo aumentado de desarrollar una diabetes mellitus que no exige obligatoriamente insulina (Dunaif, Scott, Finegood, Quintana, Whitcomb, J. Clin. Endocrinol. Metab., 81:3299, 1996).

Además, se descubrió hace poco tiempo que los agentes activadores de PPAR γ aumentan la formación de progesterona e inhiben la génesis de esteroides en cultivos celulares con granulosa, y por lo tanto pueden ser apropiados

para el tratamiento del climaterio (patente de los EE.UU. Nº 5.814.647 de Urban y colaboradores, 29 de Septiembre de 1998; B. Lorke y colaboradores, *Journal of Endocrinology*, 159, 429-39, 1998). El climaterio es definido como el síndrome de las alteraciones endocrinas, somáticas y psicológicas que aparecen al final de la fase capaz de procreación de las mujeres.

Los peroxisomas son orgánulos celulares, que participan en el control del potencial redox y del estrés oxidativo de células, al metabolizar a un gran número de sustancias, tales como por ejemplo peróxido de hidrógeno. Existe una serie de trastornos que están asociados con el estrés oxidativo. Así, por ejemplo, las reacciones inflamatorias van acompañadas de lesiones de tejidos, la patogénesis de enfisemas, lesiones de órganos asociadas con isquemia (choque), lesiones cardíacas inducidas por doxorubicina, toxicidad hepática inducida por medicamentos, aterosclerosis y lesiones pulmonares debidas a hiperoxia en cada caso con la formación de especies oxigenadas reactivas y con una alteración de la capacidad reductora de las células. Por lo tanto, se sopesa que los agentes activadores de PPAR α regulan, entre otros fenómenos, el potencial redox y el estrés oxidativo en células y podrían ser útiles para el tratamiento de estos trastornos (Poynter y colaboradores, *J. Biol. Chem.* 273, 32833-41, 1998).

Se descubrió también que los agentes agonistas del PPAR α inhiben la transcripción mediada por NF κ B y con ello modulan diferentes reacciones inflamatorias, tales como por ejemplo la trayectoria enzimática de la sintasa de óxidos de nitrógeno (NOS) inducible y la ciclooxigenasa-2 (COX-2) (Pineda-Torra, I. y colaboradores, 1999, *Curr. Opin. in Lipidology*, 10, 151-9), y por lo tanto se pueden emplear para intervenciones terapéuticas en el caso de un gran número de enfermedades inflamatorias y otros estados patológicos (Colville-Nash y colaboradores, *Journal of Immunology*, 161, 978-84, 1998; Staels y colaboradores, *Nature*, 393, 790-3, 1998).

Los agentes proliferadores de peroxisomas activan a los PPAR, que a su vez actúan como factores de transcripción y provocan la diferenciación, el crecimiento celular y la proliferación de peroxisomas. Se supone también que los agentes activadores de PPAR desempeñan un cierto cometido en los casos de hiperplasia y carcinogénesis, y modifican las capacidades enzimáticas de células de animales, tales como por ejemplo células de roedores, pero estos agentes activadores de PPAR parecen tener solamente repercusiones negativas mínimas sobre células humanas (Green, *Biochem. Pharm.* 43(3): 393, 1992). La activación de los PPAR conduce a un rápido aumento de la transpeptidasa y la catalasa de gamma-glutamilo. El PPAR α es activado por una serie de ácidos grasos de longitud intermedia y ácidos grasos de cadena larga, y participa en la estimulación de la β -oxidación de ácidos grasos en tejidos tales como hígado, corazón, músculos del esqueleto y tejido graso pardo (Isseman y Grene, *ibid.*; Beck y colaboradores, *Proc. R. Soc. Lond.* 247:83-87, 1992; Gottlicher y colaboradores, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:4653-4657, 1992). Los agentes activadores farmacológicos de PPAR α , tales como por ejemplo fenofibrato, clofibrato, gemfibrozil y bezafibrato, participan asimismo en la considerable reducción de triglicéridos en plasma así como en una moderada reducción de colesterol de LDL, y son empleados en particular para el tratamiento de hipertrigliceridemia, hiperlipidemia y adiposidad. El PPAR α , tal como es sabido, participa también en trastornos inflamatorios (Schoonjans, K., *Current Opinion in Lipidology*, 8, 159-66, 1997).

El receptor nuclear humano PPAR δ fue clonado también a partir de una biblioteca de ANDc de células de osteosarcomas humanos y se describe totalmente en la cita de A. Schmidt y colaboradores, *Molecular Endocrinology*, 6:1634-1641 (1992). El contenido de estas manifestaciones es recogido como referencia en este documento de patente. Se ha de hacer mención al hecho de que el PPAR δ es designado en la bibliografía también como PPAR β y como NUC1, refiriéndose cada uno de estos nombres al mismo receptor. Así, el receptor es denominado como NUC1 en la cita de A. Schmidt y colaboradores, *Molecular Endocrinology*, 6:1634-1641, 1992. El PPAR δ se detecta en tejidos tanto embrionarios como también adultos. Se informó de que este receptor participa en la regulación de la expresión de algunos genes específicos para grasas y desempeña un cometido en el proceso de la adipogénesis (Amri, E y colaboradores, *J. Biol. Chem.* 270, 2367-71, 1995). Se sabe que las enfermedades ateroscleróticas son provocadas por una serie de factores tales como por ejemplo hipertensión, diabetes, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y niveles altos de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Además de la reducción de los riesgos debidos a efectos sobre la concentración de los lípidos plasmáticos y otros factores de riesgo, los agentes agonistas de PPAR α tienen efectos ateroprotectores directos (Frick M.H. y colaboradores, 1997, *Circulation* 96:2137-2143, de Faire y colaboradores, 1997, *Cardiovasc. Drugs Ther.* 11º suplemento 1:257-63).

Hace poco tiempo se comprobó que los agentes agonistas de PPAR δ son útiles para aumentar los niveles de HDL y por lo tanto son apropiados para el tratamiento de enfermedades ateroscleróticas (Leibowitz y colaboradores, WO/9728149). Las enfermedades ateroscleróticas comprenden enfermedades vasculares, una enfermedad cardíaca coronaria, enfermedades cerebrovasculares y enfermedades de los vasos periféricos. Una enfermedad cardíaca coronaria abarca la muerte debida a esta enfermedad cardíaca coronaria, un infarto de miocardio y una revascularización coronaria. Las enfermedades cerebrovasculares comprenden infartos isquémicos o hemorrágicos y ataques isquémicos transitorios.

Los subtipos de PPAR γ participan en la activación de la diferenciación de los adipocitos y no desempeñan ningún cometido en la estimulación de la proliferación de los peroxisomas en el hígado. La activación del PPAR γ participa en la diferenciación de adipocitos mediante la activación de la expresión de genes específicos para adipocitos (Lehmann, Moore, Smith-Oliver, Wilkison, Willson, Kliewer, *J. Biol. Chem.*, 270:12953-12956, 1995). Las secuencias de ADN de los subtipos de PPAR γ se describen en la cita de Elbrecht y colaboradores, *BBRC* 224; 431-437 (1996). Aún cuando los agentes proliferadores de peroxisomas, inclusive fibratos y ácidos grasos, activan la actividad de transcripción de los PPAR's, solamente se identificaron derivados de prostaglandina J₂, tales como el metabolito de ácido araquidónico

15-desoxi-delta^{12,14}-prostaglandina J₂ (15d-PGJ₂) como ligandos naturales, que son específicos para el subtipo de PPAR γ , que también se fija a tiazolidinadionas. Esta prostaglandina activa a la adipogénesis dependiente del PPAR γ , pero activa al PPAR α solamente en altas concentraciones (Formann, Tontonoz, Chen, Brun, Spiegelman, Evans, Cell, 83:803-812, 1995; Kliewer, Lenhard, Wilson, Patel, Morris, Lehmann, Cell, 83:813-819, 1995). Esto es una indicación

De ello se deduce que los compuestos, que activan al PPAR α , o tanto al PPAR α como también al PPAR γ , deberían ser medicamentos hipertriglicéridémicos muy eficaces, que se puedan emplear para el tratamiento de una dislipidemia asociada con aterosclerosis, de una diabetes mellitus que no exige obligatoriamente insulina, del síndrome X (Staels, B. y colaboradores, Curr. Pharm. Des., 3(1), 1-4 (1997)) y de una hiperlipidemia combinada familiar (FCH). El síndrome X es el síndrome que se caracteriza por una primera fase resistente a insulina, que produce hiperinsulinemia, dislipidemia y una tolerancia perjudicada a la glucosa, y puede progresar hasta llegar a una diabetes mellitus que no exige obligatoriamente insulina (diabetes del tipo II), que está caracterizada por hiperglucemia. La FCH está caracterizada por hipercolesterolemia e hipertriglicéridemia en el mismo paciente y en la misma familia.

El presente invento se refiere a compuestos de la fórmula I, que son apropiados para la modulación de receptores de PPAR, así como para una serie de otras aplicaciones farmacéuticas vinculadas con ellos.

Los compuestos de la fórmula I son adecuados por ejemplo para el tratamiento de dislipidemia, resistencia a insulina, diabetes del tipo I y del tipo II, trastornos de la tolerancia a glucosa, síndrome X, obesidad, trastornos de las comidas, trombosis, inflamaciones, cardiomiopatía, así como para la protección de las células beta y la protección frente a la oxidación de ácidos grasos (véase p. ej. Jean-Charles Fruchart, Bart Staels y Patrick Duriez: PPARs, Metabolic Disease and Atherosclerosis [Enfermedad metabólica y aterosclerosis], Pharmacological Research [Investigación farmacológica], volumen 44, N° 5, 2001; Sander Kersten, Beatrice Desvergne & Walter Wahli: Roles of PPARs in health and disease [Cometidos de los PPAR's en la salud y la enfermedad], NATURE, VOLUMEN 405, 25 de Mayo de 2000; Ines Pineda Torra, Giulia Chinetti, Caroline Duval, Jean-Charles Fruchart and Bart Staels: Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice [Receptores activados por agentes proliferadores de peroxisomas; desde el control de la transcripción hasta la práctica clínica], Curr Opin Lipidol 12: 2001, 245-254).

La actividad de los compuestos se ensayó de la siguiente manera:

Para el análisis de la intensidad de acción de las sustancias, que se fijan al PPAR α humano y lo activan de una manera agonista, se usa un linaje celular HEK transfectado establemente (HEK = human embryo kidney = riñón de embrión humano) que se designa aquí como "linaje de células reporteras de PPAR α ".

La actividad de los agentes agonistas de PPAR α se determina en un ensayo durante 3 días, que se describe seguidamente:

El linaje de células reporteras de PPAR α se cultiva hasta una confluencia del 80% en un medio DMEM (#41965-039, Life Technologies), que es provisto de las siguientes adiciones: 10% de cs-FKS (suero de ternero fetal, #SH-30068.03, Hyclone), antibióticos (0,5 mg/ml de zeozin [#R250-01, Invitrogen], 0,5 mg/ml de G418 [#10131-019, Life Technologies], una solución al 1% de penicilina y estreptomycin [#15140-031, Life Technologies]) y 2 mM de L-glutamina (#25030-032, Life Technologies). La cultivación se efectúa en clásicos frascos de cultivo celular (#33111, Becton Dickinson) en un armario de incubación de cultivos celulares a 37°C y con 5% de CO₂. Las células confluyentes en un 80% se lavan una vez con 30 ml de PBS (#14190-094, Life Technologies), se tratan a 37°C durante 2 min con 2 ml de una solución de tripsina (#25300-054, Life Technologies), se recogen en 5 ml del medio antes descrito y se recuentan en un aparato para recontar células. Después de la dilución hasta 500.000 células/ml, se siembran en cada caso 100.000 células por pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos con un fondo de material plástico transparente (#3610, Corning Costar). Las placas se incuban durante 24 h en un armario de incubación de cultivos celulares a 37°C y con 5% de CO₂.

Los agentes agonistas de PPAR α , que se han de ensayar, se disuelven en una concentración de 10 mM en DMSO. Esta solución original se diluye en un medio DMEM exento de Rojo de fenol (#21063-029, Life Technologies), que se había mezclado con 5% de cs-FKS (sH-30068.03, Hyclone), 2 mM de L-glutamina (#25030-032, Life Technologies) y los antibióticos que ya se han descrito en el párrafo referido a "siembra de las células" (Zeozina, GA418, penicilina y estreptomycin).

Usualmente se ensayan sustancias de ensayo en 11 diferentes concentraciones (10 μ M; 3,3 μ M; 1 μ M; 0,33 μ M; 0,1 μ M; 0,033 μ M; 0,01 μ M; 0,0033 μ M; 0,001 μ M; 0,00033 μ M; y 0,0001 μ M). Los compuestos más potentes se ensayan en unos intervalos de concentraciones desde 1 μ M hasta 10 pM o desde 100 nM hasta 1 pM. El medio del linaje de células reporteras de PPAR α sembrado en el día 1 se retira totalmente por aspiración de cada pocillo y las sustancias de ensayo diluidas en el medio se añaden inmediatamente a las células. La dilución y la adición de las sustancias se puede efectuar con un autómata robot (Beckman Biomek 2000). El volumen final de las sustancias de ensayo diluidas en el medio es de 100 μ l por pocillo de una placa de 96 pocillos. La concentración de DMSO en el ensayo está siempre por debajo de 0,1% de v/v, con el fin de evitar los efectos tóxicos para las células que presenta el disolvente.

ES 2 278 077 T3

Cada placa se cubre con un agente agonista de PPARalfa patrón, que también se diluye en 11 diferentes concentraciones a fin de detectar la capacidad funcional del ensayo en cada placa individual. Las placas de ensayo se incuban durante 24 h en un armario de incubación a 37°C y con 5% de CO₂.

Las células reporteras de PPARaalfa, tratadas con las sustancias de ensayo, se sacan del armario de incubación y se congelan durante 1 h a -20°C, con el fin de mejorar la lisis celular. Después de la descongelación de las placas, que se efectúa durante por lo menos 30 min a la temperatura ambiente, se añaden por pipeteo a cada pocillo 50 µl del tampón 1 (Luc-Screen kit #LS1000, PE Biosystems Tropix) y las placas, a continuación de ello, se transfieren a un aparato para la medición de luminiscencia como unidad de pipeteo (Luminoscan Ascent, LabSystems). La reacción con luciferasa se inicia en el aparato de medición mediante adición por pipeteo cada vez de 50 µl del tampón 2 (Luc-Screen kit #LS1000, PE Biosystems Tropix) a cada pocillo de la placa de 96 pocillos. La adición del tampón en cada pocillo individual se efectúa a intervalos de tiempo definidos e iguales, de acuerdo con los datos del fabricante del aparato (LabSystems). Todas las muestras se miden exactamente a los 16 min. después de la adición del tampón 2. El tiempo de medición es de 10 s (segundos) por muestra.

Los datos brutos del aparato de medición de la luminiscencia se transfieren a un archivo de Microsoft Excel-File. Las curvas de dosis y efecto, así como los valores de EC₅₀ [concentración eficaz del 50%] se calculan con el programa XL.Fit de acuerdo con los datos preestablecidos por el fabricante (IDBS).

Los resultados para la actividad de los compuestos de la fórmula I conformes al invento se indican en la siguiente Tabla I:

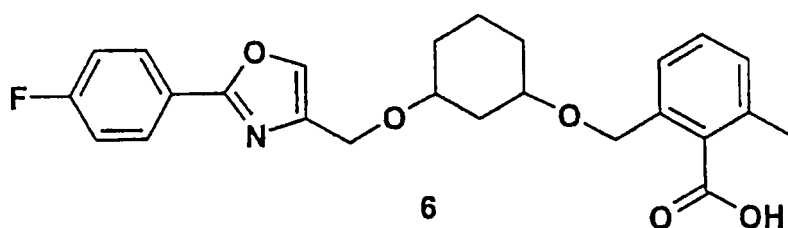
TABLA I

Ejemplo N1	EC50 de PPARalfa [nM]
I	1
II	0,3
IV	0,3
VII	4
X	0,5
XIX	16
XXIV	0,9
XXV	13
XXVIII	14
XXIX	32
XXXII	0,97
XXXIV	0,82
XXXVI	0,62
XXXVIII	0,57
XLI	0,6
XLII	0,58
XLIV	0,93
XLV	10
XLVI	0,56
XLVII	1,1

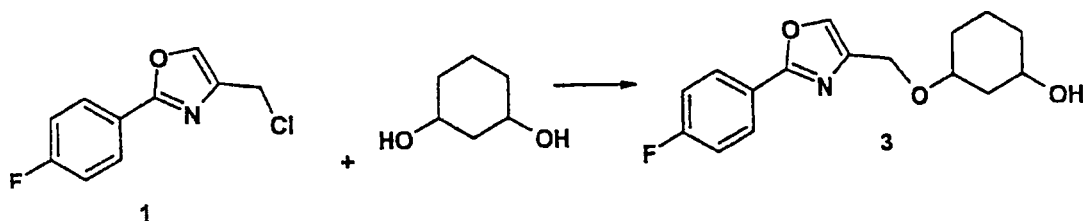
A partir de la Tabla I puede observarse que los compuestos de la fórmula I, conformes al invento, activan al receptor PPAR α y con ello producen en el organismo una disminución del nivel de triglicéridos, de una manera análoga a como lo hacen los fibratos utilizados a escala clínica (véase p. ej. J.-Ch. Fruchard y colaboradores, PPAR'S, Metabolic Disease and Atherosclerosis [PPAR'S, enfermedad metabólica y aterosclerosis]. Pharmacological Research, volumen 44, N° 5, 2001; S. Kersten y colaboradores; cometidos de los PPAR's en salud y enfermedad, NATURE, VOLUMEN 405, 25 de Mayo de 2000; I. Pineda y colaboradores: Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice [Receptores activados por agentes proliferadores de peroxisomas, desde el control de la transcripción hasta la práctica clínica], Curr. Opin. Lipidol 12: 2001, 245-254).

Los Ejemplos seguidamente descritos sirven para explicar el invento, pero sin limitar a éste. Los puntos de fusión y de descomposición (Fp. = p.f.) medidos no fueron corregidos y dependen en términos generales de la velocidad de calentamiento.

Ejemplo I

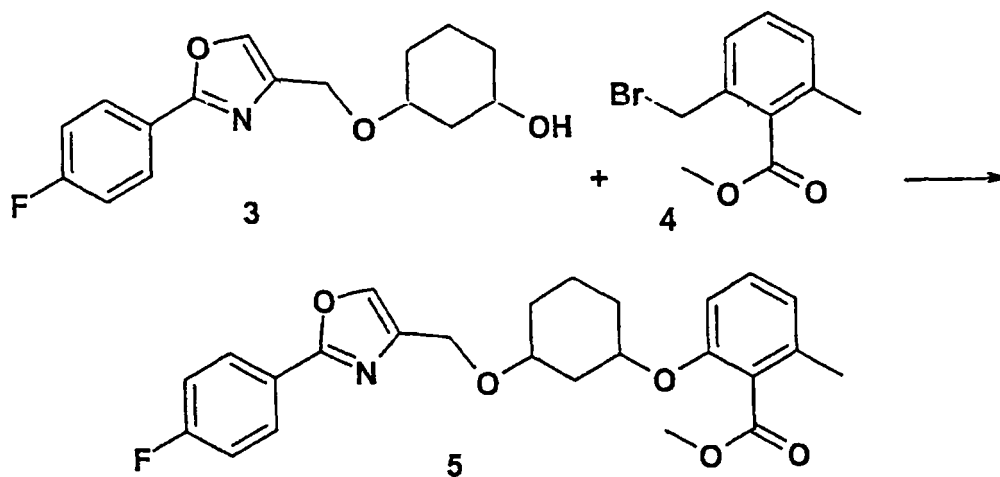


3-[2-(4-Fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexanol 3



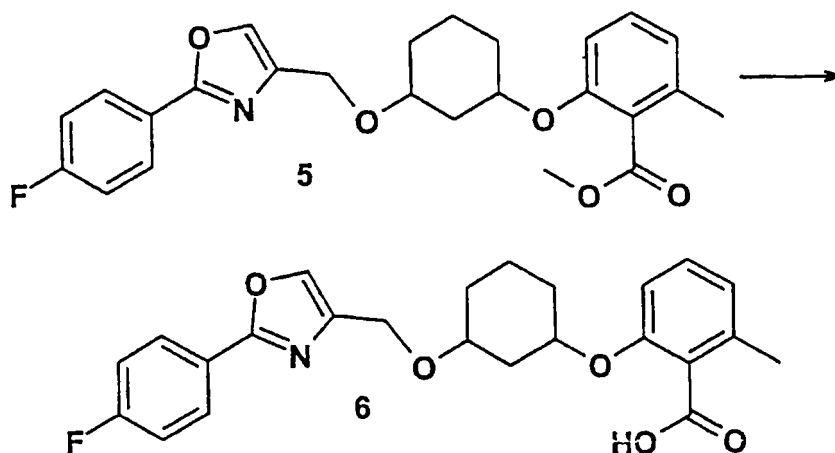
En una mezcla de 50 ml de dimetil-formamida y 50 ml de tetrahydrofurano se añaden mediando enfriamiento por hielo en primer lugar 2,25 g de una suspensión al 80 por ciento de hidruro de sodio y luego 5,8 g de 1,3-ciclohexanodiol. Se agita posteriormente durante 3 horas a aproximadamente 25°C. Luego se añaden a ello 10,5 g de 4-clorometil-2-(4-fluoro-fenil)-oxazol (1), se calienta a 70°C y se controla mediante cromatografía de capa fina. Después de haberse terminado la reacción, se vierte sobre una mezcla de hielo y agua y se extrae con acetato de etilo. Después de haberla separado, la fase orgánica se seca, se concentra por evaporación y el residuo se purifica por cromatografía de resolución rápida en presencia de gel de sílice (con una mezcla de acetato de etilo y n-heptano = 1:1). Se obtiene el alcohol 3 como un aceite. C₁₆H₁₈FNO₃ (291,33) MS(ESI): 292 (M + H⁺).

Éster metílico de ácido 2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloxi}-6-metil-benzoico 5



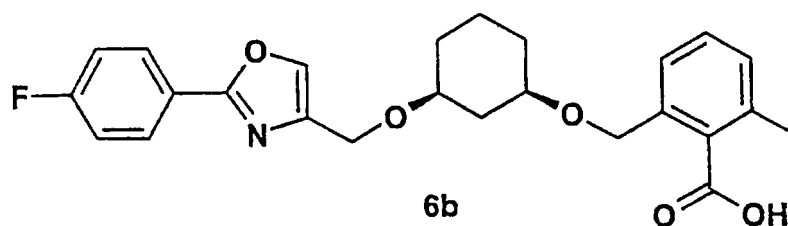
En una mezcla de 10 ml de dimetil-formamida y 20 ml de tetrahidrofurano se incorporan mediante enfriamiento con hielo 0,3 g de una suspensión (al 80%) de hidruro de sodio. A continuación se añade a ello 1 g del alcohol 3 en 5 ml de tetrahidrofurano y se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente. A continuación se añaden a ello 0,8 g del bromuro 4 y se agita mediando control por DC (Dünnschicht Chromatography = cromatografía de capa fina) a la temperatura ambiente durante 3-5 horas hasta una conversión amplia. Se vierte sobre una mezcla de hielo y agua, se extrae múltiples veces con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con un poco de agua, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra por evaporación en vacío y el residuo se purifica por cromatografía en presencia de gel de sílice (con una mezcla de acetato de etilo y n-heptano = 1:2). Se obtiene el éster metílico 5 en forma de un aceite. $C_{26}H_{28}FNO_5$ (453,52) MS(ESI): 454 (M + H⁺).

Ácido 2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloxi}-6-metil-benzoico 6

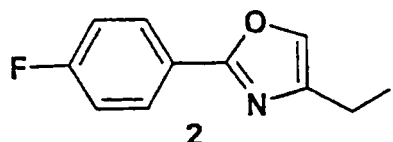


2 g del éster 5 se calientan a reflujo durante 6 horas en 150 ml de terc.-butanol y 24 ml de una solución al 50 por ciento de hidróxido de sodio. Se eliminan 4/5 del butanol en vacío, se diluye con agua y se acidifica mediando enfriamiento con hielo. El producto se extrae con diclorometano, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra por evaporación en vacío y mediante filtración del residuo a través de gel de sílice (con una mezcla de (CH_2Cl_2) y MeOH = 20:1) se obtiene el ácido 6 $C_{25}H_{26}FNO_5$ (432,42) MS(ESI): 433 (M + H⁺).

Ejemplo II

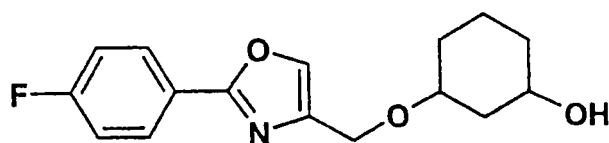


2-(4-Fluoro-fenil)-4-yodometil-oxazol 2



31 g (123 mmol) de p-fluoro-benzamida y 33 g (123 mmol) de 1,3-dicloro-acetona se agitan durante 2 horas sin ningún disolvente a 120°C. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, se disuelve con 250 ml de acetato de etilo. Esta solución se diluye con 400 ml de n-heptano y se lava 3 veces con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se filtra a través de 250 ml de gel de sílice y se lava posteriormente con 200 ml de una mezcla de n-heptano y acetato de etilo (4:1). Después de haber separado el disolvente por destilación, se obtiene 4-clorometil-2-(4-fluoro-fenil)-oxazol 1 como un producto bruto. Éste se disuelve en 650 ml de acetona y a continuación se añaden 90 g de NaI.

Seguidamente se calienta a reflujo durante 16 horas, luego el disolvente se elimina ampliamente, el residuo sólido se suspende en 200 ml de una mezcla de n-heptano y acetato de etilo (1:1) y se filtra a través de 200 ml de gel de sílice. El precipitado se lava posteriormente todavía con 500 ml de una mezcla de n-heptano y acetato de etilo (1:1) y la fase orgánica se concentra por evaporación. Al concentrar por evaporación comienza la cristalización del yoduro 2 como un material cristalizado de color blanco. La DC se realiza con una mezcla de n-heptano y acetato de etilo (6:1). $R_f = 0,4$ para 2 y $R_f = 0,35$ para 1. $C_{10}H_7FINO$ (303,08) MS(ESI): 304 ($M + H^+$).



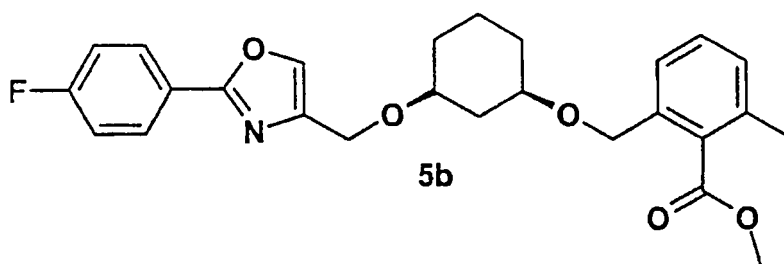
3a (cis) y 3b (trans)

10,8 g (93,1 mmol) de cis/trans-1,3-ciclohexanodiol y 15,4 g (61,8 mmol) de óxido de dibutil-estaño se calientan en 800 ml de tolueno durante 5 horas en un aparato separador de agua. Después de haber separado por destilación 400 ml de tolueno, se deja enfriar a la temperatura ambiente y se añaden consecutivamente 280 ml de DMF seca, 15 g (49,5 mmol) de 2 y 12,7 g (80,1 mmol) de CsF seco. La mezcla heterogénea se agita durante 20 horas a la temperatura ambiente (control por DC del educto 2). Después de haber añadido 200 ml de acetato de etilo, se lava tres veces con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se filtra a través de 150 ml de gel de sílice y se concentra por evaporación. El residuo cristaliza después de haber añadido una mezcla de n-heptano y acetato de etilo (6:1). Después de haber recristalizado adicionalmente a partir de una mezcla de n-heptano y acetato de etilo, se obtiene el producto 3a (mezcla de enantiómeros cis). La mezcla de enantiómeros trans 3b se obtiene a partir de las aguas madres de cristalización después de haber concentrado por evaporación y cromatografiado. La DC se realiza con una mezcla de n-heptano y acetato de etilo (1:1). R_f de 3a (cis) = 0,2, R_f de 3b (trans) = 0,3. $C_{16}H_{18}FNO_3$ (291,33) MS(ESI): 292 ($M + H^+$).

La separación del par de enantiómeros 3a se efectúa mediante HPLC (de High Pressure Liquid Chromatography = cromatografía de líquido a alta presión) quiral. En este caso se eluye primeramente el enantiómero (+) dextrógiro (+)3a y después de ello el enantiómero (-) levógiro (-)3a (Chiralpak AD 250 x 4,6; con una mezcla de acetonitrilo y metanol (9:1)).

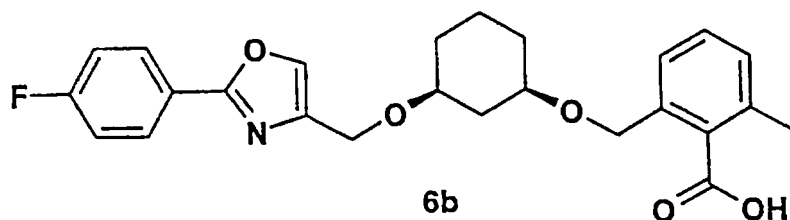
La coordinación de la estereoquímica absoluta se efectúa mediante análisis estructural por rayos X de los ésteres con ácido canfánico de los diastereoisómeros 3 separados.

cis-Éster metílico de ácido 2-(3-(2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico 5b



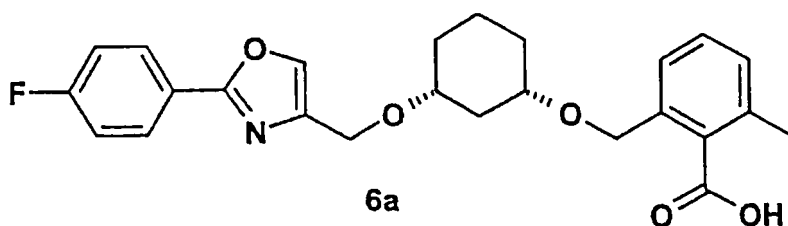
1,05 g (3,6 mmol) de (-)3a, 1,3 g (5,4 mmol) de 4 y 130 mg de KI se disuelven en 12 ml de DMF seca. Después de haber añadido 140 mg (5,7 mmol) de NaH al 95% se deja en agitación durante 1 hora a la temperatura ambiente. Con el fin de obtener mejores rendimientos en lo que se refiere al educto (-)3a, se añaden otras 2 veces más las mismas cantidades del compuesto 4 y NaH y se agita cada vez durante 1 hora. Luego se deja reposar durante una noche. La solución de reacción se diluye con 150 ml de acetato de etilo y se vierte sobre 50 ml de agua. Después de haber lavado durante 2 horas más con una solución de NaCl, la fase orgánica se filtra a través de gel de sílice, se concentra por evaporación y el residuo se purifica por cromatografía de resolución rápida (con una mezcla de n-heptano y acetato de etilo, 1:1). Se obtiene 5b como un material sólido amorfo incoloro. DC con una mezcla de n-heptano y acetato de etilo (1:1). $R_f = 0,5$. $C_{26}H_{28}FNO_5$ (453,52) MS(ESI): 454 ($M + H^+$).

(+)-*cis*-Ácido 2-(3-(2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico 6b



4,2 g (9,2 mmol) del compuesto 5b se disuelven en 120 ml de t-BuOH. Después de haber añadido 50 ml de una solución acuosa al 50% de KOH, se hierve a 100°C durante 24 horas. Para el tratamiento, se deja enfriar y luego se diluye con 100 ml de acetato de etilo. Por adición de HCl acuoso 2 N, la fase acuosa se ajusta a un ligero carácter ácido y se extrae 2 veces más con 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra por evaporación y el residuo se purifica por cromatografía de resolución rápida (con una mezcla de cloruro de metileno, metanol y amoníaco concentrado, 30/5/1). Se obtiene el compuesto 6b como un material sólido amorfo de color blanco. DC (con una mezcla de cloruro de metileno, metanol y amoníaco concentrado, 30/5/1). R_f = 0,3. Recristalización a partir de tolueno. C₂₅H₂₆FNO₅ (432,42) MS(ESI): 433 (M + H⁺).

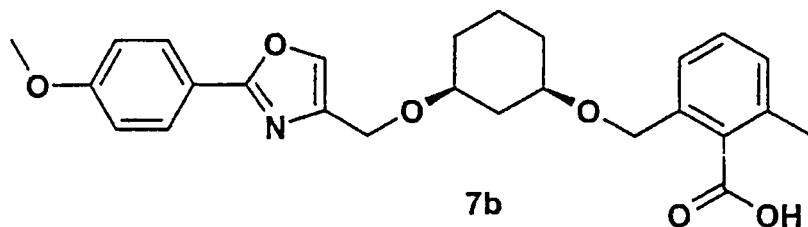
Ejemplo III



(-)-*cis*-Ácido 2-(3-(2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico 6a

A partir de (+)3a y del éster metílico de ácido 2-bromometil-6-metil-benzoico 4 se obtiene análogamente al Ejemplo I el producto 6a con el peso molecular 432,42 (C₂₅H₂₆FNO₅); MS(ESI): 433 (M+H⁺).

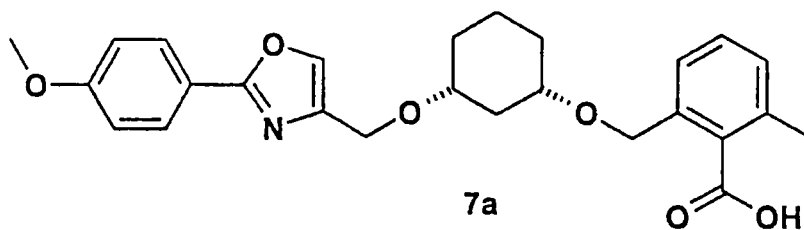
Ejemplo IV



cis-Ácido 2-(3-(2-(4-metoxi-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico 7b

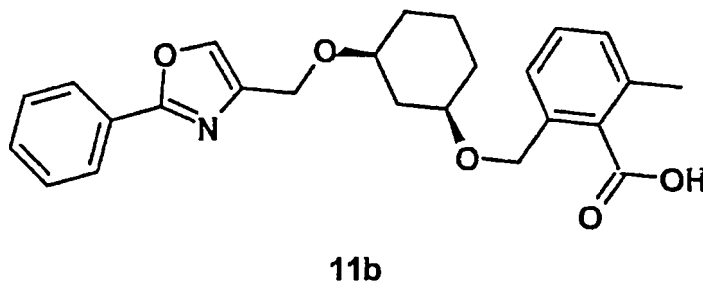
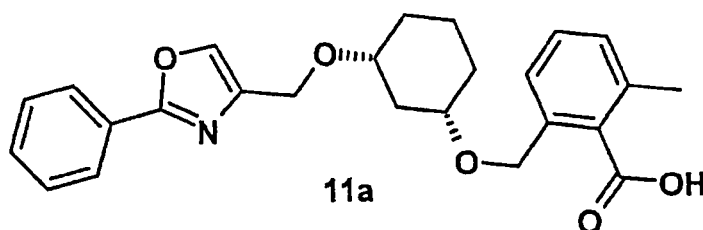
170 mg (0,39 mmol) del compuesto 6b se calientan a una temperatura del baño de aceite de 120°C durante 20 horas en 4 ml de una solución de NaOMe y MeOH 5,6 M. Después de haber añadido acetato de etilo y HCl 2 N se trata de una manera análoga a la síntesis del compuesto 6b. Se obtiene el compuesto 7b como un material amorfo incoloro. DC (con una mezcla de cloruro de metileno, metanol y amoníaco concentrado, 30/5/1). R_f = 0,3. C₂₆H₂₉NO₆ (451,52) MS(ESI): 452 (M + H⁺).

Por la misma vía se obtiene a partir del compuesto 6a el estereoisómero 7a:

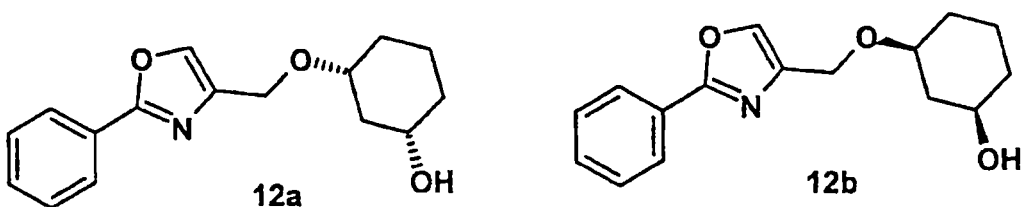


DC (con una mezcla de cloruro de metileno, metanol y amoníaco concentrado, 30/5/1). R_f - 0,3. $C_{26}H_{29}NO_6$ (451,52) MS(ESI): 452 ($M + H^+$).

Ejemplo V (11a) y Ejemplo VI (11b)



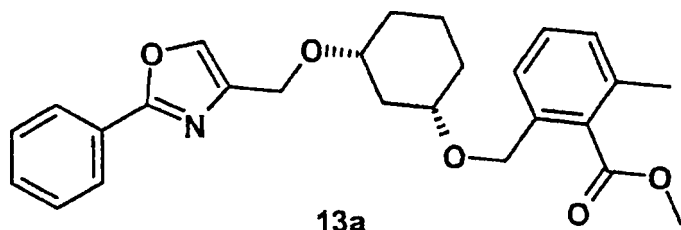
cis-3-(2-Fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexanol 12a,b



A partir de 1,3-ciclohexanodiol y 4-yodometil-2-fenil-oxazol se obtiene el racemato 12 con el peso molecular de 273,33 ($C_{16}H_{19}NO_3$); MS(ESI): 274 ($M + H^+$).

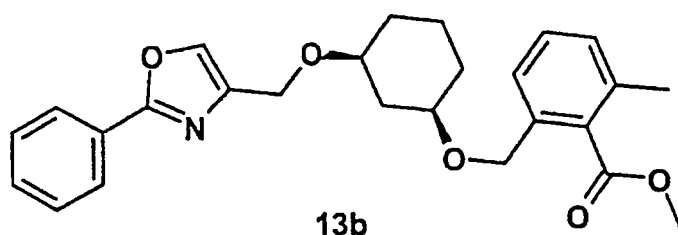
La separación de los enantiómeros se efectúa mediante HPLC en una columna quiral. En este caso se eluye primeramente el enantiómero (+) 12a y después de ello el enantiómero (-) 12b (Chiralpak OD 250x4,6; con una mezcla de n-heptano, etanol y acetonitrilo = 110:2:1 + 0,05% de ácido trifluoroacético).

cis-Éster metílico de ácido 2-metil-6-[3-(2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil]-benzoico 13a



A partir del compuesto 12a y del éster metílico de ácido 2-bromometil-6-metil-benzoico se obtiene el compuesto 13a con el peso molecular de 435,52 ($C_{26}H_{29}NO_5$); MS(ESI): 436 ($M+H^+$).

cis-Éster metílico de ácido 2-metil-6-[3-(2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil]-benzoico 13b



A partir del compuesto 12b y del éster metílico de ácido 2-bromometil-6-metil-benzoico se obtiene el compuesto 13b con el peso molecular de 435,52 ($C_{26}H_{29}NO_5$); MS(ESI): 436 ($M+H^+$).

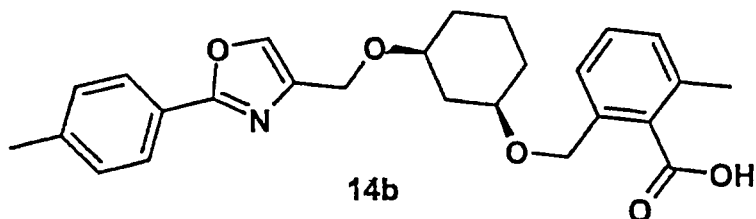
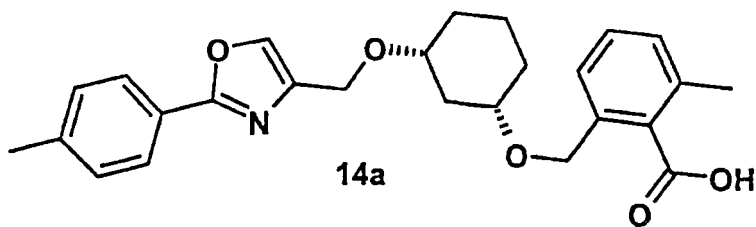
cis-Ácido 2-metil-6-[3-(2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil]-benzoico 11a

A partir del compuesto 13a se obtiene por saponificación el compuesto 11a con el peso molecular de 421,50 ($C_{25}H_{27}NO_5$); MS(ESI): 422 ($M+H^+$).

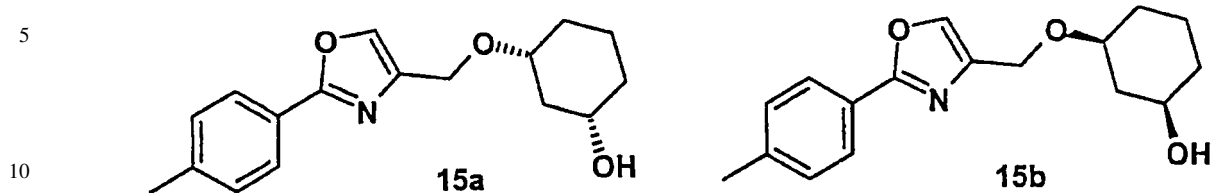
cis-Ácido 2-metil-6-[3-(2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil]-benzoico 11b

A partir del compuesto 13b se obtiene por saponificación el compuesto 11b con el peso molecular de 421,50 ($C_{25}H_{27}NO_5$); MS(ESI): 422 ($M+H^+$).

Ejemplo VII (14a) y Ejemplo VIII (14b)



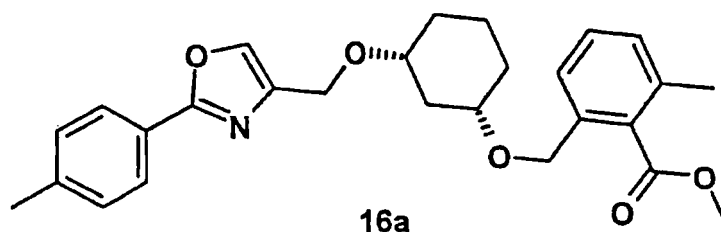
cis-3-(2-p-Tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexanol 15a,b



A partir de ciclohexanodiol y 4-yodometil-2-p-tolil-oxazol se obtiene el racemato 15 con el peso molecular de 287,36 ($C_{17}H_{21}NO_3$); MS(ESI): 288 ($M+H^+$).

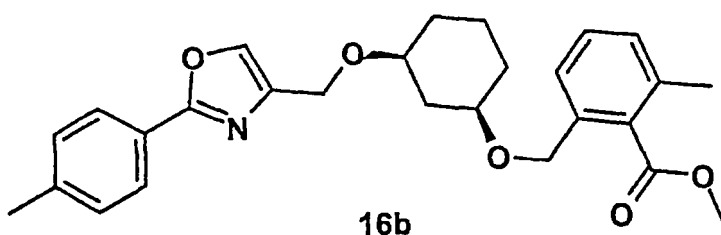
La separación de los enantiómeros se efectúa mediante HPLC en una columna quiral. En tal caso se eluye primeramente el enantiómero (+) 15a y después de ello el enantiómero (-) 15b (Chiralpak OD 250x4,6; con una mezcla de n-heptano, etanol y acetonitrilo = 110:5:1 + 0,05% de ácido trifluoroacético).

cis-Éster metílico de ácido 2-metil-6-[3-(2-p-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil]-benzoico 16a



A partir del compuesto 15a y del éster metílico de ácido 2-bromometil-6-metil-benzoico se obtiene el compuesto 16a con el peso molecular de 449,55 ($C_{27}H_{31}NO_5$); MS(ESI): 450 ($M+H^+$).

cis-Éster metílico de ácido 2-metil-6-[3-(2-p-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil]-benzoico 16b



A partir del compuesto 15b y del éster metílico de ácido 2-bromometil-6-metil-benzoico se obtiene el compuesto 16b con el peso molecular de 449,55 ($C_{27}H_{31}NO_5$); MS(ESI): 450 ($M+H^+$).

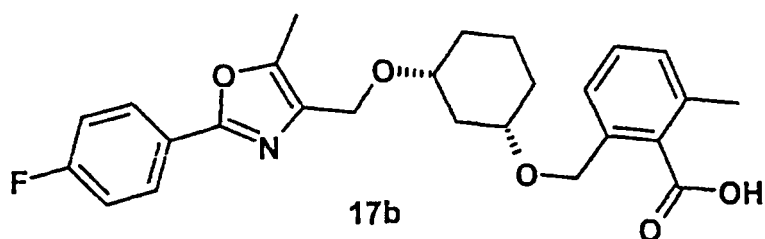
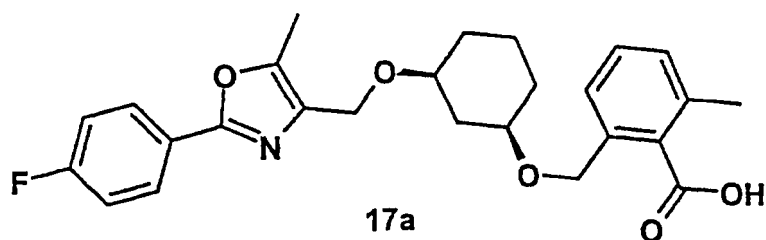
cis-Ácido 2-metil-6-[3-(2-p-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil]-benzoico 14a

A partir del compuesto 16a se obtiene el compuesto 14a con el peso molecular de 435,52 ($C_{26}H_{29}NO_5$); MS(ESI): 436 ($M+H^+$).

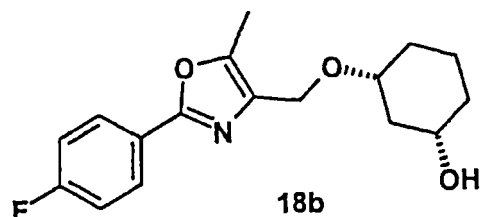
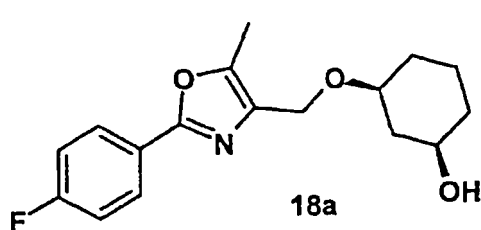
cis-Ácido 2-metil-6-[3-(2-p-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil]-benzoico 14b

A partir del compuesto 16b se obtiene el producto deseado con el peso molecular de 435,52 ($C_{26}H_{29}NO_5$); MS(ESI): 436 ($M+H^+$).

Ejemplo IX (17a) y Ejemplo X (17b)



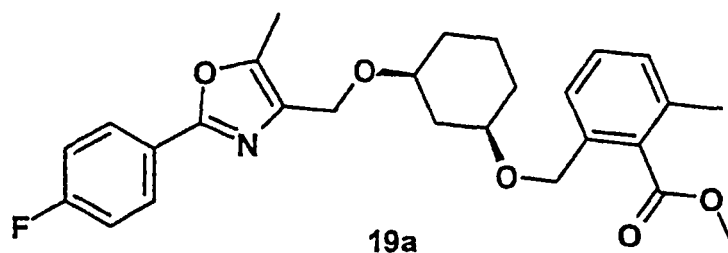
cis-3-[2-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexanol 18a,b



A partir de ciclohexanodiol y 2-(4-fluoro-fenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene el racemato 18 con el peso molecular de 305,35 ($C_{17}H_{20}FNO_3$); MS(ESI): 306 ($M+H^+$).

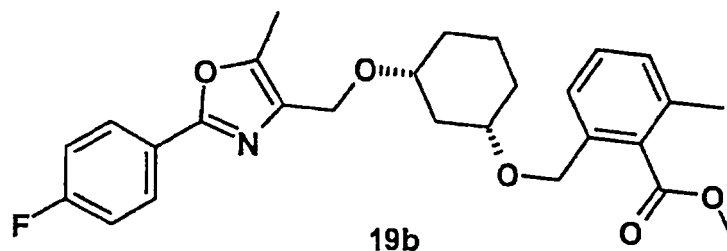
La separación de los enantiómeros se efectúa por HPLC en una columna quiral. En este caso se eluye primeramente el enantiómero (+) 18a y después de ello el enantiómero (-) 18b (Chiralpak OD 250x4,6; con una mezcla de n-heptano, etanol y acetonitrilo = 110:2:1 + 0,05% de ácido trifluoroacético).

cis-Éster metílico de ácido 2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 19a



A partir del compuesto 18a y del éster metílico de ácido 2-bromometil-6-metil-benzoico se obtiene el compuesto 19a con el peso molecular de 467,54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS(ESI): 468 ($M+H^+$).

cis-Éster metílico de ácido 2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 19b



A partir del compuesto 18b y del éster metílico de ácido 2-bromometil-6-metil-benzoico se obtiene el compuesto 19b con el peso molecular de 467,54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS(ESI): 468 ($M+H^+$).

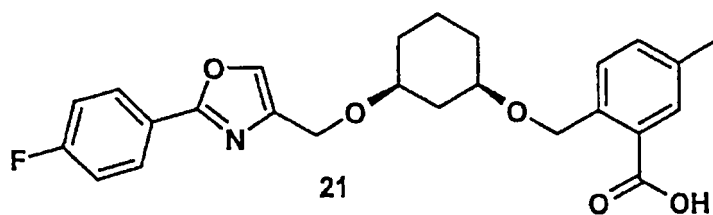
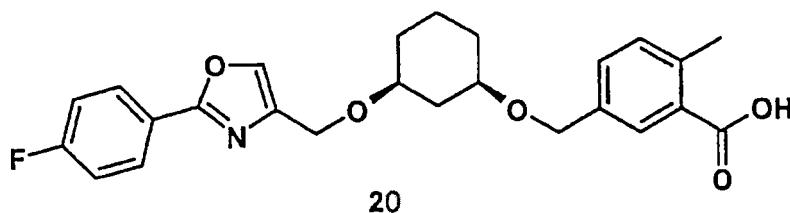
cis-Ácido 2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 17a

A partir del compuesto 19a se obtiene por saponificación el compuesto 17a con el peso molecular de 453,52 ($C_{26}H_{28}FNO_5$); MS(ESI): 454 ($M+H^+$).

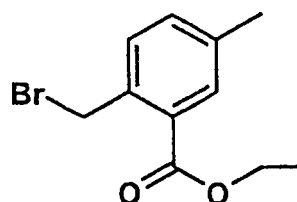
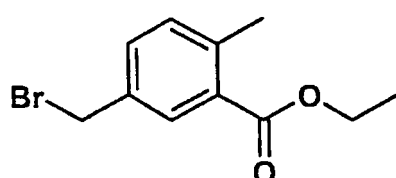
cis-Ácido 2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 17b

A partir del compuesto 19b se obtiene análogamente el compuesto 17b con el peso molecular de 453,52 ($C_{26}H_{28}FNO_5$); MS(ESI): 454 ($M+H^+$).

Ejemplo XI (20) y Ejemplo XII (21)

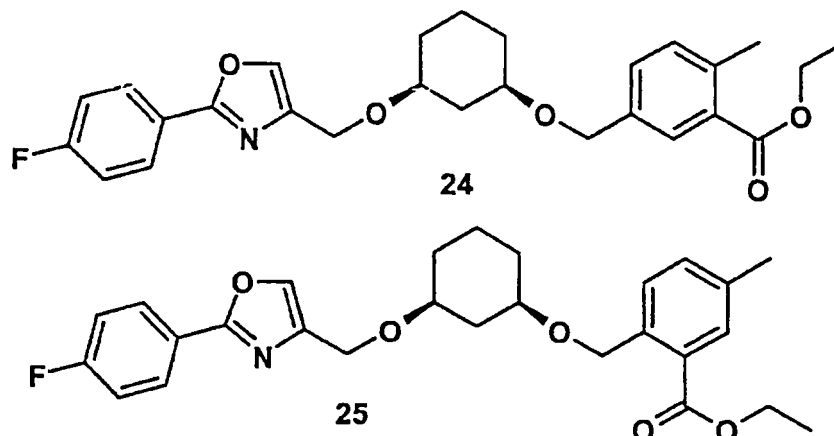


Éster etílico de ácido 5-bromometil-2-metil-benzoico 22 y Éster etílico de ácido 2-bromometil-5-metil-benzoico 23



Una solución de 3,5 g del éster etílico de ácido 2,5-dimetil-benzoico, 3,15 g de N-bromo-succinimida y 100 ml de tetracloruro de carbono se calienta a reflujo durante 3 horas mediando iluminación con una foto-lámpara de 300 vatios. El precipitado resultante se separa por filtración y el material filtrado concentrado por evaporación se cromatografía en presencia de gel de sílice. Se obtiene de esta manera una mezcla aproximadamente 2:3 (de 22:23) de los bromuros de bencilo regioisómeros 22 y 23 con el peso molecular de 257,13 ($C_{11}H_{12}BrO_2$); MS(ESI+): 257 ($M+H^+$).

*Rac-cis-éster etílico de ácido 5-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-2-metil-benzoico 24 y
Rac-cis-éster etílico de ácido 2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-5-metil-benzoico 25*



A una suspensión de 40 mg de hidruro de sodio (al 55-65% en un aceite de parafina) en 1 ml de dimetil-formamida a 0°C se le añade gota a gota una solución de 150 mg de rac-cis-3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexanol 3a en 0,5 ml de dimetil-formamida. Después de haberse terminado el desprendimiento de gases, se añaden 198 mg de una mezcla 2:3 de éster etílico de ácido 5-bromometil-2-metil-benzoico 22 y 2-bromometil-5-metil-benzoico 23. Después de 30 minutos a 0°C se deja reaccionar todavía durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se vierte en una solución de cloruro de amonio y se extrae dos veces con MTBE. Después de haber secado sobre sulfato de magnesio, filtrado y concentrado por evaporación en un evaporador rotatorio, el producto se purifica por cromatografía en presencia de gel de sílice (con el eluyente: mezcla de n-heptano y acetato de etilo 3:1). Se obtiene de esta manera el producto que se eluye con mayor rapidez rac-cis-éster etílico de ácido 2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-5-metil-benzoico 25 con el peso molecular de 467,54 (C₂₇H₃₀FNO₅); MS(ESI⁺): 468 (M+H⁺).

Además se aísla el producto que se eluye posteriormente, rac-cis-éster etílico de ácido 5-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-2-metil-benzoico 24 con el peso molecular de 467,54 (C₂₇H₃₀FNO₅); MS(ESI⁺): 468 (M+H⁺).

Rac-cis-ácido 5-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-2-metil-benzoico 20

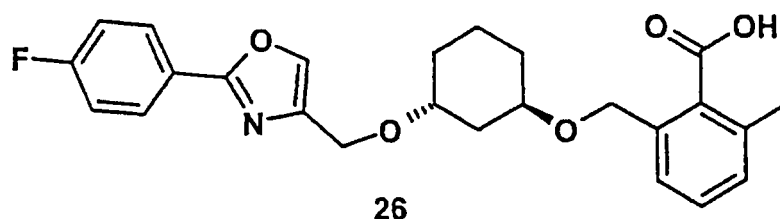
Una suspensión de 47 mg de rac-cis-éster etílico de ácido 5-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-2-metil-benzoico 24, 2 ml de 1,1-dimetil-etanol y 50% (p/p = peso/peso) de hidróxido de potasio se calienta a 85°C durante 2 horas (con un baño de aceite). Se ajusta a un pH de 3 con ácido clorhídrico diluido y se extrae dos veces con MTBE. Después de haber secado sobre sulfato de magnesio, filtrado y concentrado por evaporación en un evaporador rotatorio, se purifica el producto por cromatografía. Se obtiene de esta manera el producto 20 con el peso molecular de 439,49 (C₂₅H₂₆FNO₅); MS(ESI⁺): 440 (M+H⁺).

Análogamente al compuesto 20 se prepara:

Rac-cis-ácido 2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-5-metil-benzoico 21 obtenido a partir del rac-cis-éster etílico de ácido 2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-5-metil-benzoico 25.

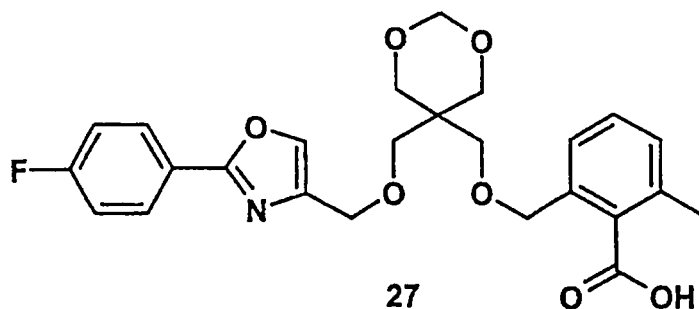
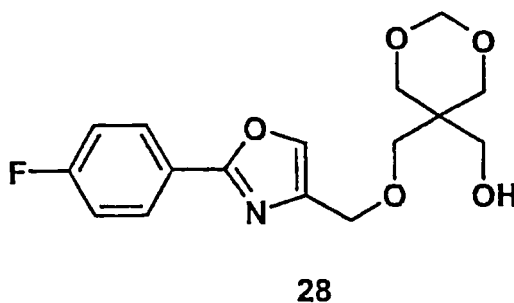
Ejemplo XIII

Rac-cis-ácido 2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 26

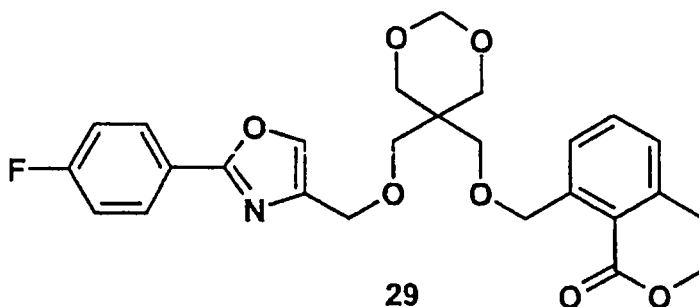


A partir del compuesto rac-trans 3b y del éster metílico de ácido 2-bromometil-6-metil-benzoico se obtiene el producto 26 con el peso molecular de 439,49 (C₂₅H₂₆FNO₅); MS(ESI): 440 (M+H⁺).

Ejemplo XIV

*5-(2-(4-Fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoximetil)-1,3-dioxan-5-il-metanol 28*

1,0 g (6,7 mmol) de 5-hidroximetil-(1,3)dioxan-5-il-metanol y 0,5 g (16,5 mmol) del compuesto 2 se disuelven en 20 ml de DMF seca. Después de haber añadido 300 mg de NaH al 55% en un aceite de parafina se deja en agitación a la temperatura ambiente durante 1 hora. El tratamiento se efectúa de una manera análoga a la síntesis del compuesto 5b. Se obtiene el compuesto 28 como un material amorfo de color blanco. DC (con una mezcla de n-heptano y acetato de etilo 1:2). $R_f = 0,4$, $C_{16}H_{18}FNO_5$ (323.33) MS 324,2 M + H^+ .

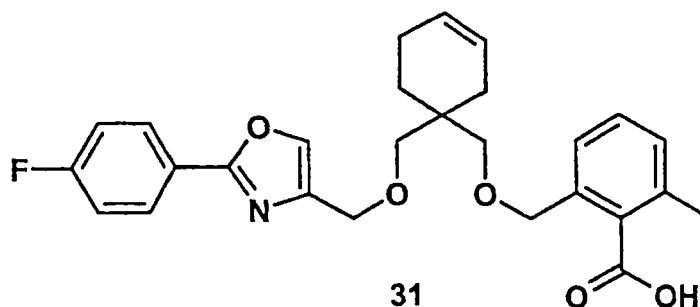
Éster metílico de ácido 2-{5-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoximetil]-[1,3]dioxan-5-ilmetoximetil]-6-metil-benzoico 29

El compuesto 29 se prepara de una manera análoga a la síntesis del compuesto 5b a partir de los compuestos 28 y 4.

Ácido 2-{5-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoximetil]-[1,3]dioxan-5-ilmetoximetil]-6-metil-benzoico 27

El compuesto 27 se prepara de una manera análoga a la síntesis del compuesto 6b a partir del compuesto 29 por saponificación.

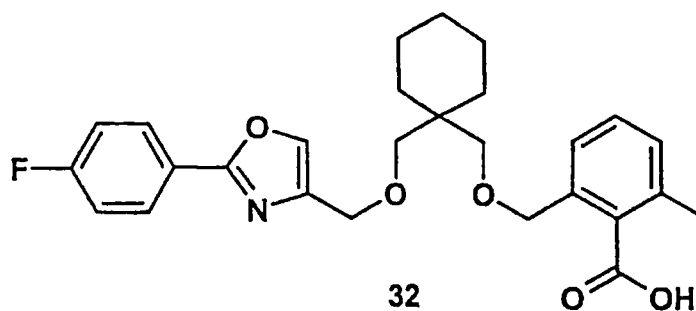
Ejemplo XV



Ácido 2-{1-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoximetil]-ciclohex-3-enilmetoximetil}-6-metil-benzoico 31

Partiendo de (1-hidroximetil-ciclohex-3-enil)-metanol, del yoduro 2 y del bromuro 4 se obtiene, como se ha descrito para el compuesto 27, el producto 31 con el peso molecular de 465,53 ($C_{27}H_{28}FNO_5$); MS(ESI): 466 ($M+H^+$).

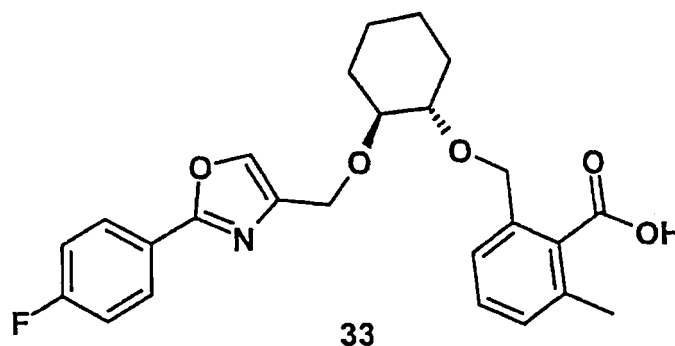
Ejemplo XVI



Ácido 2-{1-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoximetil]-ciclohexilmetoximetil}-6-metil-benzoico 32

Partiendo de (1-hidroximetil-ciclohexil)-metanol, del yoduro 2 y del bromuro 4 se obtiene, de una manera análoga a como se ha descrito para el compuesto 27, el producto 32 con el peso molecular de 467,53 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS(ESI): 468 ($M+H^+$).

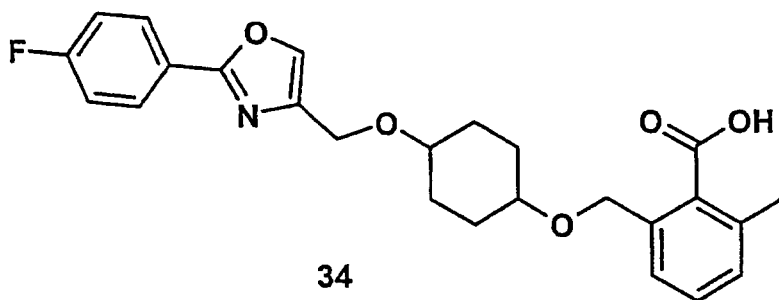
Ejemplo XVII



Rac-trans-ácido 2-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 33

A partir de trans-1,2-dihidroxi-ciclohexanol, del yoduro 2 y del bromuro 4 se obtiene, de una manera análoga al compuesto 27, el producto deseado con el peso molecular de 439,49 ($C_{25}H_{26}FNO_5$); MS(ESI): 440 ($M+H^+$).

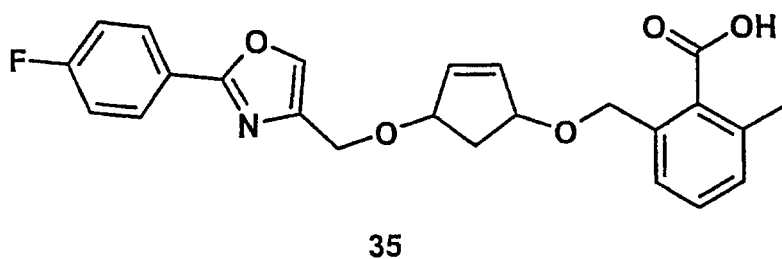
Ejemplo XVIII



Ácido 2-[4-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil]-6-metil-benzoico 34

A partir de 1,4-ciclohexanodiol, del yoduro 2 y del bromuro 4 se obtiene el compuesto 34 con el peso molecular de 439,49 ($C_{25}H_{26}FNO_5$); MS(ESI): 440 ($M+H^+$).

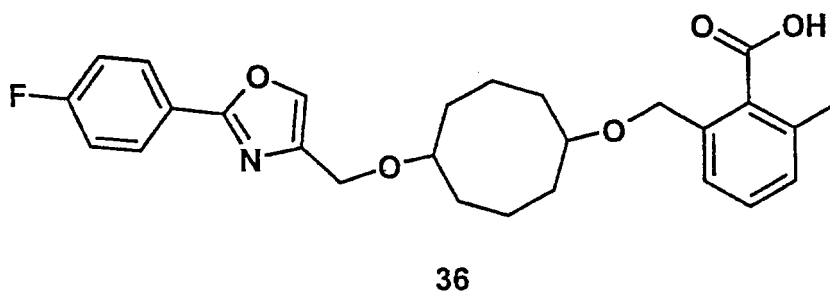
Ejemplo XIX



Ácido 2-[4-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclopent-2-eniloximetil]-6-metil-benzoico 35

A partir de ciclopent-2-eno-1,4-diol, del yoduro 2 y del bromuro 4 se obtiene el compuesto 35 con el peso molecular de 423,45 ($C_{24}H_{22}FNO_5$); MS(ESI): 424 ($M+H^+$).

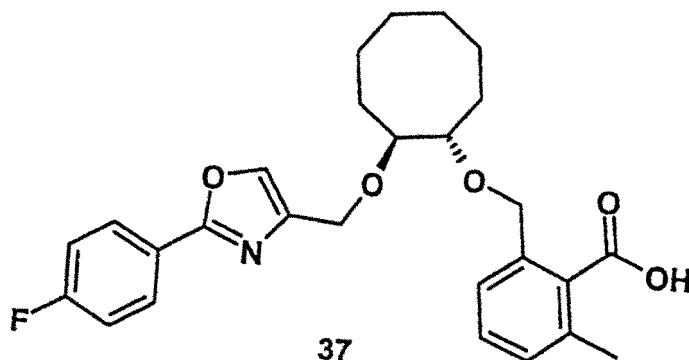
Ejemplo XX



Ácido 2-[5-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-il]-metoxi]-ciclooctiloximetil]-6-metil-benzoico 36

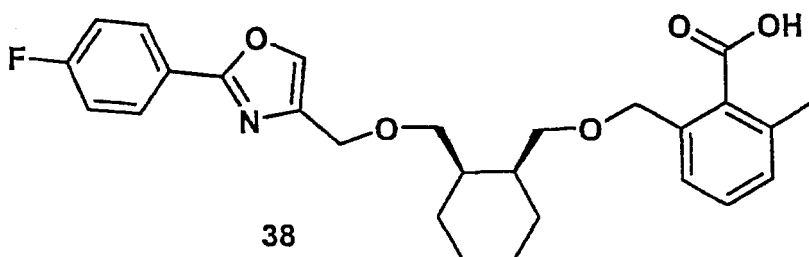
A partir de 1,5-ciclooctanodiol, del yoduro 2 y del bromuro 4 se obtiene el compuesto 36 con el peso molecular de 467,54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS(ESI): 468 ($M+H^+$).

Ejemplo XXI

*Rac-trans-ácido 2-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclooctiloximetil}-6-metil-benzoico 37*

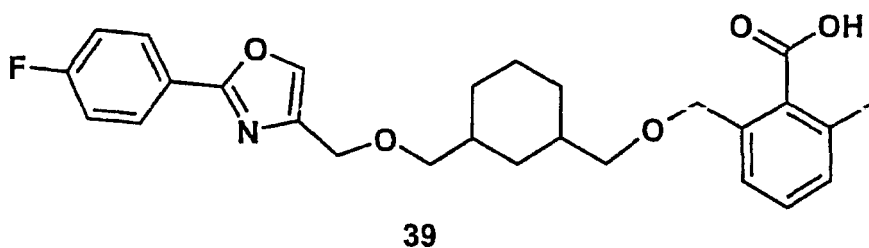
A partir de trans-1,2-ciclooctanodiol, del yoduro 2 y del bromuro 4 se obtiene el producto deseado con el peso molecular de 467,54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS(ESI): 468 ($M+H^+$).

Ejemplo XXII

*Rac-cis-ácido 2-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-metil-ciclohexilmetoximetil}-6-metil-benzoico 38*

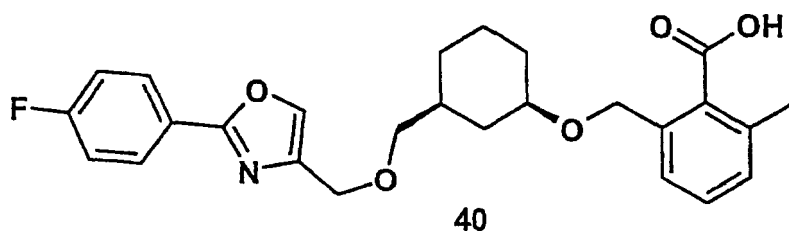
A partir de cis-(2-hidroximetil-ciclohexil)-metanol, del yoduro 2 y del bromuro 4 se obtiene el producto 38 con el peso molecular de 467,54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS(ESI): 468 ($M+H^+$).

Ejemplo XXIII

*Ácido 2-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-metil-ciclohexilmetoximetil}-6-metil-benzoico 39*

A partir de (3-hidroximetil-ciclohexil)-metanol, del yoduro 2 y del bromuro 4 se obtiene el producto 39 con el peso molecular de 467,54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS(ESI): 468 ($M+H^+$).

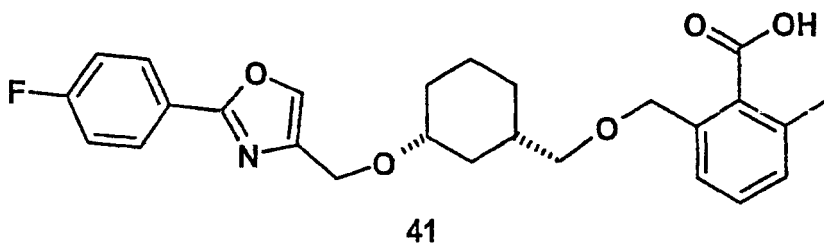
Ejemplo XXIV



Rac-cis-ácido 2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 40

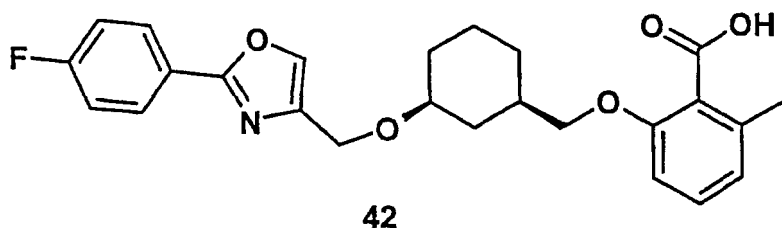
A partir de cis-3-hidroximetil-ciclohexanol, del yoduro 2 y del bromuro 4 se obtiene el producto 40 con el peso molecular de 453,52 (C₂₆H₂₈FNO₅); MS(ESI): 454 (M+H⁺).

Ejemplo XXV

*Rac-cis-ácido 2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-cicloheximetoximetil}-6-metil-benzoico 41*

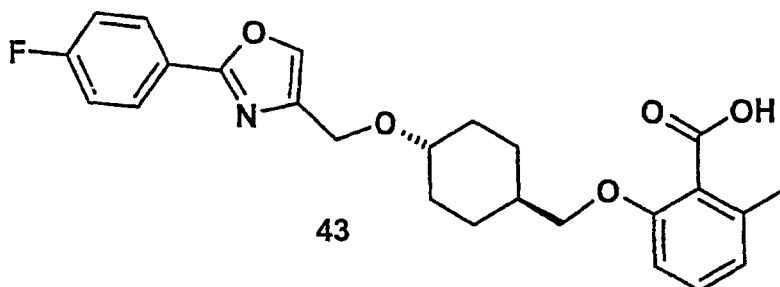
A partir de cis-3-hidroximetil-ciclohexanol, del bromuro 4 y del yoduro 2 (con inversión de la sucesión de reacciones) se obtiene el producto 41 con el peso molecular de 453,52 (C₂₆H₂₈FNO₅); MS(ESI): 454 (M+H⁺).

Ejemplo XXVI

*Rac-cis-ácido 2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexilmetoxi}-6-metil-benzoico 42*

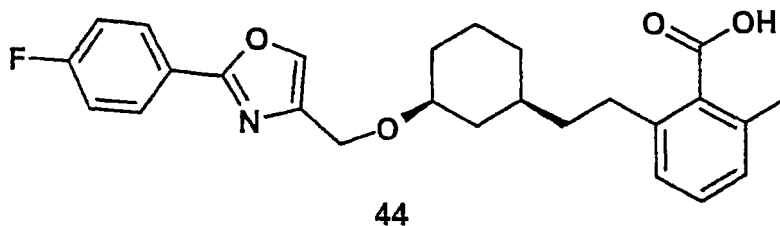
A partir de cis-3-hidroximetil-ciclohexanol, del yoduro 2 y del éster etílico de ácido 2-hidroxi-6-metil-benzoico se obtiene el producto 42 con el peso molecular de 439,49 (C₂₅H₂₆FNO₅); MS(ESI): 440 (M+H⁺).

Ejemplo XXVII

*Rac-trans-ácido 2-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexilmetoxi}-6-metil-benzoico 43*

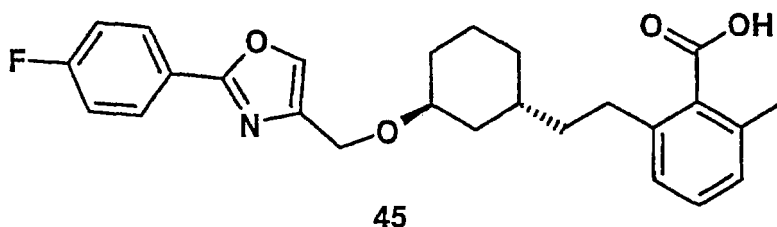
A partir de trans-4-hidroximetil-ciclohexanol, del yoduro 2 y del éster etílico de ácido 2-hidroxi-6-metil-benzoico se obtiene el producto 43 con el peso molecular de 439,49 (C₂₅H₂₆FNO₅); MS(ESI): 440 (M+H⁺).

Ejemplo XXVIII

*Rac-cis-ácido 2-(2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-etil)-6-metil-benzoico 44*

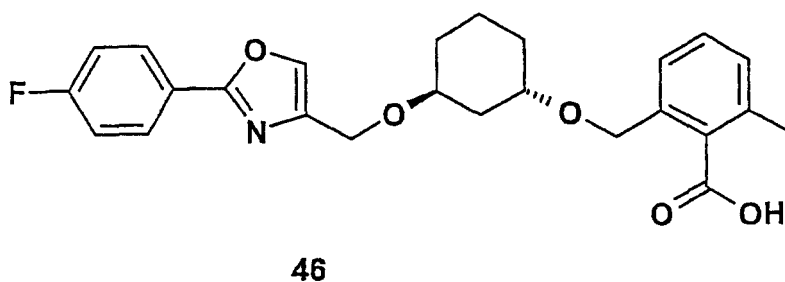
A partir de cis-3-etinil-ciclohex-2-enol, del éster etílico de ácido 2-metil-6-trifluorometanosulfonilo-benzoico y del yoduro 2 se obtiene el producto 44 con el peso molecular de 437,52 ($C_{26}H_{28}FNO_4$); MS(ESI): 438 ($M+H^+$).

Ejemplo XXIX

*Rac-trans-ácido 2-(2-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-etil)-6-metil-benzoico 45*

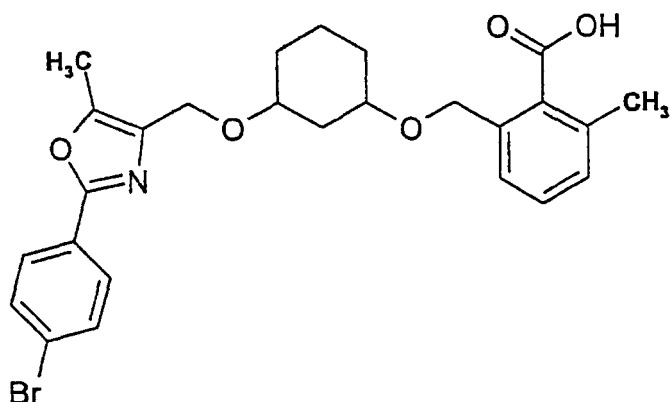
A partir de trans-3-etinil-ciclohex-2-enol, del éster etílico de ácido 2-metil-6-trifluorometanosulfonilo-benzoico y del yoduro 2 se obtiene el producto 45 con el peso molecular de 437,52 ($C_{26}H_{28}FNO_4$); MS(ESI): 438 ($M+H^+$).

Ejemplo XXX

*Rac-trans-ácido 2-(3-(2-(4-fluoro-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico 46*

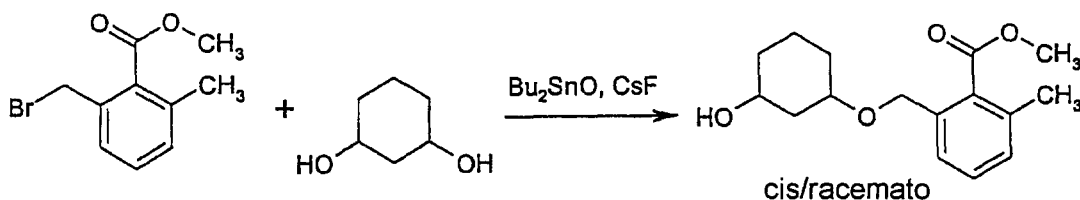
A partir de la mezcla racémica de enantiómeros trans 3b (véase el Ejemplo I) y del éster metílico de ácido 2-bromometil-6-metil-benzoico 4 se obtiene el deseado producto con el peso molecular de 439,49 ($C_{25}H_{26}FNO_5$); MS (ESI): 440 ($M+H^+$).

Ejemplo XXXI



50

Éster metílico de ácido 2-(cis-3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico 47 y Éster metílico de ácido 2-(trans-3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico 48



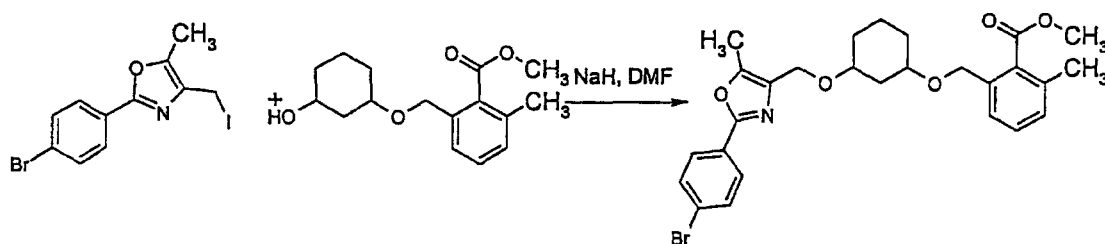
cis/racemato

8,7 g de 1,3-ciclohexanodiol se disuelven con 12 g de óxido de dibutilestano en 600 ml de tolueno y se calientan a reflujo hasta ebullición en un aparato separador de agua. El volumen de reacción se reduce a la mitad a lo largo de la duración de la reacción. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente, y se mezcla con 300 ml de DMF, 9,0 g del éster metílico de ácido 2-bromometil-6-metil-benzoico y 9,4 g de fluoruro de cesio. Se agita posteriormente durante 12 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye por adición de acetato de etilo y se lava con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, el disolvente se elimina en vacío y el residuo se purifica por cromatografía de resolución rápida en presencia de gel de sílice (con un gradiente de mezclas de n-heptano y acetato de etilo = 50:1 6 1:2). Se obtienen aproximadamente 6 g del alcohol 47 (cis-racemato) en forma de un aceite. $C_{16}H_{22}O_4$ (278,35), MS(ESI): 279 ($M + H^+$). El trans-1,3-ciclohexanodiol no convertido se eluye asimismo desde la columna de cromatografía. Se alquila de una manera análoga al Ejemplo I mediante utilización de hidruro de sodio y del éster metílico de ácido 2-bromometil-6-metil-benzoico. Después de un tratamiento análogo y de cromatografía como se describe para el cis-racemato se obtiene el trans-racemato 48 $C_{16}H_{22}O_4$ (278,35), MS(ESI): 279 ($M + H^+$).

Los racematos 47 y 48 se separan por cromatografía en fase quiral (Chiralpak AD/2 250x4,6; con una mezcla de n-heptano, etanol y metanol = 25:0,5 + 0,1% de ácido trifluoroacético), R_t (de 47a) = 8,9 min; tiempo de retención del enantiómero R_t (de 47b) = 9,9 min (los tiempos de retención absolutos varían con las condiciones exactas de cromatografía).

Las reacciones descritas a continuación se pueden llevar a cabo tanto con los estereo-isómeros puros como también con mezclas de los estereoisómeros.

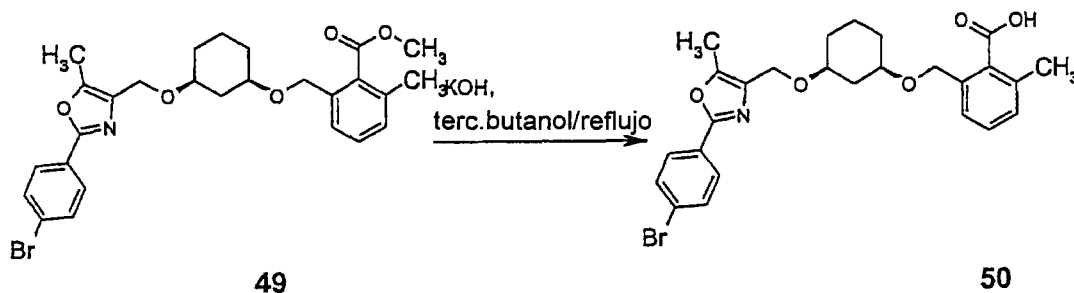
Éster metílico de ácido 2-{3-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 49



49

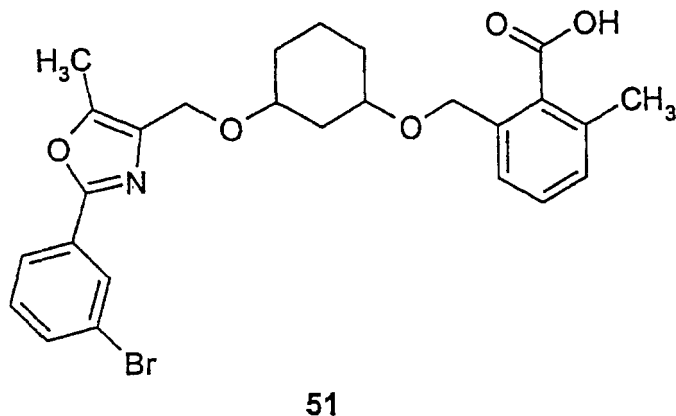
A una solución de 200 mg del éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico en 5 ml de dimetil-formamida se le añaden a la temperatura ambiente 50 mg de una suspensión de hidruro de sodio al 60 por ciento, y a continuación 408 mg de 2-(4-bromo-fenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol. Después de una hora se añade metil-terc.-butil-éter y se extrae con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, el disolvente se elimina en vacío y el residuo se purifica por RP-HPLC (RP de Reverse Phase = fase inversa). Se obtiene el producto 49 como un aceite de color amarillo claro. $C_{27}H_{30}BrO_5$ (528,45), MS(ESI): 528,2, 530,2 ($M + H^+$).

Ácido 2-{3-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 50



117 mg del compuesto 49 se agitan en una mezcla de 10 ml de terc.-butanol y 1 ml de una solución 10 N de hidróxido de potasio a 90°C. Después de dos días se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, el disolvente se elimina en vacío y el residuo se purifica por RP-HPLC. Se obtiene el compuesto 50 como un material sólido amorfo. $C_{26}H_{28}BrNO_5$ (514,52), MS (ESI): 514,29, 516,29 ($M + H^+$).

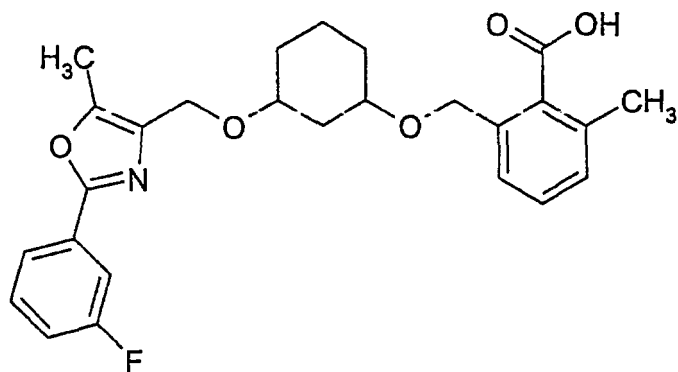
Ejemplo XXXII



Ácido 2-{3-[2-(3-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 51

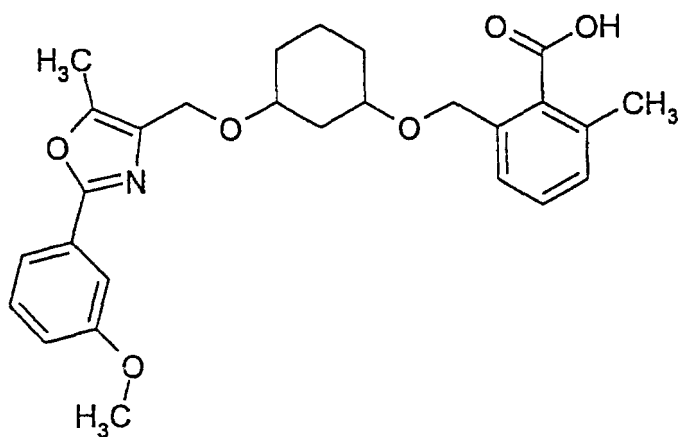
A partir del éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico y de 2-(3-bromo-fenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene, de una manera análoga al Ejemplo 50, el producto 51 con el peso molecular de 514,42 ($C_{26}H_{28}BrNO_5$), MS(ESI): 514,30, 516,30 ($M + H^+$).

Ejemplo XXXIII

**52***Ácido 2-{3-[2-(3-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 52*

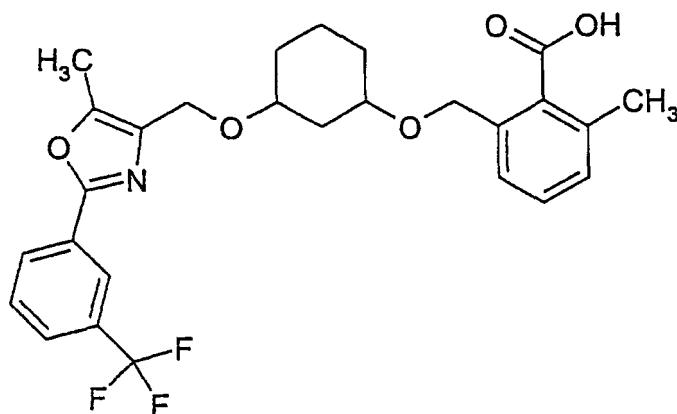
A partir del éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico y de 2-(3-fluoro-fenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene, de una manera análoga al compuesto 50, el producto 52 con el peso molecular de 453,52 ($C_{26}H_{28}FNO_5$), MS(ESI): 454,35 ($M + H^+$).

Ejemplo XXXIV

**53***Ácido 2-{3-[2-(3-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 53*

A partir del éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico y de 2-(3-metoxi-fenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene, de una manera análoga al compuesto 50, el producto 53 con el peso molecular de 465,55 ($C_{27}H_{31}NO_6$), MS(ESI): 466,37 ($M + H^+$).

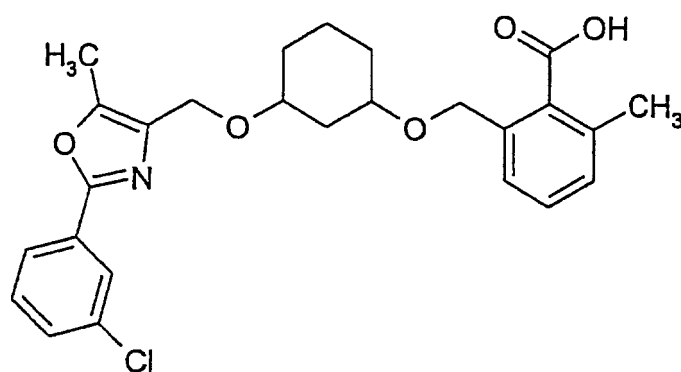
Ejemplo XXXV

**54**

Ácido 2-{3-[2-(3-trifluorometil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 54

A partir del éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico y de 2-(3-trifluorometil-fenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene, de una manera análoga al compuesto 50, el producto 54 con el peso molecular de 503,52 ($C_{27}H_{28}F_3NO_5$), MS(ESI): 504,37 ($M + H^+$).

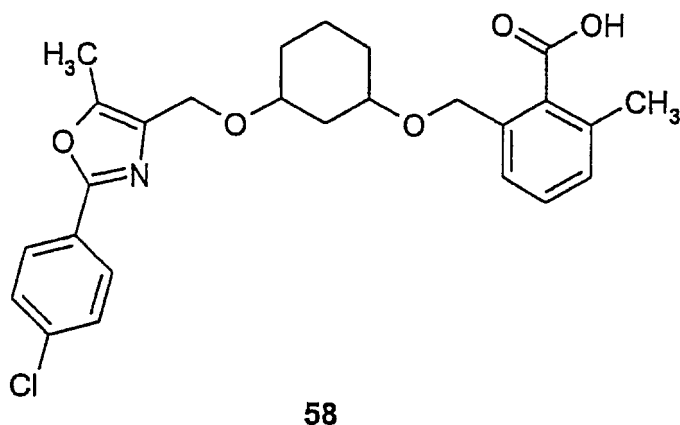
Ejemplo XXXVI

**57**

Ácido 2-{3-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 57

A partir del éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico y de 2-(3-cloro-fenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene, de una manera análoga al compuesto 50, el producto 57 con el peso molecular de 469,97 ($C_{28}H_{28}ClNO_5$), MS(ESI): 470,43 ($M + H^+$).

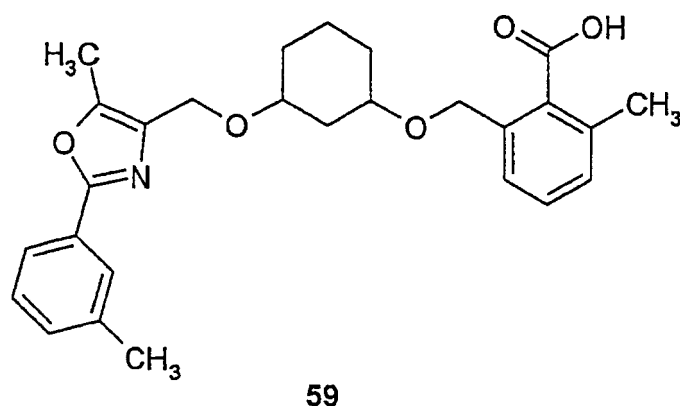
Ejemplo XXXVII



Ácido 2-{3-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 58

A partir del éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico y de 2-(4-cloro-fenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene, de una manera análoga al compuesto 50, el producto 58 con el peso molecular de 469,97 ($C_{28}H_{28}ClNO_5$), MS(ESI): 470,40 ($M + H^+$).

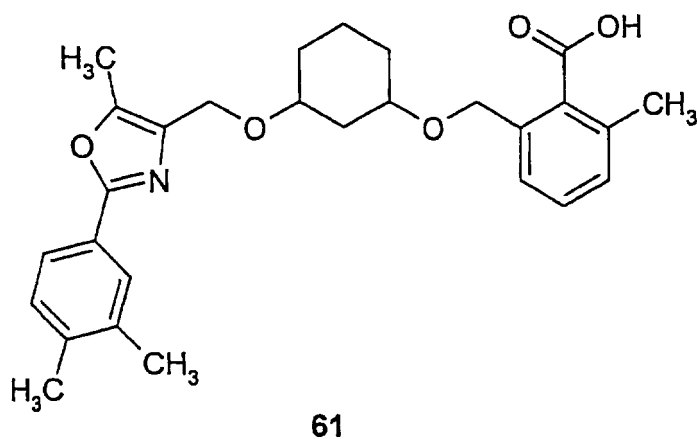
Ejemplo XXXVIII



Ácido 2-{3-[2-(3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 59

A partir del éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico y de 2-(3-metil-fenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene, de una manera análoga al compuesto 50, el producto 59 con el peso molecular de 449,55 ($C_{27}H_{31}NO_5$), MS(ESI): 450,53 ($M + H^+$).

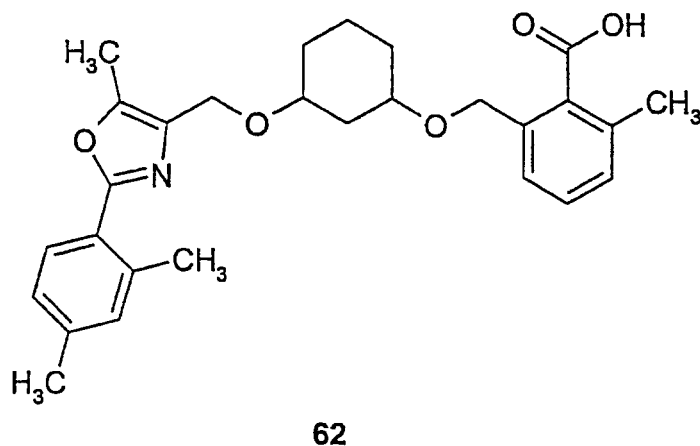
Ejemplo XXXIX



Ácido 2-{3-[2-(3,4-dimetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 61

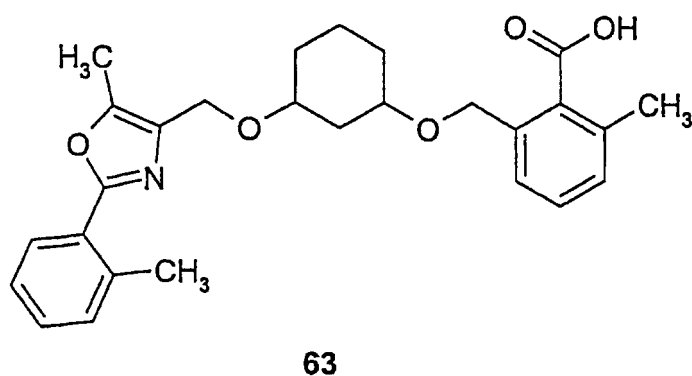
A partir del éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico y de 2-(3,4-dimetil-fenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene, de una manera análoga al compuesto 50, el producto 61 con el peso molecular de 463,58 (C₂₈H₃₃NO₅), MS(ESI): 464,22 (M + H⁺).

Ejemplo XL

*Ácido 2-{3-[2-(2,4-dimetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 62*

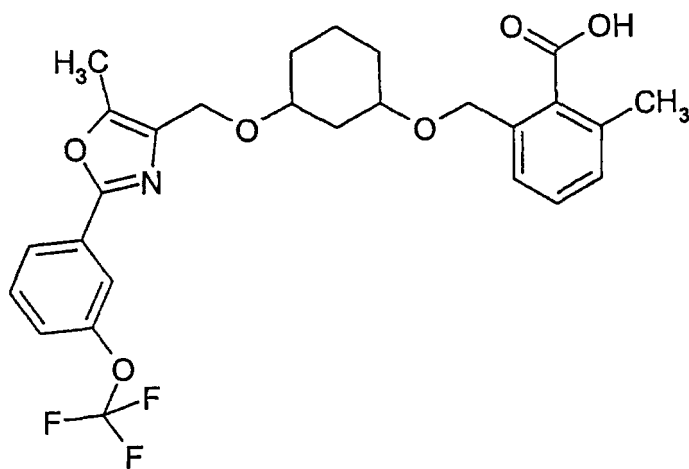
A partir del éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico y de 2-(2,4-dimetil-fenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene, de una manera análoga al compuesto 50, el producto 62 con el peso molecular de 463,58 (C₂₈H₃₃NO₅), MS(ESI): 464,22 (M + H⁺).

Ejemplo XLI

*Ácido 2-{3-[2-(2-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 63*

A partir del éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico y de 2-(2-metil-fenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene, de una manera análoga al compuesto 50, el producto 63 con el peso molecular de 449,55 (C₂₇H₃₁NO₅), MS(ESI): 450,20 (M + H⁺).

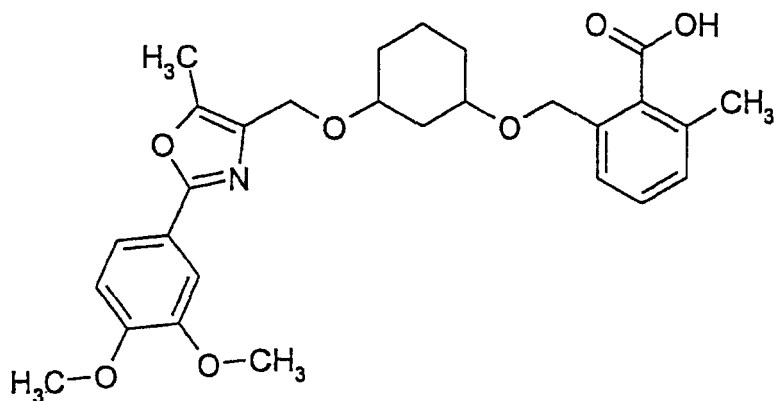
Ejemplo XLII

**64**

Ácido 2-{3-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 64

A partir del éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico y de 2-(3-trifluorometoxi-fenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene, de una manera análoga al compuesto 50, el producto 64 con el peso molecular de 519,52 ($C_{27}H_{28}F_3NO_6$), MS(ESI): 520,20 ($M + H^+$).

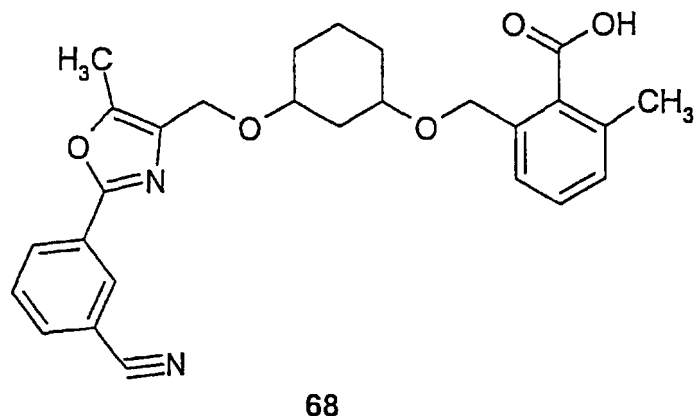
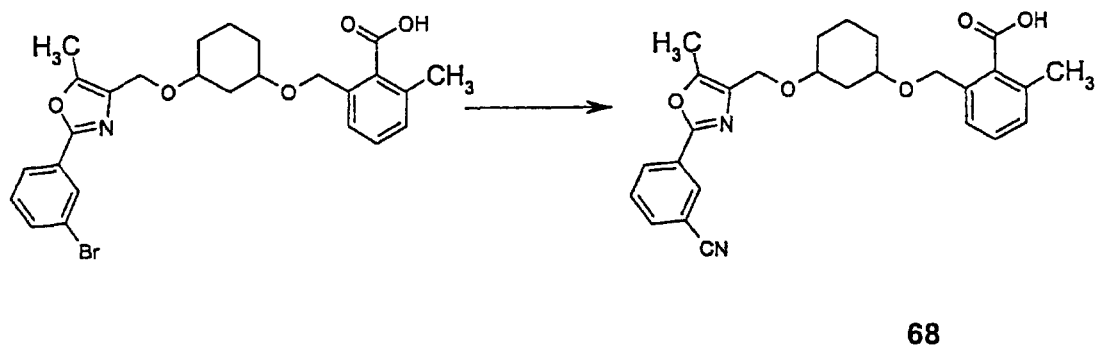
Ejemplo XLIII

**67**

Ácido 2-{3-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 67

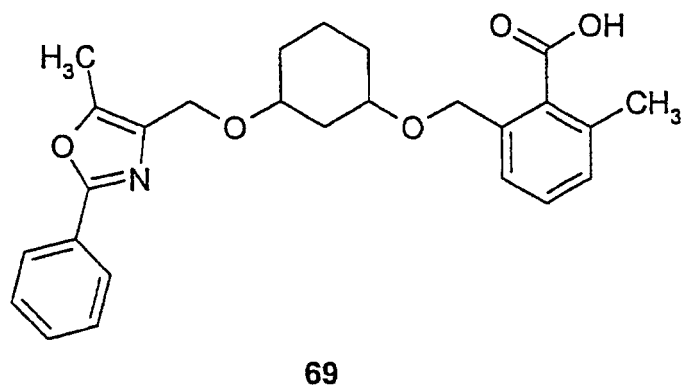
A partir del éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico y de 2-(3,4-dimetoxifenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene, de una manera análoga al compuesto 50, el producto 67 con el peso molecular de 495,58 ($C_{28}H_{33}F_3NO_6$), MS(ESI): 496,20 ($M + H^+$).

Ejemplo Comparativo XLIV

*Ácido 2-{3-[2-(3-ciano-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 68*

13 mg de ácido 2-{3-[2-(3-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico y 25 mg de cianuro de zinc se disuelven en 5 ml de dimetil-formamida. La mezcla de reacción se desgasifica, se carga con argón y se mezcla con 20 mg de tetrakis-trifenilfosfina-paladio. Se agita posteriormente durante 12 horas a 100°C. Después de haber enfriado a la temperatura ambiente, se añade agua a la mezcla de reacción y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, el disolvente se elimina en vacío y el residuo se purifica por RP-HPLC. Se obtiene el compuesto 68 como un material sólido amorfo de color amarillo claro. $C_{27}H_{28}N_2O_5$ (460,53), MS(ESI): 461,20 ($M + H^+$).

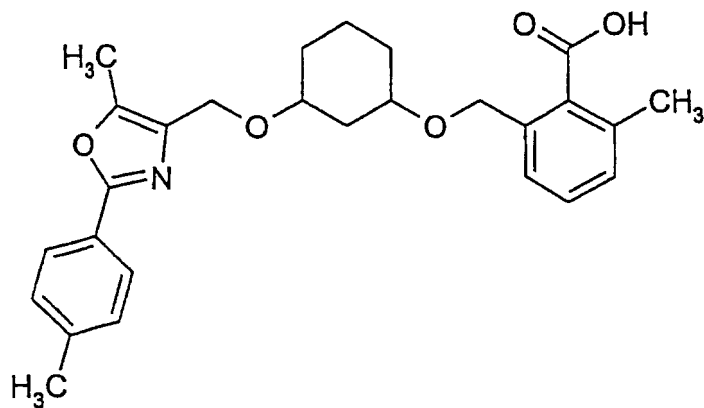
Ejemplo XLV



Ácido 2-metil-6-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil]-benzoico 69

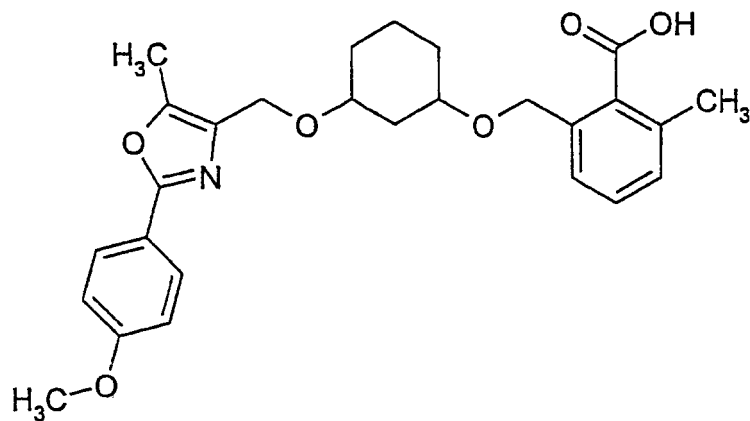
A partir del éster metílico de ácido 2-(hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico y de 2-fenil-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene, análogamente al compuesto 50, el producto 69 con el peso molecular 435,52 ($C_{26}H_{29}NO_5$), MS(ESI): 436,32 ($M + H^+$).

Ejemplo XLVI

**70***Ácido 2-metil-6-[3-(5-metil-2-p-tolil-oxazol-4-ilmetoxi)-ciclohexiloximetil]-benzoico 70*

A partir del éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico y de 2-(4-metil-fenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene, análogamente al compuesto 50, el producto 70 con el peso molecular 449,55 ($C_{27}H_{31}NO_5$), MS(ESI): 450,36 ($M + H^+$).

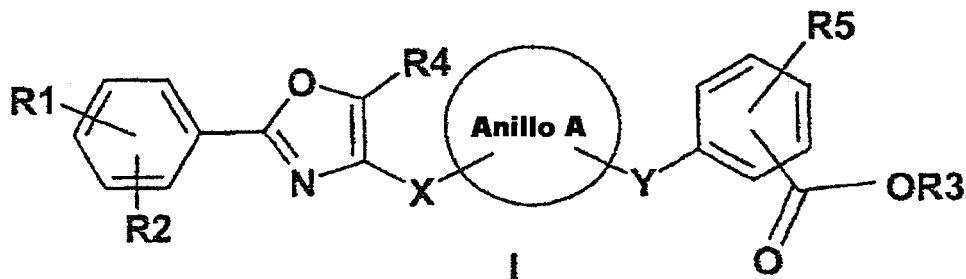
Ejemplo XLVII

**71***Ácido 2-{3-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexiloximetil}-6-metil-benzoico 71*

A partir del éster metílico de ácido 2-(3-hidroxi-ciclohexiloximetil)-6-metil-benzoico y de 2-(4-metoxi-fenil)-4-yodometil-5-metil-oxazol se obtiene, análogamente al compuesto 50, el producto 71 con el peso molecular 465,55 ($C_{27}H_{31}NO_6$), MS(ESI): 466,37 ($M + H^+$).

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I,



en los que

Anillo A significa cicloalcandiilo (C_3-C_8), cicloalquendiilo (C_3-C_8), realizándose en los anillos de cicloalcandiilo o cicloalquendiilo que uno o varios átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno;

R1, R2, R4, R5 independientemente unos de otros, significan H, F, Cl, Br, OH, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6);

R3 significa H, alquilo (C_1-C_6);

X significa alcandiilo (C_1-C_6), pudiendo en el grupo alcandiilo uno o varios átomos de carbono estar reemplazados por átomos de oxígeno;

Y significa alcandiilo (C_1-C_6), realizándose en el grupo alcandiilo que uno o varios átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno;

así como sus sales fisiológicamente compatibles.

2. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1,

caracterizados porque en ellos

Anillo A significa cicloalcandiilo (C_3-C_8), cicloalquendiilo (C_3-C_8), realizándose en los anillos de cicloalcandiilo o cicloalquendiilo que uno o varios átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno;

R1, R2, R4 independientemente unos de otros, significan H, F, Cl, Br, OH, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6);

R5 significa alquilo (C_1-C_6);

R3 significa H, alquilo (C_1-C_6);

X significa alcandiilo (C_1-C_6), realizándose en el grupo alcandiilo que uno o varios átomos de carbono están reemplazados por átomos de oxígeno;

Y significa alcandiilo (C_1-C_6), realizándose en el grupo alcandiilo que uno o varios átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno;

así como sus sales fisiológicamente compatibles.

3. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2,

caracterizados porque en ellos

Anillo A significa cicloalcandiilo (C_3-C_8), cicloalquendiilo (C_3-C_8);

R1, R2 independientemente uno de otro, significan H, F, Cl, Br, OH, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , alquilo (C_1-C_6), O-alquilo (C_1-C_6);

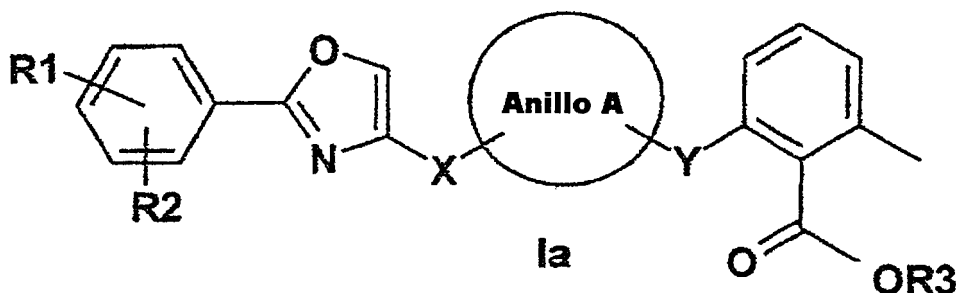
R3 significa H, alquilo (C₁-C₆);

X significa alcandiilo (C₁-C₆), realizándose en el grupo alcandiilo que uno o varios átomos de carbono están reemplazados por átomos de oxígeno;

Y significa alcandiilo (C₁-C₆), realizándose en el grupo alcandiilo que uno o varios átomos de carbono están reemplazados por átomos de oxígeno;

así como sus sales fisiológicamente compatibles.

4. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, con la estructura Ia



en los que

Anillo A significa ciclohexandiilo;

R1, R2 independientemente uno de otro, significan H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆);

R3 significa H, alquilo (C₁-C₆);

X significa alcandiilo (C₁-C₆), realizándose en el grupo alcandiilo que uno o varios átomos de carbono están reemplazados por átomos de oxígeno;

Y significa alcandiilo (C₁-C₆), realizándose en el grupo alcandiilo que uno o varios átomos de carbono están reemplazados por átomos de oxígeno;

así como sus sales fisiológicamente compatibles.

5. Medicamentos que contienen uno o varios de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4.

6. Medicamentos que contienen uno o varios de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 y una o varias sustancias activas.

7. Medicamentos que contienen uno o varios de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 y una o varias sustancias activas que disminuyen el nivel de lípidos o triglicéridos.

8. Utilización de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos del metabolismo.

9. Uso de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la diabetes del tipo II.

10. Uso de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del síndrome X.

11. Uso de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la tolerancia perturbada a glucosa.

12. Uso de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos de la comida.

13. Uso de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la obesidad.

ES 2 278 077 T3

14. Uso de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la cardiomiopatía.

5 15. Uso de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

16. Uso de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la osteoporosis.

10 17. Uso de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la aterosclerosis.

15 18. Uso de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

19. Uso de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de inflamaciones.

20 20. Uso de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con por lo menos una sustancia activa adicional, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos del metabolismo de los lípidos.

25 21. Uso de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con por lo menos una sustancia activa adicional, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la diabetes del tipo II.

30 22. Uso de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con por lo menos una sustancia activa adicional, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del síndrome X.

23. Procedimiento para la preparación de un medicamento que contiene uno o varios de los compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque la sustancia activa se mezcla con un vehículo farmacéuticamente apropiado y esta mezcla se lleva a una forma apropiada para la administración.