



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 290 439**

⑮ Int. Cl.:

**A61K 31/421** (2006.01)    **A61K 31/426** (2006.01)  
**A61K 31/429** (2006.01)    **A61K 31/506** (2006.01)  
**C07D 277/30** (2006.01)    **C07D 277/26** (2006.01)  
**C07D 277/28** (2006.01)    **C07D 277/24** (2006.01)  
**C07D 263/32** (2006.01)    **C07D 513/04** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)    **C07D 413/10** (2006.01)  
**C07D 417/04** (2006.01)    **C07D 417/10** (2006.01)  
**C07D 413/04** (2006.01)

⑫

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑬ Número de solicitud europea: **03713316 .2**

⑬ Fecha de presentación : **13.02.2003**

⑭ Número de publicación de la solicitud: **1480640**

⑭ Fecha de publicación de la solicitud: **01.12.2004**

⑯ Título: **Moduladores del receptor activado del proliferador de peroxisomas.**

⑰ Prioridad: **25.02.2002 US 359808 P**

⑮ Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY**  
Lilly Corporate Center  
Indianapolis, Indiana 46285, US

⑲ Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.02.2008**

⑳ Inventor/es: **Conner, Scott, Eugene;**  
**Knobelsdorf, James, Allen;**  
**Mantlo, Nathan, Bryan;**  
**Schkeryantz, Jeffrey, Michael;**  
**Shen, Quanrong;**  
**Warshawsky, Alan, M. y**  
**Zhu, Guoxin**

㉑ Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.02.2008**

㉒ Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

Moduladores del receptor activado del proliferador de peroxisomas.

### 5 Antecedentes de la invención

Los receptores activados del proliferador de los peroxisomas (PPAR) son miembros de la superfamilia del receptor de la hormona nuclear, que son factores de transcripción activados por el ligando que regulan la expresión del gen. Se han descubierto diversos subtipos de PPAR. Estos incluyen PPAR $\alpha$ , NUC1, PPAR $\gamma$  y PPAR $\delta$ .

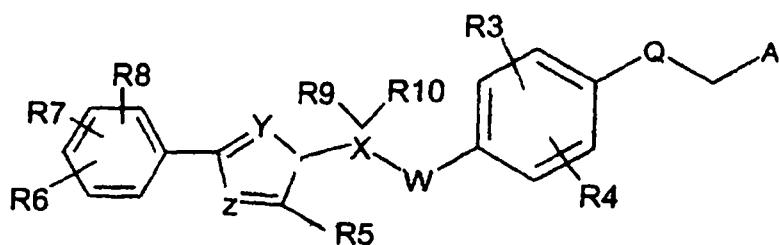
10 Se ha informado de que los subtipos del receptor PPAR $\alpha$  se activan por medio de ácidos grasos de cadena media y larga. Están implicados en la estimulación de la beta-oxidación de los ácidos grasos y con la actividad de los fibratos que produce según se dice una reducción sustancial de triglicéridos en plasma y una reducción moderada en el colesterol de la lipoproteína de baja densidad (LDL). Se ha implicado a los receptores PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  y PPAR $\delta$   
 15 en la diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, obesidad, Síndrome X y enfermedad gastrointestinal, tal como, enfermedad inflamatoria del intestino. Síndrome X es la combinación de síntomas que incluyen hiperinsulinemia combinada con hipertensión, peso corporal elevado, triglicéridos elevados y LDL elevado.

20 El tratamiento actual del Síndrome X con el agonista PPAR se refiere al uso de tiazolidindionas (TZD) u otros mejoradores de la sensibilidad a la insulina (ISE). Las TZD son una clase de agonistas gamma PPAR que han demostrado aumentar la sensibilidad de las células sensibles a la insulina. Aumentar la sensibilidad a la insulina más que la cantidad de insulina en sangre reduce la probabilidad de coma hipoglicémico. Sin embargo, las TZD e ISE tienen normalmente un pequeño efecto en la prevención de la parte cardiovascular del Síndrome X puesto que su administración no da como resultado usualmente la disminución de los triglicéridos y el colesterol LDL a la vez que aumenta el colesterol HDL. Por tanto, los efectos secundarios comúnmente asociados con el tratamiento con TZD pueden incluir una ganancia significativa de peso, y, para la troglitazona, pueden incluir toxicidad en el hígado. Por tanto, existe una necesidad de nuevos agentes farmacéuticos que afecten tratar o prevenir la enfermedad cardiovascular, de manera particular aquella asociada con el Síndrome X, evitando o minimizando a la vez la ganancia de peso, y de manera más preferible mejorando a la vez la sensibilidad a la insulina. Esto puede ser especialmente deseable cuando el agente farmacéutico activo modula de manera selectiva un subtipo de receptor PPAR proporcionando un perfil farmacológico especialmente deseable.  
 25  
 30

35 El Documento EP 0930299 se refiere a derivados del ácido propiónico que se espera que sean útiles como agentes terapéuticos para diabetes y complicaciones de la diabetes. El Documento WO 02/062774 se refiere a derivados de tiazol para tratar trastornos relacionados con PPAR. El Documento WO 01/00603 se refiere a derivados de tiazol y oxazol como activadores selectivos de PPAR delta. El Documento WO 02/062774 se refiere a derivados del ácido oxazolil-ariloxiacético y sus usos como antagonistas del PPAR.

### Resumen de la invención

40 La presente invención se dirige a los compuestos que se representan mediante la siguiente Fórmula estructural I:



55 y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

(a) R3 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R4 es metilo;

60 (b) R5 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido, ariloxialquilo (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido, ariltioalquilo (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido, arilalquilo (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) no sustituido, ariloxialquilo (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) no sustituido y ariltioalquilo (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) no sustituido;

65 (c) R6 se selecciona entre el grupo constituido por trihalometilo, -C(O) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)N alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-CO<sub>2</sub>H, cicloalquiloxi (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>), heterocíclico (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)

(d) R7 y R8 se seleccionan cada uno de manera independiente entre el grupo constituido por hidrógeno, CF<sub>3</sub>, y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

# ES 2 290 439 T3

(e) R9 se selecciona entre el grupo constituido por alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> arilalquilo C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> no sustituido, arilalquilo C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> sustituido, ariltioalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido, ariltioalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> no sustituido, ariloxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido, ariloxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> no sustituido y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

5 (f) R10 es hidrógeno;

(g) Q se selecciona entre el grupo constituido por O y C;

10 (h) W se selecciona entre el grupo constituido por O, S, y SO<sub>2</sub>;

(i) X se selecciona entre el grupo constituido por CH, CH<sub>2</sub>CH, y CHCH<sub>2</sub>;

(j) Y y Z se seleccionan cada uno de manera independiente entre el grupo constituido por O, N y S, en el que al menos uno de Y y Z se selecciona entre el grupo constituido por O y S;

15 (k) A es un grupo funcional seleccionado entre el grupo constituido por carboxilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> nitrilo, carboxamida, y (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> COOR19;

(l) n es 0, 1, 2 ó 3; y

20 (m) R19 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido de manera opcional y arilmethyl sustituido de manera opcional.

En una forma de realización, la presente invención se refiere también a las composiciones farmacéuticas que 25 comprenden al menos un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para modular de manera selectiva 30 un receptor PPAR delta poniendo en contacto el receptor con al menos un compuesto representado mediante la Fórmula Estructural I, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se cree que los compuestos de la presente invención son efectivos en tratamiento y prevención del Síndrome 35 X, la diabetes de Tipo II, la hiperglicemia, la hiperlipidemia, la obesidad, la coagulopatía, la hipertensión, la atherosclerosis, y otros trastornos relacionados con el Síndrome X y las enfermedades cardiovasculares. De manera adicional, se pueden asociar los compuestos con efectos secundarios clínicos menores de los compuestos actualmente usados para tratar estas dolencias. De manera adicional, los compuestos de esta invención pueden ser útiles para disminuir el fibrinógeno, aumentar los niveles de HDL, tratar la enfermedad renal, controlar el peso deseable, tratar las enfermedades de desmielinización, tratar algunas infecciones víricas, y tratar la enfermedad del hígado.

## 40 Descripción detallada de la invención

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

45 Tal como se usa en el presente documento, los grupos alquilo incluyen hidrocarburos de cadena lineal y ramificada, que están completamente saturados.

Los grupos cicloalquilo, tal como se usan en el presente documento, incluyen hidrocarburos cíclicos, que están 50 parcial o completamente saturados.

Tal como se usa en el presente documento, el término "halo" significa Cl, F, o Br. Los grupos halo especialmente preferidos son Cl y F.

55 Un grupo trihalometilo especialmente preferido es -CF<sub>3</sub>.

Tal como se usa en el presente documento, cuando Q es unión único significa que Q está ausente y el grupo -C(R30)(R40) está directamente enlazado con el fenilo.

60 Tal como se usa en el presente documento cuando arilalquilo es arilalquilo C<sub>0</sub>, entonces el grupo arilo está directamente enlazado con el grupo al cual se enlaza el grupo arilalquilo. Por ejemplo (pero no se limita a), si arilo es fenilo entonces arilalquilo C<sub>0</sub> significa un grupo fenilo y arilalquilo C<sub>1</sub> significa un bencilo.

Tal como se usa en el presente documento, los grupos arilo incluyen sistemas de anillo aromático carbocíclicos 65 (por ejemplo, fenilo), sistemas de anillo aromático policíclico condensados (por ejemplo, naftilo y antracenilo) y sistemas de anillo aromático condensados con sistemas de anillo no aromático carbocíclicos (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y benzodioxilo). Un grupo arilo especialmente preferido es fenilo.

# ES 2 290 439 T3

Grupo heterocíclico y heterociclo, tal como se usan en el presente documento, es un sistema de anillo que tiene al menos un heteroátomo tal como nitrógeno, azufre u oxígeno. Los grupos heterocíclicos/heterociclo incluyen benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotienilo, isoquinolilo, isoxazolilo, morfolino, oxadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolilo, tetrahidropiranilo, dioxaborolan-3-il y tienilo.

5 Los sustituyentes adecuados cuando al menos uno de dichos R5, R6, R9 y R19 está sustituido son uno o más seleccionados de manera independiente entre el grupo constituido por halo, -(O)-alquil(C1-C5)-COOH, alquilo C1-C5, y CF<sub>3</sub>. Cuando R19 está sustituido, se prefiere que existan entre 1-3 substituciones sobre dicho grupo R19. Cuando R9, R5 o R6 están sustituidos, se prefiere de manera especial que existan 1 ó 2 sustituyentes independientes sobre dicho grupo R9, R5 o R6.

Tal como se usa en el presente documento, la frase “modulado de manera selectiva” significa un compuesto cuya CE50 para el receptor PPAR indicado es al menos 10 veces inferior a su CE50 para los otros subtipos de receptor PPAR.

15 Cuando un compuesto representado mediante la Fórmula Estructural I tiene más de un sustituyente quiral este puede existir en formas diastereoisoméricas. Se pueden separar los pares diastereoisoméricos mediante procedimientos conocidos por aquellas personas expertas en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización y se pueden separar los enantiómeros individuales comprendidos dentro de cada par usando procedimientos familiares a los técnicos expertos. La presente invención incluye cada diastereoisómero de los compuestos de Fórmula Estructural I y las mezclas de los mismos.

25 Algunos compuestos de Fórmula Estructural I pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que pueden ser separables. La asimetría de torsión debida a la rotación restringida en torno a una unión única asimétrico, por ejemplo debido al impedimento estérico o a una tensión en el anillo, puede permitir la separación de diferentes confórmeros. La presente invención incluye cada isómero conformacional de los compuestos de Fórmula Estructural I y las mezclas de los mismos.

30 Algunos compuestos de Fórmula Estructural I pueden existir en forma zwitteriónica y la presente invención incluye cada forma zwitteriónica de los compuestos de Fórmula Estructural I y las mezclas de los mismos.

“Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a las sales de los compuestos de Fórmula Estructural I que son sustancialmente no-tóxicas para los mamíferos. Las sales farmacéuticamente aceptables típicas incluyen aquellas sales preparadas mediante reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico o una base orgánica o inorgánica. Dichas sales se conocen como sales de adición de base, de manera respectiva. Deberá reconocerse que el contraión concreto que forma parte de cualquier sal de esta invención no es de naturaleza crítica, en tanto en cuanto la sal como un todo sea farmacéuticamente aceptable y en tanto en cuanto las calidades indeseables del contraión no contribuyan a la sal como un todo. Se pueden preparar estas sales mediante procedimientos conocidos por aquellas personas expertas en la técnica.

40 El término, ingrediente activo significa los compuestos genéricamente descritos mediante la Fórmula Estructural I así como las sales de dichos compuestos.

45 El término farmacéuticamente aceptable significa que el vehículo, diluyente, excipientes y la sal deben ser compatibles con los otros ingredientes de la composición, y que tengan un perfil aceptable de seguridad para el uso en un mamífero. Se prefiere que dicho mamífero sea un paciente humano. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan mediante procedimientos conocidos en la técnica usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles.

50 Prevenir se refiere a reducir la probabilidad de que el receptor incurra o desarrolle cualquiera de las dolencias patológicas descritas en el presente documento. El término prevenir es particularmente aplicable a un paciente que es susceptible a la dolencia patológica concreta.

55 Tratar se refiere a mediar una enfermedad o dolencia y prevenir, o mitigar, su progresión adicional o mejorar los síntomas asociados con la enfermedad o la dolencia.

60 “Cantidad farmacéuticamente efectiva” significa la cantidad de un compuesto, o de su sal del mismo, que estimulará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, o mamífero. Se puede administrar dicha cantidad profilácticamente a un paciente que se cree que es susceptible al desarrollo de una enfermedad o dolencia. Dicha cantidad cuando se administra profilácticamente a un paciente puede ser también efectiva para prevenir o disminuir la gravedad de la dolencia mediada. Se pretende que dicha cantidad incluya una cantidad suficiente para modular un receptor PPAR seleccionado o para prevenir o mediar una enfermedad o dolencia. Generalmente, la cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I estará entre 0,02 a 5000 mg por día. De manera preferible 1 a 1.500 mg por día. Se puede presentar la dosis deseada en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados.

65 Un “mamífero” es un individuo animal que es miembro de la clase taxonómica Mamíferos. La clase Mamíferos incluye seres humanos, monos, chimpancés, gorilas, ganado bovino, ganado porcino, caballos, ganado ovino, perros, gatos, ratones, y ratas.

## ES 2 290 439 T3

Es más preferida la administración a un ser humano. Los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad cardiovascular, para aumentar los niveles de colesterol HDL en suero, para disminuir los niveles de triglicéridos en el suero y para disminuir los niveles de colesterol LDL en suero. Los niveles elevados de triglicéridos y LDL, y niveles bajos de HDL, son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades de corazón, apoplejía, y trastornos y enfermedades del sistema circulatorio.

Los compuestos y composiciones de la presente invención son también útiles para tratar y/o prevenir la obesidad.

De manera adicional, estos compuestos y composiciones son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de la diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM) con ganancias reducidas o sin ganancias de peso corporal por los pacientes. Por tanto, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para tratar o prevenir los trastornos agudos o transitorios en la sensibilidad a la insulina, tales como se producen algunas veces tras la cirugía, el trauma, el infarto de miocardio, y similares. De forma adicional, los compuestos de esta invención pueden ser útiles para tratar ciertas afecciones autoinmunes. El médico normalmente experto conocerá cómo identificar a los seres humanos que se beneficiarán de la administración de los compuestos y composiciones de la presente invención.

La invención se refiere también al uso de un compuesto de Fórmula I tal como se ha descrito anteriormente, para la fabricación de un medicamento para tratar una dolencia mediada por el receptor PPAR.

Se puede usar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula Estructural I para la Preparación de un medicamento útil para tratar el Síndrome X, la diabetes, tratar la obesidad, disminuir los niveles de triglicéridos, disminuir los niveles de LDL en suero, aumentar el nivel de lipoproteína de alta densidad en plasma, y para tratar, prevenir o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis, y/o para prevenir o reducir el riesgo de tener un primer o posterior episodio de enfermedad aterosclerótica en mamíferos, de manera concreta en seres humanos. De manera general, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención reduce normalmente los niveles de triglicéridos en suero de un paciente en aproximadamente un 20% o más, y aumenta los niveles de HDL en suero en un paciente. Se prefiere de manera especial que los niveles de HDL aumenten en aproximadamente un 30% o más. De manera adicional, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, usado para prevenir o tratar la NIDDM, reduce normalmente los niveles de glucosa en suero, o de manera más específica HbA1c, de un paciente en aproximadamente un 0,7% o más.

De manera ventajosa, se pueden proporcionar las composiciones que contienen el compuesto de Fórmula Estructural o las sales del mismo en forma de dosificación unitaria, conteniendo de manera preferible cada dosificación unitaria entre aproximadamente 1 y aproximadamente 500 mg. Se entenderá fácilmente, por supuesto, que se determinará por el médico la cantidad de compuesto o compuestos de Fórmula Estructural I que se administran realmente, a la luz de todas las circunstancias relevantes.

Cuando se usa en el presente documento, el Síndrome X incluye el síndrome prediabético de resistencia a la insulina y las complicaciones resultantes del mismo, resistencia a la insulina, diabetes no dependiente de insulina, dislipidemia, obesidad por hiperglicemia, coagulopatía, hipertensión y otras complicaciones asociadas con la diabetes. Los procedimientos y tratamientos mencionados en el presente documento incluyen lo anterior y abarcan el tratamiento y/o la profilaxis de una cualquiera de o cualquier combinación de las siguientes: síndrome prediabético de resistencia a la insulina, las complicaciones resultantes del mismo, resistencia a la insulina, diabetes no dependiente de insulina o de Tipo II, dislipidemia, hiperglicemia, dolencias autoinmunes, obesidad y las complicaciones asociadas con la diabetes que incluyen la enfermedad cardiovascular, de manera especial la aterosclerosis.

Las composiciones se formulan y administran en la misma manera general tal como se detalla en el presente documento. Se pueden usar los compuestos de la presente invención efectivamente sólos o en combinación con uno o más agentes activos adicionales dependiendo de la terapia diana deseada. La terapia de combinación incluye la administración de una composición de dosificación farmacéutica única que contiene un compuesto de Fórmula Estructural I y uno o más agentes activos adicionales, así como la administración de un compuesto de Fórmula Estructural I y cada agente activo en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, se pueden administrar al paciente un compuesto de Fórmula Estructural I o sal del mismo y un secretagogo de la insulina tal como las biguanidas, tiazolidindionas, sulfonilureas, insulina, o los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa conjuntamente en una composición de dosificación oral única tal como un comprimido o cápsula, o administrarse cada agente en formulaciones de dosificación oral separada. Cuando se usan formulaciones de dosificación separada, se pueden administrar un compuesto de Fórmula Estructural I y uno o más agentes activos adicionales esencialmente en el mismo momento, es decir, de manera concurrente, o en etapas separadas, es decir, secuencialmente; se entiende que la terapia de combinación incluye todos estos regímenes.

Un ejemplo de tratamiento de combinación o prevención de la aterosclerosis puede ser en el que un compuesto de Fórmula Estructural I o las sales del mismo se administren en combinación con uno o más de los siguientes agentes activos:

Agentes antihiperlipidémicos; agentes que aumentan el HDL en plasma; agentes antihipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas, aspirina, y similares. Tal como se ha señalado anteriormente, se pueden administrar los compuestos de Fórmula Estructural I en combinación con más de un agente activo adicional.

## ES 2 290 439 T3

Se puede ver otro ejemplo de terapia de combinación en el tratamiento de la diabetes y los trastornos relacionados en el que se pueden usar de manera efectiva los compuestos de Fórmula Estructural I, y las sales de los mismos en combinación con, por ejemplo, sulfonilureas, biguanidas, tiazolidindionas, inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa, otros secretagogos de la insulina, insulina así como los agentes activos descritos anteriormente para tratar la aterosclerosis.

5 Los compuestos de la presente invención, las sales farmacéuticamente aceptables, tienen propiedades farmacológicas valiosas y se pueden usar en composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente activos. Los excipientes son sustancias inertes tales como, sin limitación, 10 vehículos, diluyentes, rellenos, agentes aromatizantes, endulzantes, lubricantes, solubilizantes, agentes suspensores, agentes humectantes, ligantes, agentes desintegrantes, material de encapsulación y otros adyuvantes convencionales. La formulación apropiada es dependiente de la ruta de administración escogida. Las Composiciones farmacéuticas contienen normalmente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 99 por ciento en peso del ingrediente activo, 15 que es un compuesto de la presente invención.

15 De manera preferible, la formulación farmacéutica está en forma de dosificación unitaria. A “forma de dosificación unitaria” es una unidad físicamente discreta que contiene una dosis unitaria, adecuada para la administración en sujetos humanos u otros mamíferos. Por ejemplo, una forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula o comprimido, 20 o numerosas cápsulas o comprimidos. Una “dosis unitaria” es una cantidad predeterminada del compuesto activo de la presente invención, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Se puede variar o ajustar la cantidad de ingrediente activo en una dosis unitaria entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1000 miligramos o más de acuerdo con el tratamiento concreto implicado.

25 El régimen de dosificación que utilizan los compuestos de la presente invención se selecciona por una persona normalmente experta en la técnicas médicas o veterinarias, a la vista de una variedad de factores, que incluyen, sin limitación, la especie, edad, peso, sexo, y dolencia médica del receptor, la gravedad de la dolencia que se va a tratar, la ruta de administración, el nivel de la función metabólica y excretora del recipiente, la forma de dosificación empleada, 30 el compuesto concreto y la sal del mismo empleada, y similares.

30 De manera preferible, los compuestos de la presente invención se administran en una dosis diaria única, o se puede administrar la dosis diaria total en dosis divididas, dos tres, o más veces por día. Cuando la dosificación es mediante formas transdérmicas, por supuesto, la administración es continua.

35 Las rutas de administración adecuadas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, por ejemplo, la administración oral, gotas para los ojos, rectal, transmucosal, tópica, o intestinal; la dosificación parenteral (bolo o infusión), que incluye inyecciones intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así como las inyecciones intratecales, directas intraventriculares, intravenosas, intraperitoneales, intranasales, or intraoculares. Se pueden administrar también los compuestos de la invención en un sistema dirigido de dosificación del fármaco, tal como, por 40 ejemplo, en un liposoma recubierto con anticuerpos específicos de células endoteliales.

Las formulaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos y cápsulas.

Las formulaciones líquidas estériles incluyen suspensiones, emulsiones, jarabes, y elixires.

45 Se pueden fabricar las composiciones farmacéuticas de la presente invención de una manera que es conocida por sí misma, por ejemplo, por medio de procedimientos de mezcla, disolución, granulación, preparación de grajeas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización convencionales.

50 Las siguientes formulaciones farmacéuticas 1 y 2 son únicamente ilustrativas y no se pretende que limiten el alcance de la invención de ninguna manera. “Ingrediente activo”, se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula Estructural I o las sales del mismo.

### Formulación 1

55 Se preparan cápsulas de gelatina dura usando los siguientes ingredientes:

	Cantidad (mg/cápsula)
60	Ingrediente activo
	250
	Almidón, seco
	200
	Esterato de magnesio
65	10
	Total
	460 mg

# ES 2 290 439 T3

## Formulación 2

Se prepara un comprimido usando los ingredientes a continuación:

	Cantidad (mg/comprimido)
5	Ingredientiente activo
10	Celulosa, microcristalina
15	Dióxido de silicio, pirógeno
	Ácido esteárico
20	Total
25	665 mg

Se mezclan y comprimen los componentes para formar comprimidos pesando cada uno 665 mg.

En otra forma de realización adicional de los compuestos de la presente invención, se radiomarca el compuesto, tal como con carbono-14, o se tritia. Dichos compuestos radiomarcados o tritiados son útiles como estándares de referencia para ensayos *in vitro* para identificar nuevos agonistas selectivos del receptor PPAR.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para modular la secreción de insulina y como herramientas de investigación. Se prefieren algunos compuestos y condiciones comprendidas dentro del alcance de esta invención. Se pueden combinar de manera independiente las siguientes condiciones, formas de realización de la invención, y características de los compuestos relacionadas en forma tabular para producir una variedad de compuestos preferidos y condiciones de proceso preferidas. No se pretende que la siguiente lista de formas de realización de esta invención limite el alcance de esta invención de ninguna manera.

Algunas características preferidas de los compuestos de fórmula I son:

- (a) R3 es metilo;
- (f) R3 y R4 son cada uno metilo;
- (g) A es carboxilo;
- (h) W es -O-;
- (i) W es -S-;
- (l) X es C;
- (m) X es CH<sub>2</sub>C;
- (n) R9 es metilo;
- (o) R9 es bencilo;
- (p) R9 es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
- (q) R10 es hidrógeno;
- (r) R10 es metilo;
- (s) Z es N;
- (t) Z es O;
- (u) Y es O;
- (v) Y es S;
- (w) Q es O;
- (x) Q es C;

# ES 2 290 439 T3

- (aa) R5 es metilo;
- (bb) R5 es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>;
- 5 (cc) R5 es isopropilo;
- (dd) R5 es arilalquilo;
- 10 (ff) R6 es CF<sub>3</sub>;
- (gg) R6 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo constituido por -CO alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H, -C(O)N-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), morfolinilo, cicloalquiloxil (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo-oxi (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>), piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y aril alquilo (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>);
- 15 (hh) R7 es CF<sub>3</sub>;
- (ii) R8 es CF<sub>3</sub>
- (kk) R8 es hidrógeno;
- 20 (nn) Arilo es un grupo fenilo;
- (oo) El grupo heterocíclico contiene un O;
- 25 (pp) Un compuesto de Fórmula I que modula de manera selectiva un receptor delta;
- (rr) Un compuesto de Fórmula I para uso en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular;
- 30 (ss) Un compuesto de Fórmula I para uso en el tratamiento del Síndrome X;
- (tt) Un compuesto de Fórmula I para uso en el control de la obesidad;
- 35 (uu) Un compuesto de Fórmula I para uso en el tratamiento de la diabetes.
- (vv) Un compuesto de Fórmula I que es un agonista del receptor PPAR.
- (ww) Se seleccionan los compuestos preferidos de Fórmula I entre el grupo constituido por ácido (4-{1-[4-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etilsulfanil}-2-metil-fenoxy)-acético, ácido (2-metil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etilsulfanil}-fenoxy)-acético, ácido 3-(2-metil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etoxi}-fenil)-propiónico, ácido (4-{1-[4-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxy}-2-metil-fenoxy)-acético, ácido 3-(4-{1-[4-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etil]-2-(4-trifluorometil-fenil)tiazol-5-il]-etoxy}-2-metil-fenoxy)-propiónico; ácido (2-metil-4-(1-[4-fenetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etilsulfanil)-fenoxy)-acético, ácido (2-metil-4-[1-[4-fenetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxy]-fenoxy)-acético, ácido 3-(2-metil-4-[1-[4-fenetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxy]-fenil)-propiónico, ácido (2-metil-4-{1-[4-fenil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etilsulfonil}-fenoxy)-acético, ácido 3-(2-metil-4-{1-[4-fenil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxy}-fenil)-propiónico, ácido (4-[1-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il)-etoxy)-2-metil-fenoxy)-acético, ácido (4-[1-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenoxy)-acético, ácido 3-(4-[1-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico, ácido 3-(4-[1-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-etilsulfanil)-fenoxy)-acético, ácido (2-metil-4-[1-[4-fenil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il)-etoxy)-2-metil-fenoxy)-acético, ácido (4-[1-[4-(2-cloro-6-fluorofenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il)-etoxi)-2-metil-fenoxy)-acético, ácido 3-(4-[1-[4-(3,5-bis-trifluorometil-fenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenoxy)-acético, ácido (4-[1-[4-(2-cloro-6-fluorofenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenoxy)-acético, ácido 3-(4-[1-[4-(3,5-bis-trifluorometil-fenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenoxy)-acético, ácido (4-[1-[4-(2-cloro-6-fluorofenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico, ácido 3-(4-(1-[4-(2-cloro-6-fluorofenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi)-2-metilfenil)-propiónico, ácido 3-(4-(1-[4-(2-cloro-6-fluorofenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi)-2-metil-fenil)-propiónico, ácido 3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-fenil)-propiónico, ácido 3-(2-metil-4-[1-[4-fenetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-fenil)-propiónico, ácido (R)-3-(2-metil-4-[2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-propoxi]-fenil)-propiónico, ácido (R)-3-(2-metil-4-[2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propoxi]-fenil)-propiónico, ácido (4-[1R-[4-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-etil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico, ácido (4-[1S-[4-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-etil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenoxy)-acético, ácido (4-[1S-[4-fenetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-fenoxy)-acético, ácido (2-metil-4-[1R-[4-fenetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-fenoxy)-acético, ácido (R)-4-[1-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenoxy)-acético, ácido (S)-(4-[1-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenoxy)-acético, ácido (S)-(4-[1-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenoxy)-acético, ácido (R)-(4-[1-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-

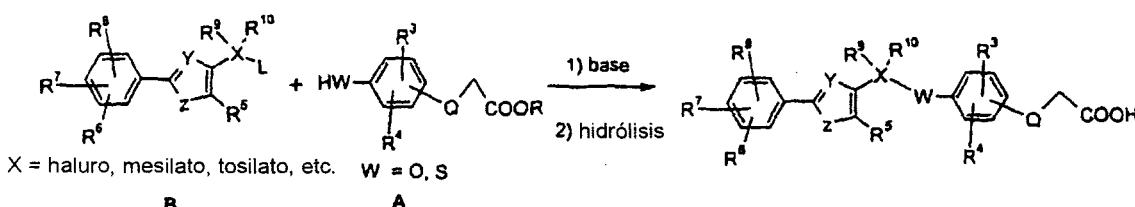
5 il]-etoxi]-2-metil-fenoxy)-acético, ácido (S)-3-(4-[1-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-metilfenil)-propiónico, ácido (R)-3-(4-[1-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-metilfenil)-propiónico, ácido (R)-3-(4-[1-[4-(2-cloro-6-fluorofenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico, ácido (S)-3-(4-[1-[4-(2-cloro-6-fluoro-fenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico, ácido (R)-(4-[1-[4-(2-cloro-6-fluoro-fenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-acético, ácido (S)-(4-[1-[4-(2-cloro-6-fluoro-fenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-acético, ácido (S)-(2-metil-4-[1-[4-fenilsulfanilmethyl-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-fenoxi)-acético, ácido (R)-(2-metil-4-[1-[4-fenilsulfanilmethyl-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-fenoxi)-acético, ácido (R)-3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-fenil)-propiónico, ácido 3-(4-[1-[4-etyl-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico, ácido (4-[1-[4-etyl-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenoxi)-acético, ácido (4-[1-[4-etyl-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenoxi)-acético, ácido (4[1R-[4-etyl-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metilfenoxi)-acético, ácido (4-[1S-[4-etyl-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metilfenoxi)-acético, ácido 3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-2-fenil-etoxi]-fenil)-propiónico, ácido 3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-but-3-eniloxi]-fenil)-propiónico, ácido 3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-pentiloxi]-fenil)-propiónico, ácido 3-(4-[1-[4-terc-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico, ácido 3-(4-[1-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metilfenil)-propiónico, ácido 3-(4-[2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-propoxi]-2-metil-fenil)-propiónico, ácido (R)-3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-fenil)-propiónico, ácido 3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-butoxi]-fenil)-propiónico, ácido 3-(4-[1-[2-(3-ciclopentiloxi-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico, ácido 3-(4-[1-[2-(4-ciclopentiloxi-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico, ácido 3-(4-[1-[4-isopropil-2-(4-piperidin-1-il-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico, ácido 3-(4-[1-[4-isopropil-2-(3-piperidin-1-il-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico, ácido 3-(4-[1-[4-isopropil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico, ácido 3-(4-[1-[4-isopropil-2-(4-morfolin-4-il-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico, y ácido 3-(4-[1-[2-(4-hexilcarbamilo-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico.

## 35 Síntesis

Se han formado los compuestos de la presente invención tal como se describe de manera específica en los ejemplos. De manera adicional, se preparan muchos compuestos de forma más general usando un protocolo de Mitsunobu (O. Mitsunobu, 1981 Synthesis, p1) y otros procedimientos conocidos por los técnicos expertos. Pueden ser también efectivos y conocidos por los técnicos expertos, procedimientos de síntesis alternativa.

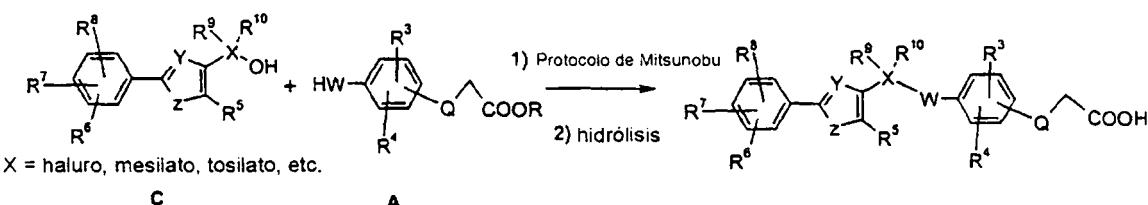
Por ejemplo, se alquila un intermedio de tipo A con un haluro de alquilo tipo el agente B en presencia de una base (por ejemplo K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). La hidrólisis en presencia de NaOH o LiOH acuoso proporciona el producto ácido.

45



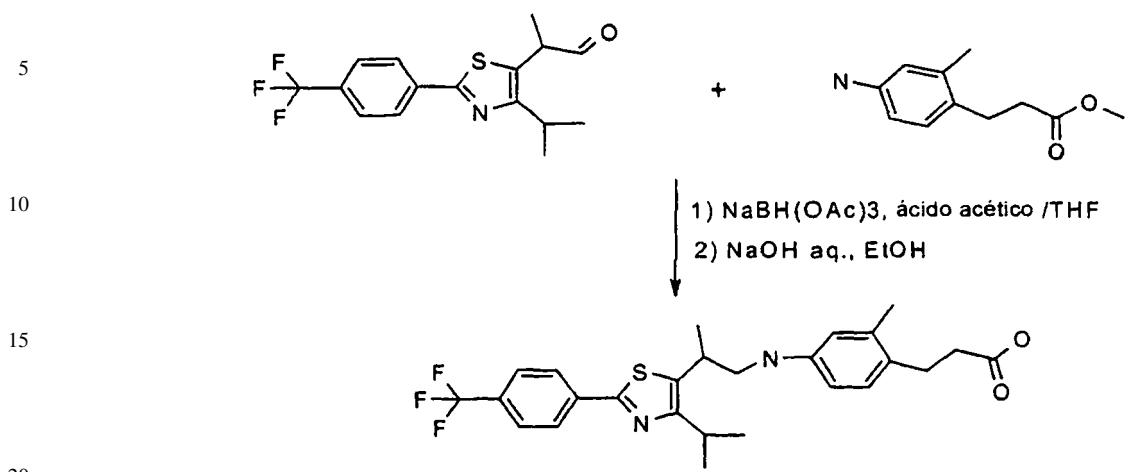
De manera alternativa, se acopla un intermedio tipo A con un alcohol C bajo la condición de la reacción de Mitsunobu (DEAD/PPh<sub>3</sub>, ADDP/Pbu<sub>3</sub>, etc.). La hidrólisis en presencia de NaOH o LiOH acuoso proporciona el producto ácido.

60

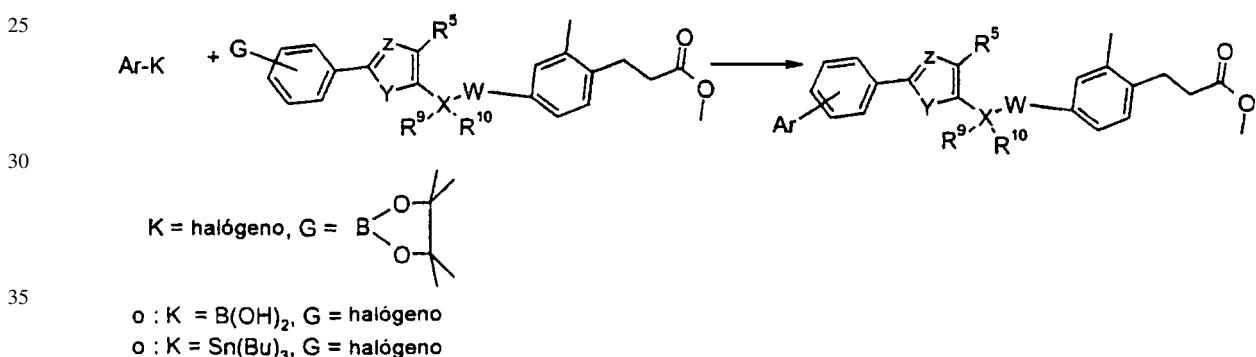


ES 2 290 439 T3

Para los compuestos con nitrógeno en el ligante, se usa el protocolo de aminación reductora, por ejemplo:



Se usan las reacciones de acoplamiento de Suzuki o acoplamiento de Stille para la síntesis de los compuestos de biliarilo.



40 Ejemplificación

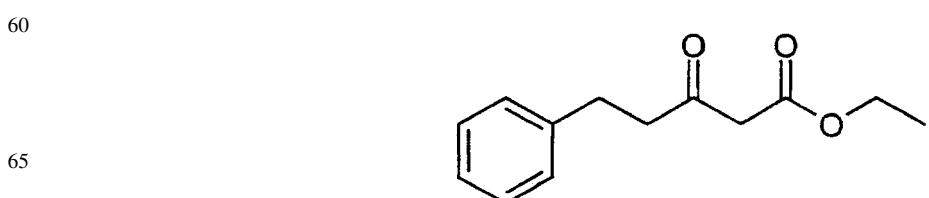
Los ejemplos proporcionados en el presente documento son ilustrativos de la invención que se reivindica en el presente documento y no se pretende que limiten el alcance de la invención reivindicada de ninguna manera.

45 Análisis instrumental

Se registró el espectro infrarrojo en un espectrómetro Perkin Elmer 781. Se registró el espectro  $^1\text{H}$  RMN en un espectrómetro Varian de 400 MHz a temperatura ambiente. Se registraron los datos tal como sigue: desplazamiento químico en ppm respecto del patrón interno de tetrametilsilano en la escala  $\delta$ , multiplicidad ( $b$  = amplio,  $s$  = singlete,  $d$  = doblete,  $t$  = triplete,  $q$  = cuartete,  $qn$  = quintete y  $m$  = multiplete), integración, constante de acoplamiento (Hz) y asignación. Se registraron los  $^{13}\text{C}$  RMN en un espectrómetro Varian de 400 MHz a temperatura ambiente. Se informó de los desplazamientos químicos en ppm respecto de tetrametilsilano en la escala  $\delta$ , con la resonancia del solvente empleada como patrón interno ( $\text{CDCl}_3$  a 77,0 ppm y  $\text{DMSO-d}_6$  a 39,5 ppm). Se obtuvo el espectro de masas de alta resolución en los espectrómetros VG ZAB 3F o VG 70 SE.

Preparación 1

### Éster etílico del ácido 3-oxo-5-fenil-pentanoico



# ES 2 290 439 T3

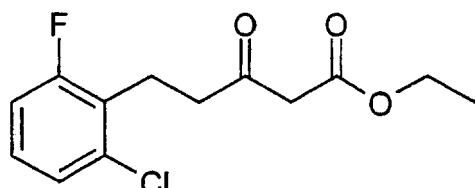
Se añadió acetoacetato de etilo (2,32 g, 20 mmol) a una solución preenfriada de LDA (2,0 M, 20 ml, 40 mmol) en THF (100 mL) a 0°C. Tras la adición, se agitó la mezcla durante 30 min, a continuación se añadió bromuro de bencilo (3,42 g, 20 mmol) gota a gota. Tras agitar a 0°C durante 30 min, se detuvo rápidamente la reacción mediante HCl 5 N, se extrajo con éter de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera hasta que éstas fueron neutras.

La concentración y la cromatografía en columna proporcionaron 1,6 g de los compuestos del título.

Los siguientes compuestos se fabrican de manera similar.

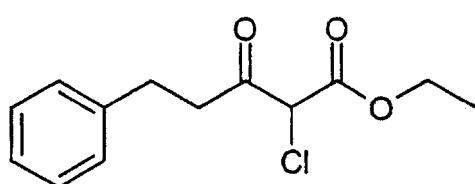
## Preparación 2

### Éster etílico del ácido 5-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-3-oxo-pentanoico



## Preparación 3

### Éster etílico del ácido 2-cloro-3-oxo-5-fenil-pentanoico

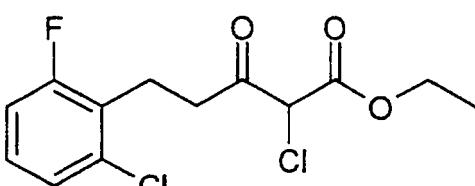


A una solución de éster etílico del ácido 3-oxo-5-fenil-pentanoico (1,6 g, 7,76 mmol) en cloruro de metileno (18 mL) se le añadió cloruro de sulfurilo (1,15 g, 8,53 mmol) gota a gota. Tras agitar a temperatura ambiente durante 6 horas, se vertió la mezcla de reacción en agua, se extrajo con cloruro de metileno, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. La concentración proporcionó el compuesto del título bruto, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Los siguientes compuestos se fabrican de manera similar:

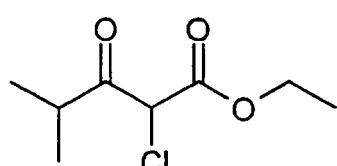
## Preparación 4

### Éster etílico del ácido 5-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-2-cloro-3-oxo-pentanoico



## Preparación 5

### Éster etílico del ácido 2-cloro-4-metil-3-oxo-pentanoico

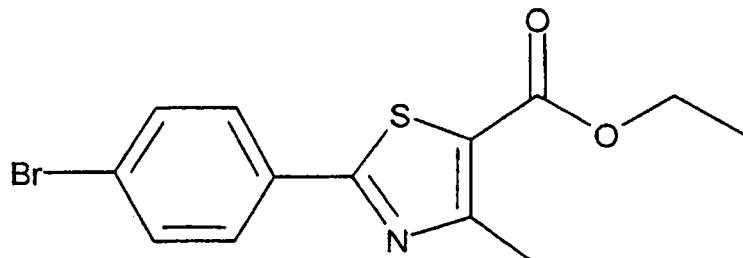


# ES 2 290 439 T3

## Preparación 6

### *Éster etílico del ácido 2-(4-bromo-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico*

5



Se calentó a reflujo 4-bromo-tiobenzamida (5 g) en tolueno durante 1 h en un matraz equipado con una trampa Dean-Stark. Se calentaron la 4-bromo-tioamida seca (3,4 g, 15 mmol) y el 2-cloroacetooacetato de etilo (2,71 g, 16,4 mmol) en etanol (1000 mL) durante la noche. Se concentró la reacción enfriada y se purificó mediante cromatografía de lecho corto. Se concentraron las fracciones que contenían el producto puro dando como resultado 1,5 g (30,6%) de éster como un sólido.

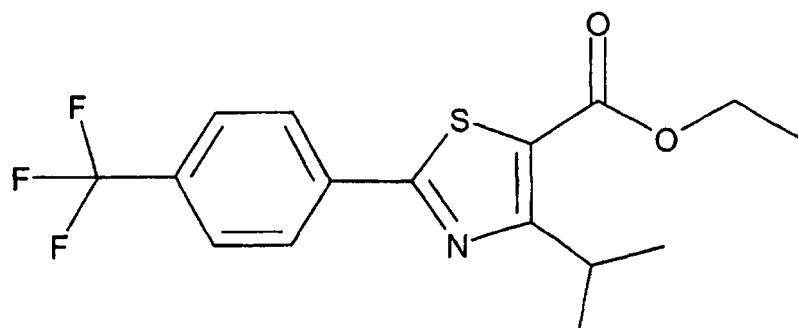
20 Los siguientes tiazoles se fabrican de manera similar:

25

## Preparación 7

### *Éster etílico del ácido 4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico*

35



## Preparación 8

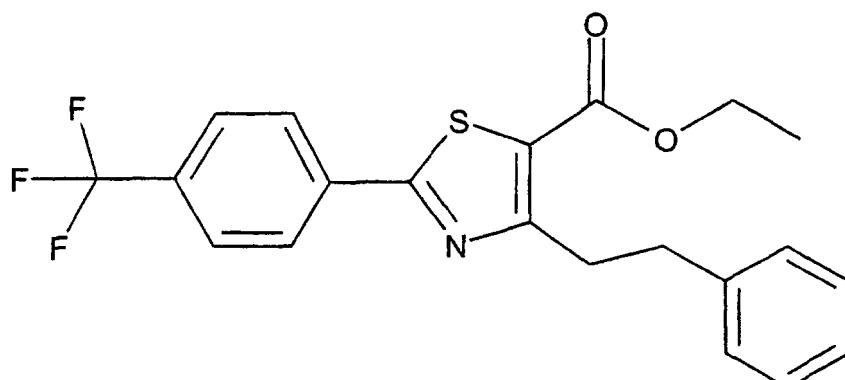
### *Éster etílico del ácido 4-fenetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico*

50

55

60

65

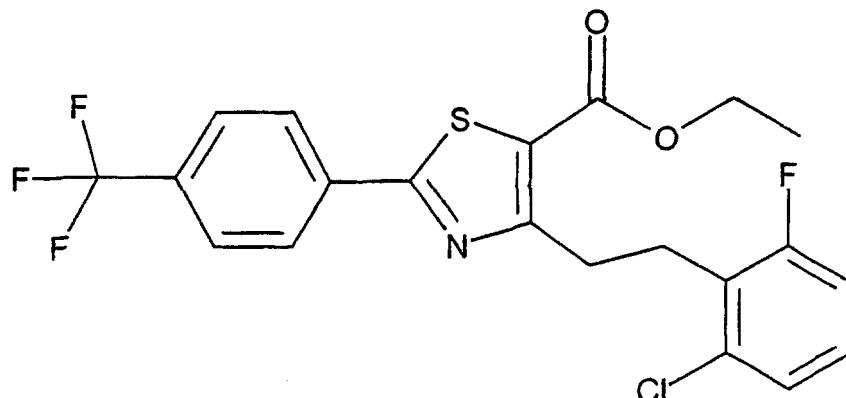


ES 2 290 439 T3

Preparación 9

Éster etílico del ácido 4-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico

5



10

15

20

Preparación 10

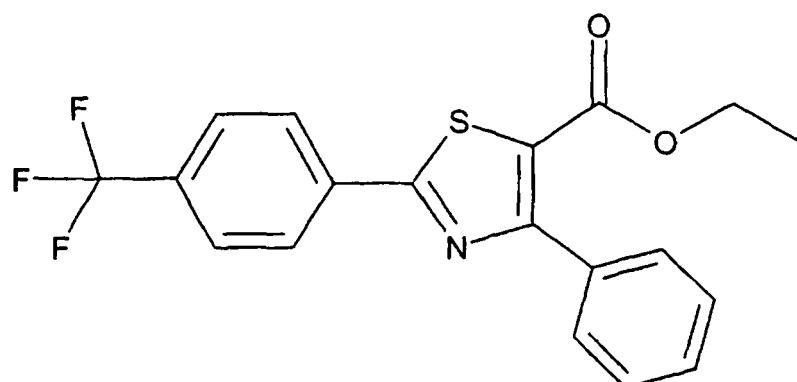
25

Éster etílico del ácido 4-fenil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-6-carboxílico

30

35

40



45

Preparación 11

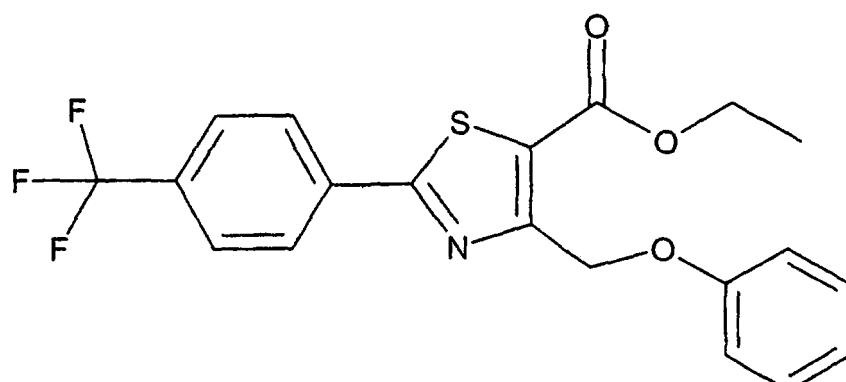
Éster etílico del ácido 4-fenoxyimetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico

50

55

60

65

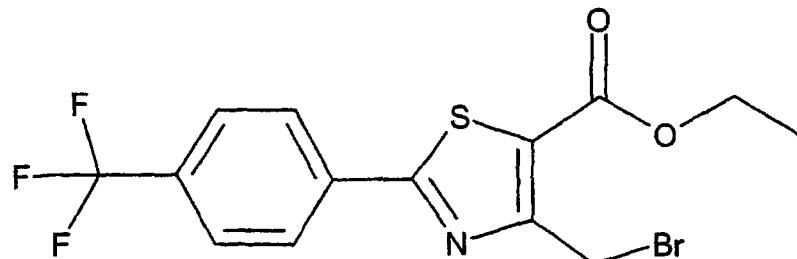


# ES 2 290 439 T3

## Etapa A

### *Éster etílico del ácido 4-bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico*

5



10

15

20 Se disolvió éster etílico del ácido 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico (1,6 g, 5,00 mmol) en cloroformo (50 ml), a continuación se añadieron N-bromosuccinimida (1,0 g, 5,5 mmol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (0,412 g, 2,5 mmol) y se calentó la reacción a reflamo. Se controló la reacción mediante TLC hasta que no quedó nada del material de partida. Se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente, a continuación se diluyó con más cloroformo (100 mL). Se añadió agua (50 mL) y se separaron las dos fases. Se lavó la fase orgánica con salmuera, a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. A continuación se concentró el material y se purificó de manera adicional usando cromatografía instantánea en columna dando como resultado 1,97 g o un 99% de rendimiento.

25

## Etapa B

### *Éster etílico del ácido 4-fenoximetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico*

30

Se combinó fenol (0,518 g, 5,5 mmol) con acetonitrilo anhidro (20 mL) y carbonato de cesio (2,3 g, 10 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se añadió a la reacción éster etílico del ácido 4-bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico (1,97 gramos, 5,00 mmol). Se controló la reacción mediante TLC hasta que se consumió todo el bromuro. Se diluyó la reacción con éster etílico (100 mL), a continuación se añadió NaOH 0,1 N (50 mL). Se separaron las dos fases, a continuación se lavó la fase orgánica con agua (50 mL), y salmuera (50 mL). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró. Se purificó el material de manera adicional usando la cromatografía instantánea dando como resultado 1,75 g o un 86% de rendimiento del producto.

35

40 Los siguientes compuestos se fabrican de manera similar:

## Preparación 12

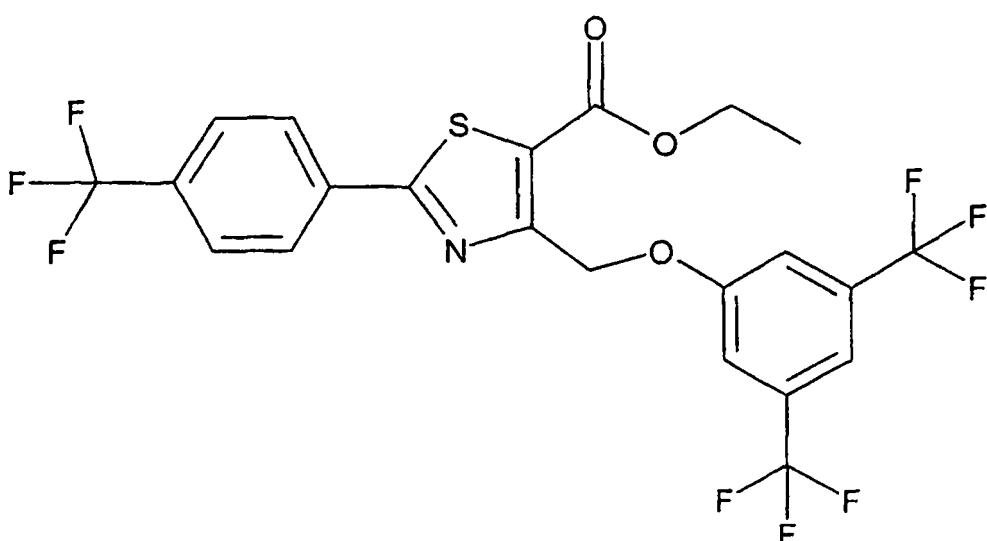
### *Éster etílico del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-fenoxy)metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico*

50

55

60

65

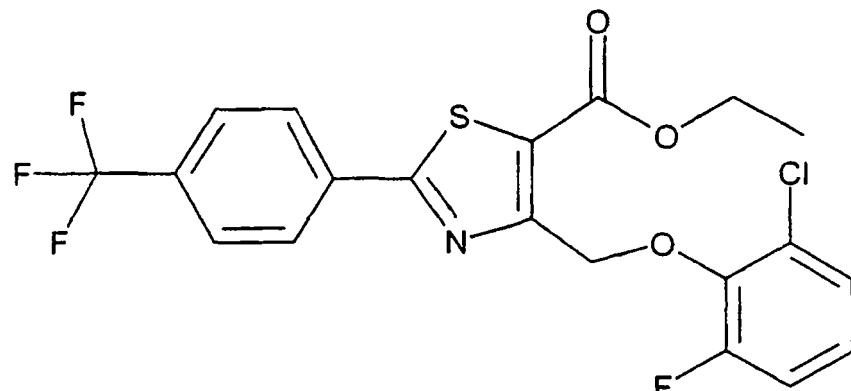


ES 2 290 439 T3

Preparación 13

Éster etílico del ácido 4-(2-cloro-6-fluoro-fenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico

5



10

15

20

Preparación 14

25

Éster etílico del ácido 4-(4-bromo-fenilsulfanilmetil)-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-carboxílico

30

35

40

45

Preparación 15

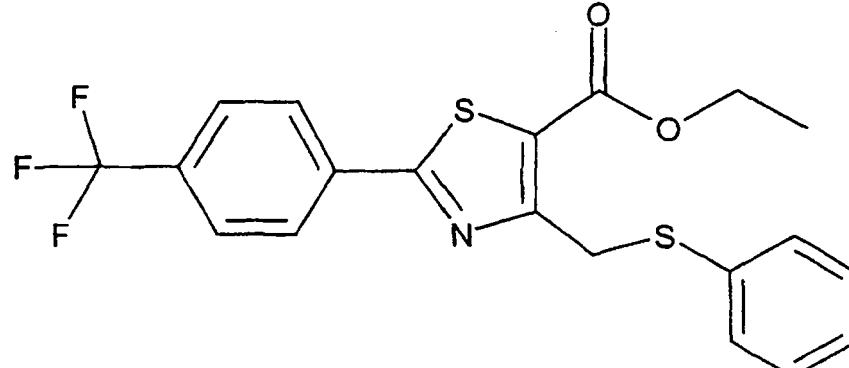
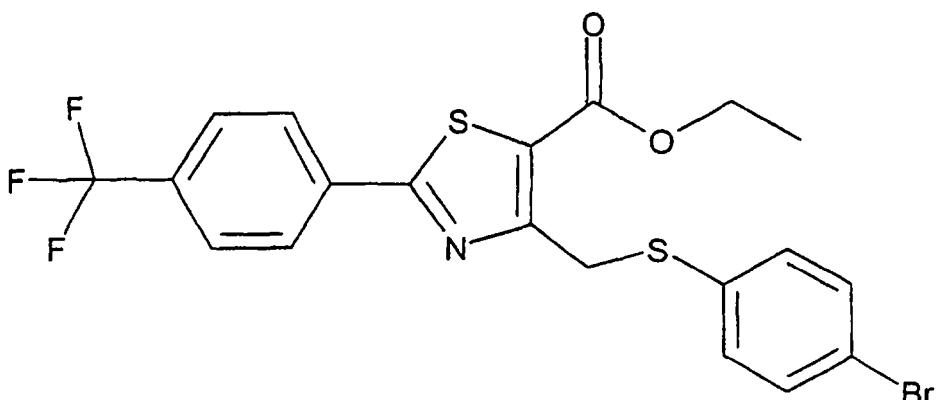
50

Éster etílico del ácido 4-fenilsulfanilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico

55

60

65



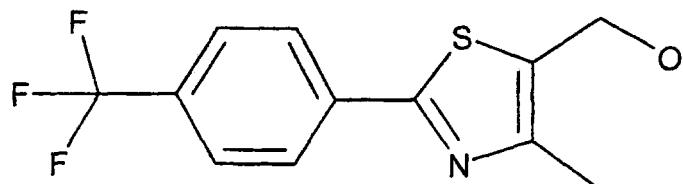
## ES 2 290 439 T3

## Preparación 16

[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol

5

10



15

Se enfrió una solución del éster etílico del ácido 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico (14,9 g, 47,3 mmol) en THF (60 mL) a 0°C y se añadió lentamente LiAlH<sub>4</sub> 1 M (47,3 mL, 47,3 mmol). Se calentó lentamente la reacción a temperatura ambiente, tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la TLC (EtOAc al 15%/hexano) mostró que se había consumido todo el éster de partida. Se enfrió la reacción y se detuvo rápidamente de manera cuidadosa con 2,4 ml de agua, 2,4 ml de NaOH 5 N y 7 mL de agua. Se filtró el sólido de color tostado claro a través de celite y se secó dando 7,70 g de producto bruto. La recristalización a partir de metanol proporcionó el alcohol puro.

25

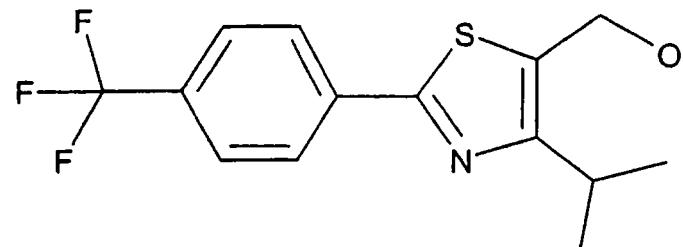
Los siguientes compuestos se fabrican de manera similar:

## Preparación 17

30 [4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol

35

40



45

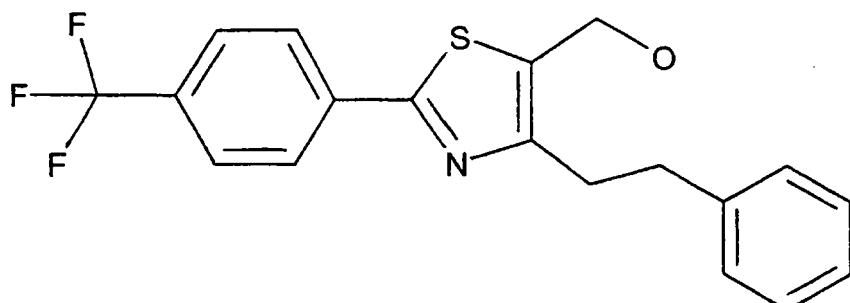
## Preparación 18

4-fenetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol

50

55

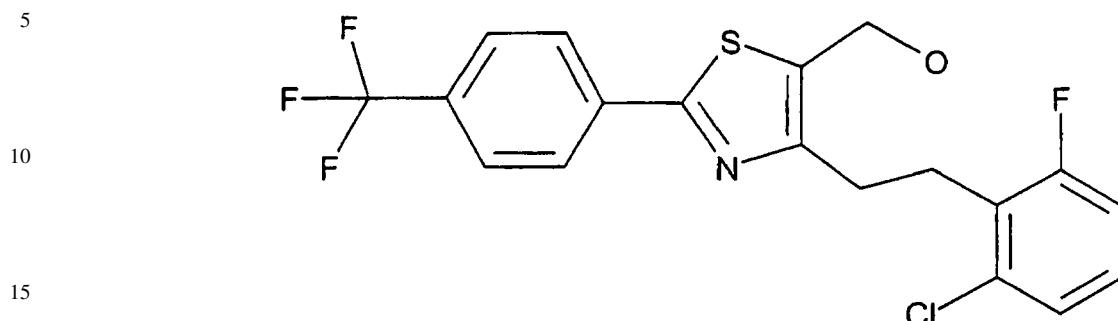
60



65

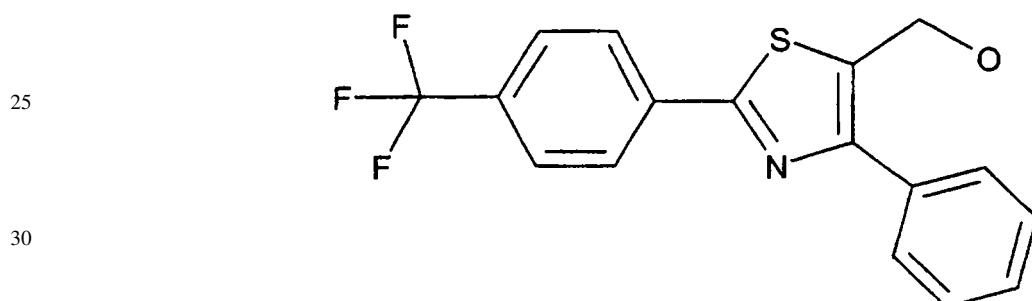
## Preparación 19

4-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol



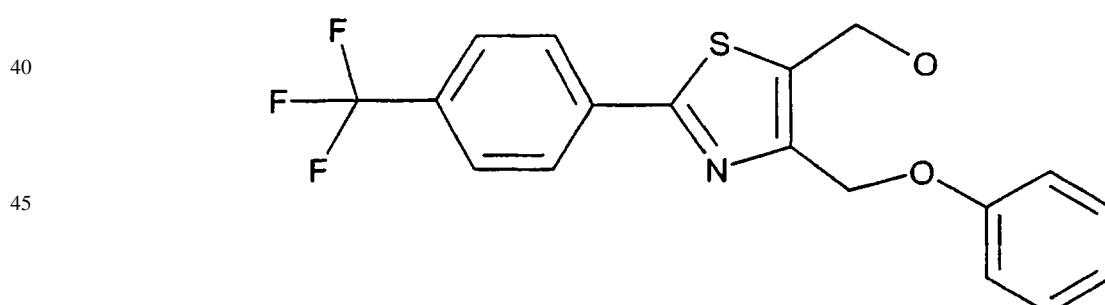
## Preparación 20

20 [4-fenil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol



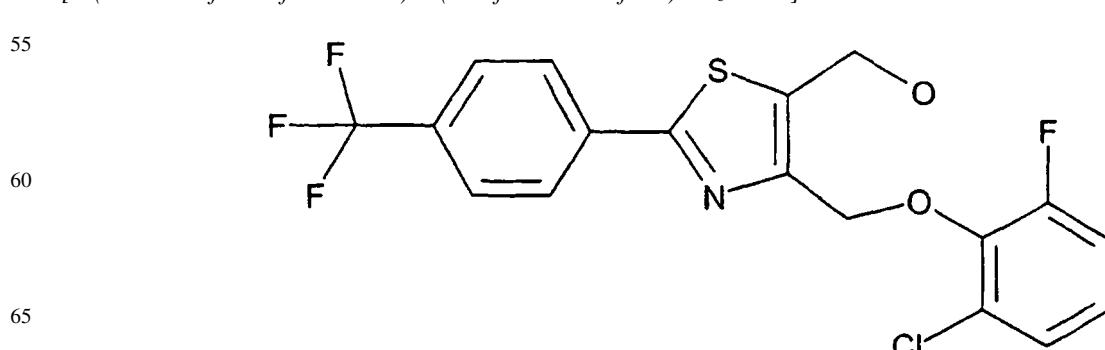
## Preparación 21

[4-fenoxyimetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol



## Preparación 22

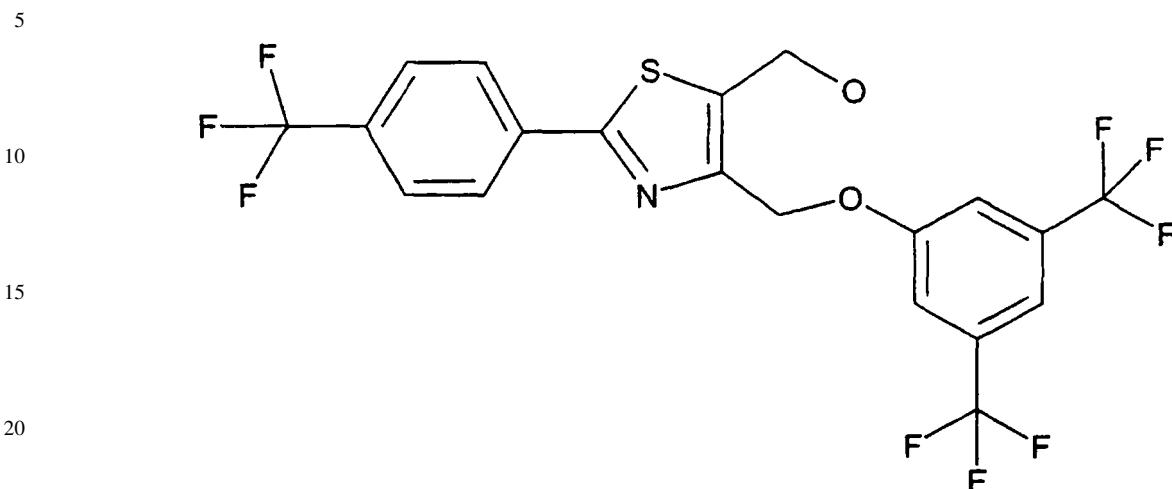
[4-(2-cloro-6-fluoro-fenoxyimetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol



ES 2 290 439 T3

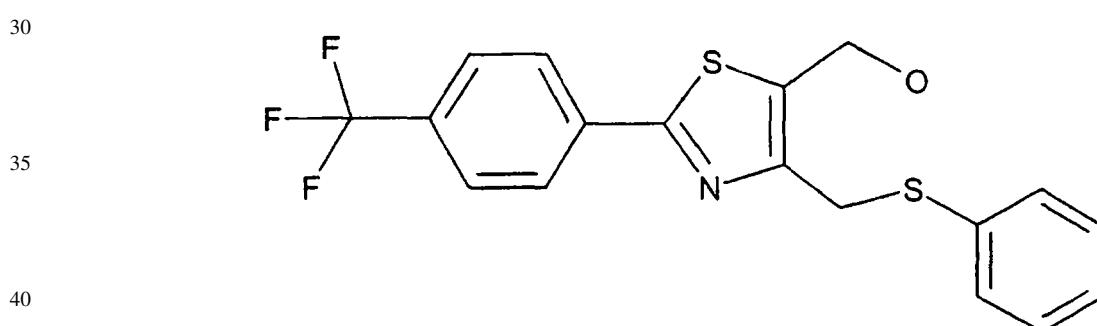
Preparación 23

[4-(3,5-bis-trifluorometil-fenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol



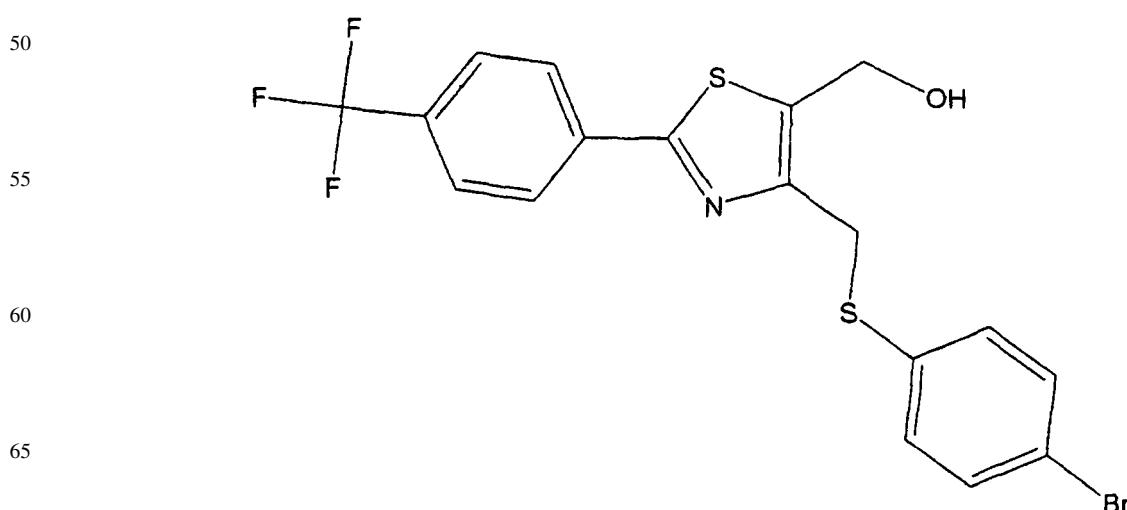
Preparación 24

[4-fenilsulfanilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol



Preparación 25

[4-(4-bromo-fenilsulfanilmetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol

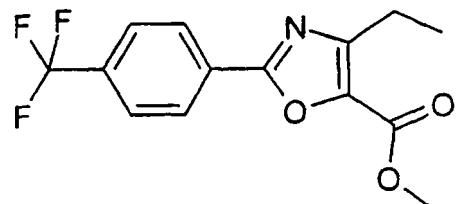


# ES 2 290 439 T3

## Preparación 26

### *Éster metílico del ácido 4-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-carboxílico*

5



10

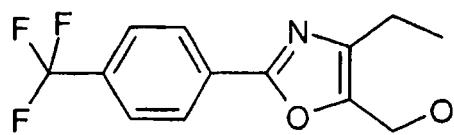
15 A una solución de ácido 4-trifluorometil benzoico (0,100 g, 0,239 mmol) en metanol (2,0 mL) se le añadió hidróxido de sodio (0,093 g, 0,287 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla hasta sequedad a vacío dando 4-trifluorometil-benzoato de sodio como un sólido blanco. A continuación se mezcló éste con NH<sub>4</sub>OAc (8,32 g, 107,9 mmol) en ácido acético glacial (500 ml) y se calentó a 100°C durante 16 horas. Tras la eliminación de los solventes en un rotavapor, se repartió el residuo entre acetato de etilo (300 mL) y bicarbonato de sodio saturado (300 mL). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (300 mL) una vez más. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (3 x 500 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice, con un gradiente de elución de 0 a 10% de acetato de etilo en hexano y se concentró proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco. Masa [EI+] 300 (M<sup>+</sup> + H).

20

25 Preparación 27

### [4-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-metanol

30



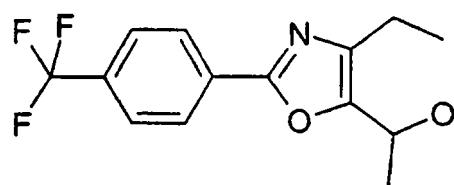
35

40 A una solución de éster metílico del ácido 4-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-carboxílico (4,63 g, 15,47 mmol) en THF (100 mL), se le añadió LiBH<sub>4</sub> en una porción a 0°C. Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora. Se añadió más LiBH<sub>4</sub> y se calentó la reacción a 60°C durante 30 minutos. Se destruyó la cantidad en exceso de LiBH<sub>4</sub> usando HCl 6 N (50 ml) gota a gota a 0°C. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo (300 mL) y salmuera (300 mL). Se lavó la fase orgánica con salmuera (3 x 300 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía instantánea, eluyendo con acetato de etilo al 60% en hexano y se concentró proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco. Masa [EI+] 272 (M + H)<sup>+</sup>.

Preparación 28

45 1-[4-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etanol

50

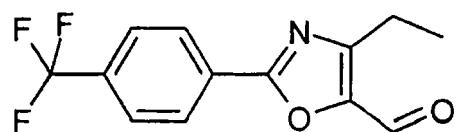


55

Etapa A

### 4-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-carbaldehído

60



65

A una solución de cloruro de oxalilo (2,0 M/DCM, 3,52 mL, 7,04 mmol) en DCM (50 mL), se le inyectó DMSO (0,998 mL, 14,1 mmol) y se agitó durante 15 minutos a -78°C. A continuación se añadió una solución de [4-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-metanol (1,59 g, 5,86 mmol) en DCM (10 mL). Tras agitar durante 30 minutos,

# ES 2 290 439 T3

se añadió trietil amina (4,08 mL, 29,3 mmol). Se mantuvo la reacción a -78°C durante otros 30 minutos, se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 horas, se lavó con salmuera (3 x 50 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, acetato de etilo al 10% en hexano) y se concentró proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco. Masa [EI+] 270 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

5

## Etapa B

### *1-[4-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etanol*

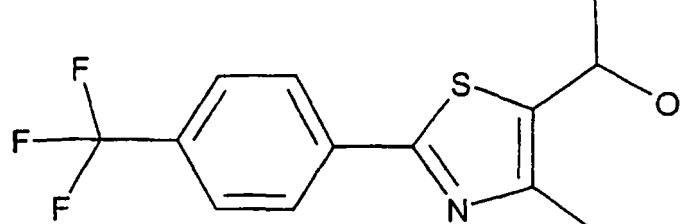
10 A una solución de 4-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-carbaldehído (0,793 g, 2,95 mmol) en THF (30 mL) a 0°C, se le añadió una solución de bromuro de metil magnesio en éter de dietilo (3,0 M, 2,0 mL, 0,60 mmol) gota a gota. Se agitó la reacción durante 5 minutos y a continuación se calentó hasta temperatura ambiente durante 30 minutos. Se detuvo rápidamente la reacción con  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac})}$  (10 mL), se repartió entre acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 50 mL). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (3 x 100 mL), 15 se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco. Se usó el producto bruto para la siguiente etapa sin purificación adicional. Masa [EI+] 286 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

Preparación de 29

20

### *1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol*

25

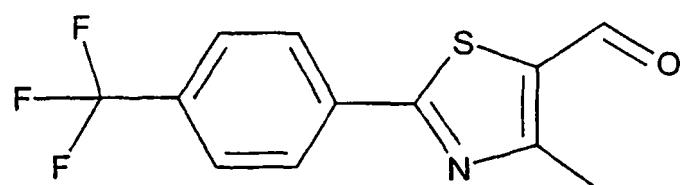


30

## Etapa A

### *4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído*

40



45

Se calentó a reflujo una mezcla de [4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-i]-metanol (5,0 g, 18,3 mmol) y  $\text{MnO}_2$  (2,4 g, 27,5 mmol) en cloroformo (110 mL) durante 48 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite. La concentración proporcionó 5 gramos del compuesto del título.

50

## Etapa B

### *1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol*

55

A una solución de 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído (1,5 g, 5,53 mmol) en THF (50 mL) a 0°C, se le añadió una solución de bromuro de metil magnesio en éter de dietilo (3,0 M, 2,0 mL, 6,0 mmol) gota a gota. Se agitó la reacción durante 5 minutos y a continuación se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 h. Se detuvo rápidamente la mezcla de reacción con  $\text{NH}_4\text{CL}_{(\text{ac})}$  (10 mL), se repartió entre éter de etilo (50 mL) y agua (50 mL). Se extrajo la fase acuosa con éter de etilo (2 x 50 mL). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (3 x 100 mL), 60 se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. La cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó 1,35 gramos del compuesto del título. Los siguientes compuestos se fabrican de manera similar.

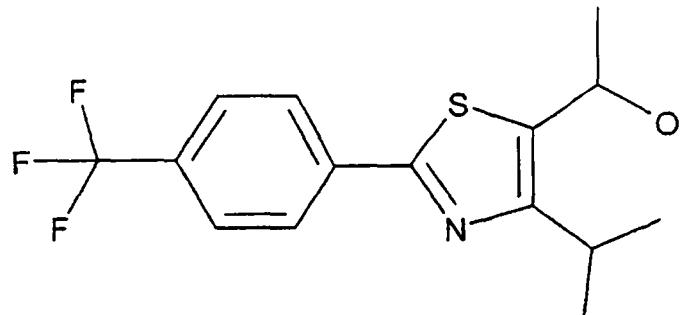
ES 2 290 439 T3

Preparación de 30

1-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol

5

10



15

20

Preparación de 31

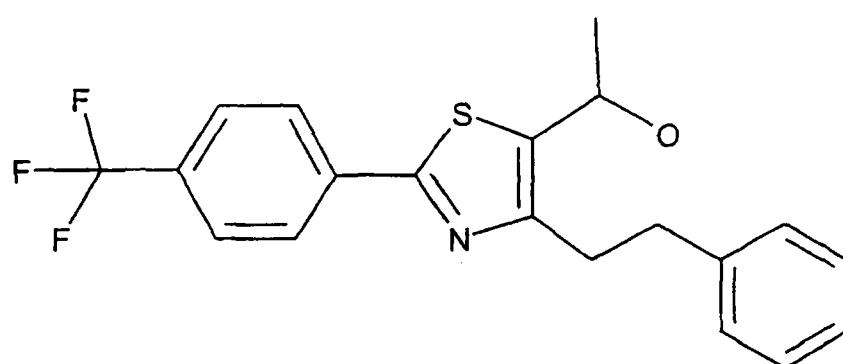
1-[4-fenetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol

25

30

35

40



45

Preparación de 32

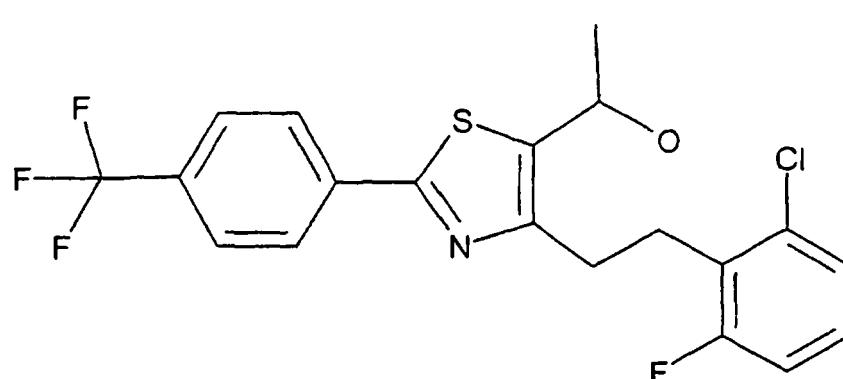
1-[4-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol

50

55

60

65

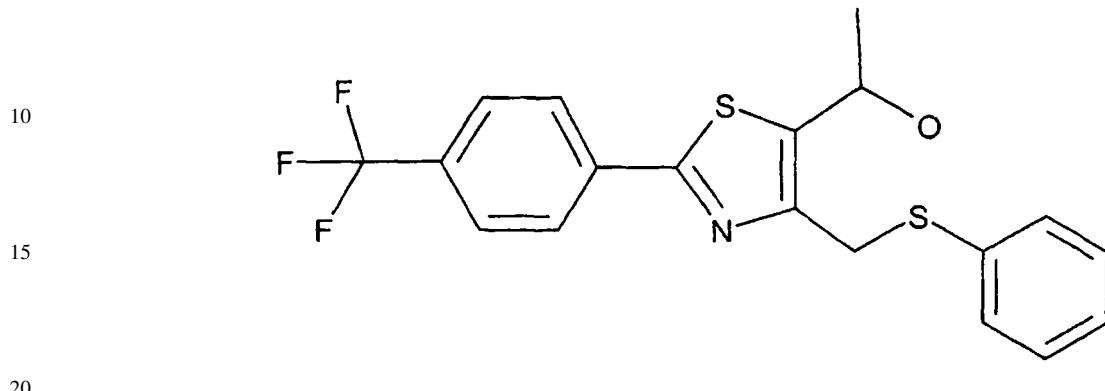


ES 2 290 439 T3

Preparación de 33

1-[4-fenilsulfanilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol

5

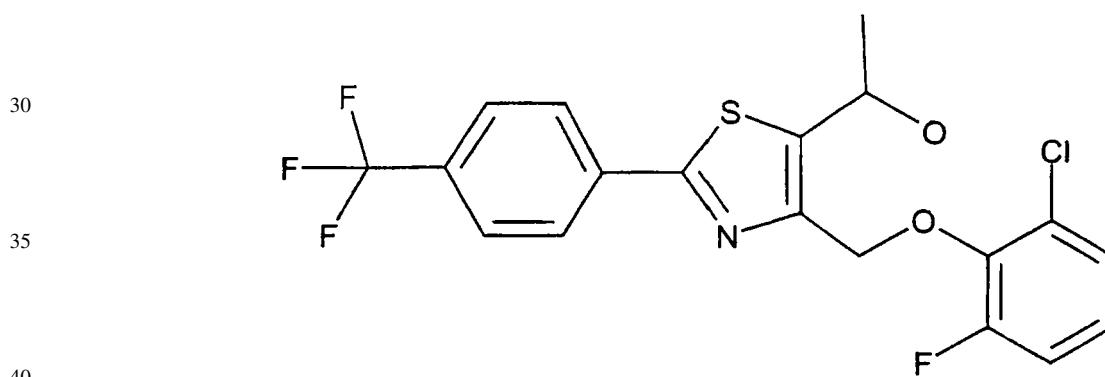


20

Preparación de 34

1-[4-(2-cloro-6-fluoro-fenoxyimetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol

25



40

Preparación de 35

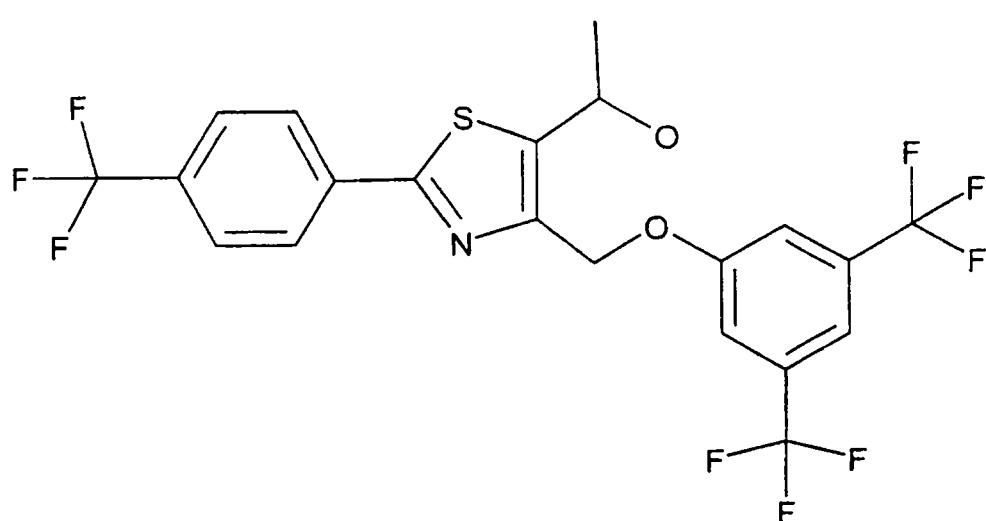
45 1-[4-(3,5-bis-trifluorometil-fenoxyimetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol

50

55

60

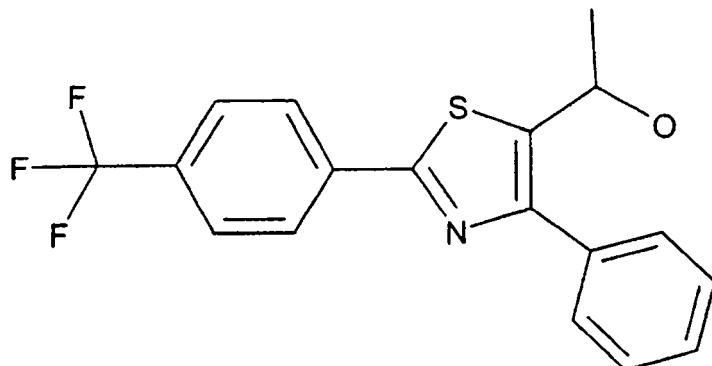
65



## Preparación 36

*1-[4-fenil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol*

5

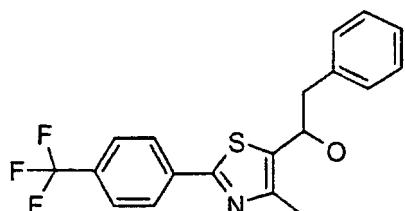


15

## Preparación 37

*1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etanol*

25



30

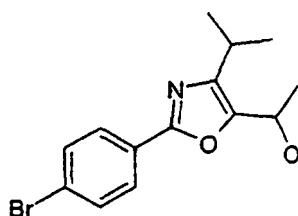
A una solución de 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído (0,5 g, 1,84 mmol) en THF (20 mL) a 0°C, se le añadió una solución de cloruro de bencil magnesio en tetrahidrofurano (2,0 M, 1,0 mL, 2 mmol) gota a gota. Se agitó la reacción durante 5 minutos y a continuación se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 h. Se detuvo rápidamente la reacción con NH<sub>4</sub>Cl (ac), se repartió entre éter de etilo y agua. Se extrajo la fase acuosa con éter de etilo. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título.

35

## Preparación 38

*1-[2-(4-bromo-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-il]-etanol*

45



50

## Etapa A

55

*Éster etílico del ácido 2-(4-bromo-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-carboxílico*

Se trató una solución de ácido 4-bromo-benzoico (34,0 g, 0,169 mol) en DMF (450 mL) a temperatura ambiente en porciones con NaH (6,4 g, 0,16 mol, dispersión en aceite al 60%). Se calentó la suspensión a 90°C y se añadió el éster etílico del ácido 2-cloro-4-metil-3-oxo-pentanoico (27,7 g, 0,144 mol) puro. Se lavó el cloruro restante en el matraz de reacción usando DMF (25 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 18 h, se enfrió, y se trató con agua (600 mL). Se extrajo la mezcla con EtOAc (750 mL). Se lavó la fase orgánica con salmuera (2 x 250 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró hasta una espuma (56 g). Se disolvió el diéster en ácido acético (500 mL), se trató a temperatura ambiente con acetato de amonio (80 g, 1,0 mol), y se calentó a 120°C durante 20 h. Se enfrió la mezcla de reacción, se concentró y se repartió entre EtOAc (500 mL) y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 125 mL). Se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía instantánea en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo (6:1) dando el compuesto del título (26,6 g, 55%).

## ES 2 290 439 T3

### Etapa B

#### [2-(4-bromo-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-il]-metanol

5 Se enfrió en un baño de agua con hielo una solución de éster etílico del ácido 2-(4-bromo-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-carboxílico (20,6 g, 60,9 mmol) en THF (300 mL) y se trató en porciones con LiAlH<sub>4</sub> (2,8 g, 73 mmol). La reacción se completó después de 1,5 h. Se añadieron trocitos de hielo (~10 g) para detener rápidamente el exceso de reactivo hidruro, y se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro (~50 g). Se agitó la suspensión espesa 30 min, se filtró a través de celite, y se lavó con THF (600 mL). Se secó el filtrado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía instantánea en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo (3:1) dando un sólido blanco (17,9 g, 99%).

### Etapa C

#### 2-(4-bromo-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-carbaldehído

15 Se trató una solución de [2-(4-bromo-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-il]-metanol (17,9 g, 60,4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (450 mL) a temperatura ambiente con 1,1-diacetoxi-3-oxo-1•<sup>5</sup>-yodo-2-oxa-indan-1-il éster del ácido acético (39 g, 92 mmol, reactivo de Dess martin). Se agitó la suspensión 1 h y se repartió entre solución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10% (250 mL) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL). Se lavó la fase orgánica con NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 250 mL) y las fases acuosas combinadas 20 se volvieron a extraer con Et<sub>2</sub>O (300 mL). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía instantánea en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo (6:1) dando un sólido blanquecino (14,4 g, 81%).

### Etapa D

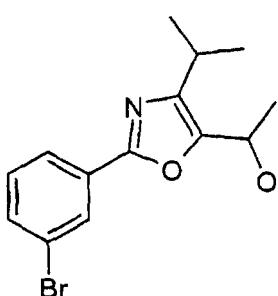
#### 1-[2-(4-bromo-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-il]-etanol

25 Se enfrió una solución de 2-(4-bromo-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-carbaldehído (14,4 g, 84,9 mmol) en THF (300 mL) a -78°C y se trató gota a gota con bromuro de metil magnesio (25 mL, 75 mmol, Et<sub>2</sub>O 3 M). Tras 1 h, se añadió más bromuro de metil magnesio (12 mL, 36 mmol). Se agitó la mezcla de reacción 1,5 h, y se añadió gota a gota solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). Se repartió la mezcla entre la solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL), HCl 1 N (25 mL), y Et<sub>2</sub>O (300 mL). Se lavó la fase orgánica con salmuera (150 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía instantánea en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo (9:1 a 35 5:1) dando un sólido blanquecino (9,5 g, 63%).

### Preparación 39

#### 1-[2-(4-bromo-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-il]-etanol

40



45 50 Mediante la secuencia anterior de la preparación 38, el ácido 4-bromo-benzoico se convierte en 1-[2-(4-bromo-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-il]-etanol

Éster etílico del ácido 2-(3-bromo-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-carboxílico: escala de 135 mmol, 35%

60 [2-(3-bromo-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-il]-metanol: escala de 45 mmol, 100%

2-(3-bromo-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-carbaldehído: 45 mmol, 69%

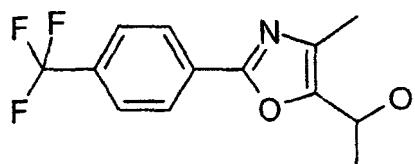
65 1-[2-(3-bromo-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-il]-etanol: escala de 29 mmol, 100%

## Preparación 40

*1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etanol*

5

10



15

## Etapa 1

*Éster metílico del ácido 2-(4-terc-butil-benzoilamino)-propiónico*

20

Se agitaron en un baño de agua con hielo, éster metílico de la D,L alanina (18,5 g, 132 mmol), trietilamina (42 mL, 300 mmol) y diclorometano (300 mL). Se añadió cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo (25 g, 120 mmol) gota a gota y se dejó agitar la mezcla resultante durante 20 h a temperatura ambiente. Se añadieron sucesivamente 500 mL de agua y 100 mL de ácido clorhídrico 1 M. Se separó la fase orgánica, se lavó con 250 mL de hidrógeno carbonato de sodio saturado, de agua, y de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido, se filtró, y se concentró hasta un volumen de 100 mL. Se diluyó la mezcla con 200 mL de hexanos, se enfrió hasta 0°C durante 1 h, y se filtró y se secó el sólido blanco bajo vacío dando como resultado el éster metílico del ácido 2-(4-terc-butil-benzoilamino)-propiónico, 26,5 g, 80%, MS (ES): 276 (M<sup>+</sup> + 1).

30

## Etapa 2

*Ácido 2-(4-terc-butil-benzoilamino)-propiónico*

35

Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 2-(4-terc-butil-benzoilamino)-propiónico (26,3 g, 95,6 mmol), 200 mL de hidróxido de sodio 1 M, y 100 mL de tetrahidrofurano a temperatura ambiente 20 h. Se enfrió la solución transparente resultante en un baño de agua con hielo y se ajustó el pH a 2 con ácido clorhídrico concentrado. Se extrajo el producto con tres porciones de 250 mL de acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con 100 mL de agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhídrido, se filtraron, y se concentraron dando como resultado el ácido 2-(4-terc-butil-benzoilamino)-propiónico como un sólido blanco, 24,6 g, 95%. MS + M<sup>+</sup> 1 260.

40

## Etapa 3

*[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-oxazol-5-il]-metanol*

45

A una solución de ácido 2-(4-trifluorometil-benzoilamino)-propiónico (33,4 g, 128 mmol) se le añadió cloruro de oxalilo (111 mL, 1,27 Mol) y una gota de DMF y se agitó la solución durante la noche. Se eliminaron los compuestos volátiles a vacío y se añadió tolueno (20 mL). A continuación se eliminó el tolueno a vacío. El aceite bruto resultante se disolvió en 50 mL de cloruro de metileno, se enfrió a 0°C y se añadió trietilamina (27 mL, 192 mmol) seguida por metanol (50 mL). Después de 3 h se eliminaron los compuestos volátiles a vacío y se purificó el aceite bruto mediante cromatografía instantánea en columna (20% - 50% de acetato de etilo/hexanos) proporcionando 12,6 g (35%) del éster metílico del ácido 4-metil-2-(4trifluorometil-fenil)-oxazol-5-carboxílico. Se redujo este éster (2,0 g, 7,0 mmol) al alcohol mediante la disolución en THF (50 mL) y añadiendo 4 eq. de LiBH<sub>4</sub> (0,610 g, 28,0 mmol) proporcionando 1,8 g (100%) de [4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-metanol. MS M<sup>+</sup> + 1 258.

55

## Etapa 4

*4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-carbaldehído*

60

Se agitaron a temperatura ambiente [4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-metanol (2,42 g, 9,41 mmol) y 100 mL de diclorometano. Se añadió peryodinano de Dess-Martin (8,0 g, 18,8 mmol) y se agitó la mezcla resultante 4 h a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con 100 mL de hidrógeno carbonato de sodio saturado. Se separó la fase orgánica, se lavó con 50 mL de agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhídrido, se filtró, y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 8:2 de hexanos:acetato de etilo dando como resultado 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-carbaldehído como un sólido blanco, 2,12 g, 89%. MS (M<sup>+</sup> + 1) 256.

# ES 2 290 439 T3

## Etapa 5

### *1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etanol*

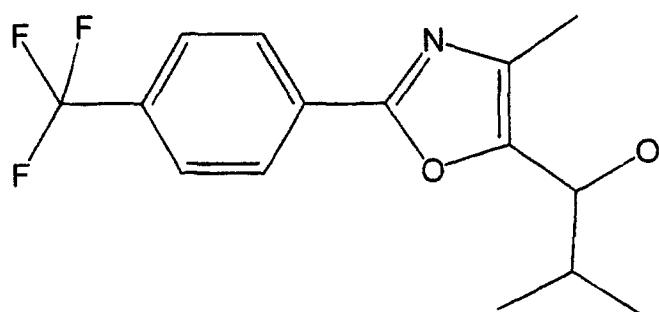
5 Se agitó una solución de 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-carbaldehído (1,32 g, 5,16 mmol) y 50 mL de tetrahidrofurano a 0°C. Se añadió bromuro de metil magnesio (2,2 mL, 6,71 mmol, 3 M) gota a gota y se dejó agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente 30 min. No se completó la reacción, de tal manera que se añadió una cantidad adicional de bromuro de metil magnesio (1 mL, 3 mmol) y se agitó la reacción 1 h más a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla en un baño de agua con hielo y se añadió cloruro de amonio acuoso (10 mL). Se extrajo el producto con tres porciones de 75 mL de acetato de etilo, se secaron los extractos combinados sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 1:1 de hexanos:acetato de etilo dando como resultado 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etanol como un sólido de color marfil, 1,12 g, 80%, MS ( $M^+ + 1$ ) 272.

15

## Preparación 41

### *2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-propan-1-ol*

20



25

30

Se preparó este compuesto de manera análoga usando la preparación 40. Las etapas 1-4 son idénticas tal como se han descrito anteriormente. Se llevó a cabo la etapa 5 usando bromuro de isopropil magnesio dando como resultado 2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-propan-1-ol.

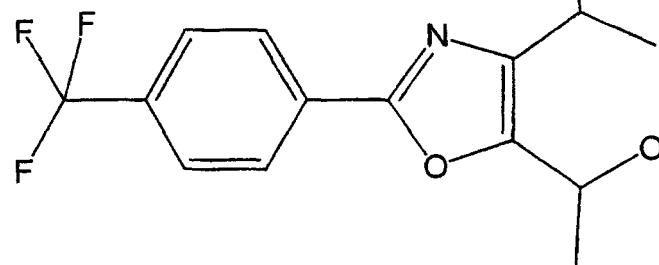
35

## Preparación 42

40

### *1-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etanol*

45



50

55

## Etapa 1

### *Éster etílico del ácido 2-cloro-4-metil-3-oxo-pentanoico*

60

Se agitó etil isobutinil acetato (12,0 g, 75,85 mmol) a 0°C en diclorometano (75 mL). Se añadió cloruro de sulfurilo (6,5 mL, 80 mmol) gota a gota y se dejó agitar la mezcla resultante 20 h a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se añadió hidrógeno carbonato de sodio saturado acuoso (200 mL) con precaución. Se separaron las capas, se lavó la fase acuosa con diclorometano (100 mL), se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera (100 mL cada una), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron hasta peso constante dando el éster etílico del ácido 2-cloro-4-metil-3-oxo-pentanoico como un aceite incoloro, 14,6 g, 100%. MS ( $M^+ + 1$ ) 193.

# ES 2 290 439 T3

## Etapa 2

### *Éster etílico del ácido 4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-carboxílico*

5 Se agitaron a temperatura ambiente Hidruro de sodio, aceite mineral al 60% (1,9 g, 46,3 mmol) y dimetilformamida (50 mL) y se añadió ácido 4-(trifluorometil) benzoico (8,0 g, 42,1 mmol). Se añadió a la suspensión resultante éster etílico del ácido 2-cloro-4-metil-3-oxo-pentanoico (8,5 g, 44,2 mmol) y se calentó la mezcla resultante a 90°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla resultante, se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo el producto con acetato de etilo (100 mL). Se lavó la fase orgánica con agua (tres porciones de 100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró hasta peso constante dando el 1-eticocarbonil-3-metil-2-oxo-butil éster del ácido 4-trifluorometil-benzoico como un aceite incoloro, 14,6 g, 100%. Se agitó el aceite resultante en una mezcla de ácido acético (100 mL) y acetato de amonio (9,75 g, 126,5 mmol) a reflujo 1 h, a continuación 20 h a temperatura ambiente. Se eliminó el solvente a vacío y se repartió el residuo entre hidrógeno carbonato de sodio saturado acuoso (100 mL) y acetato de etilo (100 mL). Se separaron las fases, se lavó la fase acuosa con acetato de etilo (100 mL). Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con agua y salmuera (100 mL de cada uno), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron. Se purificó el residuo sobre sílice eluyendo con 9:1 de hexanos:acetato de etilo dando como resultado el éster etílico del ácido 4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-carboxílico como un sólido blanco, 8,1 g, 60%. MS ( $M^+ + 1$ ) 328.

## Etapa 3

### *[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-metanol*

25 Se agitó el éster etílico del ácido 4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-carboxílico (0,53 g, 1,62 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) a 0°C. Se añadió hidruro de aluminio y litio (0,122 g, 3,23 mmol) y se agitó la mezcla 18 h a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla cuidadosamente con ácido clorhídrico acuoso 1 M (10 mL) y se extrajo el producto con acetato de etilo (tres porciones de 75 mL). Se combinaron los extractos, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron proporcionando [4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il] metanol como un sólido blanco, 0,46 g, 100%. MS ( $M^+ + 1$ ) 286.

## Etapa 4

### *4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-carbaldehído*

35 Se agitaron [4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-metanol (0,46 g, 1,612 mmol), peryodinano de Dess-martin (1,36 g, 3,22 mmol) y diclorometano (25 mL) 1 h a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con hidrógeno carbonato de sodio saturado acuoso (100 mL) y diclorometano (100 mL). Se separaron las capas, se lavó la fase acuosa con diclorometano (100 mL). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron a vacío. Se purificó el producto sobre sílice eluyendo con 3:1 de hexanos:acetato de etilo dando como resultado 4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-carbaldehído como un sólido blanco, 0,41 g, 90%. MS ( $M^+ + 1$ ) 284.

## Etapa 5

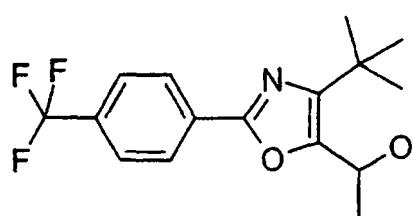
### *1-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etanol*

Sigue un procedimiento similar al de la etapa 5 de la preparación 40

## Preparación 43

### *1-[4-terc-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etanol*

55



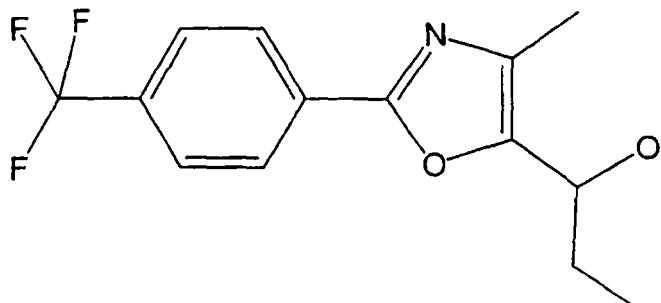
60

65 Se preparó el compuesto de manera similar al de la Preparación 42 usando etilpivaloil acetato como material de partida en la etapa 1.

## Preparación 44

*1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-propan-1-ol*

5



10

15

20

## Etapa 1

*Metoxi-metil-amida del ácido 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-carboxílico*

25

A una solución de ácido 2-(4-trifluorometil-benzoilamino)-propiónico (5,0 g, 19,14 mmol) se le añadió cloruro de oxalilo (16,7 mL, 191,4 mmol) y 2 gotas de DMF y se agitó la solución durante la noche. Se eliminaron los compuestos volátiles a vacío y se añadió tolueno (20 mL). A continuación se eliminó el tolueno a vacío. Se disolvió el aceite bruto resultante en diclorometano (100 mL), se enfrió a 0°C y se añadió trietilamina (13,4 mL, 96 mmol) seguido por clorhidrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (9,4 g, 96 mmol). Tras 1 h, se repartió la mezcla entre ácido clorhídrico acuoso 1 M y acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto sobre sílice eluyendo con 8:2 de hexanos:acetato de etilo dando como resultado la metoxi-metil-amida del ácido 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-carboxílico como un sólido cristalino blanco, 2,4 g, 40%. MS ( $M^+ + 1$ ) 315.

35

## Etapa 2

*1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-propan-1-ona*

40

Se agitó la metoxi-metil-amida del ácido 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-carboxílico (1,0 g, 3,18 mmol) en tetrahidrofuran (15 mL) a -78°C. Se añadió bromuro de etil magnesio 3 M/éter (2,1 mL, 4,14 mmol) y se calentó la mezcla a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con cloruro de amonio saturado acuoso y se lavó con acetato de etilo (tres porciones de 50 mL). Se secaron las capas combinadas sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo sobre sílice eluyendo con 7:3 de hexanos:acetato de etilo dando como resultado 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-propan-1-ona como un sólido de color marfil, 0,70 g, 78%. MS ( $M^+ + 1$ ) 284.

50

## Etapa 3

*1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-propan-1-ol*

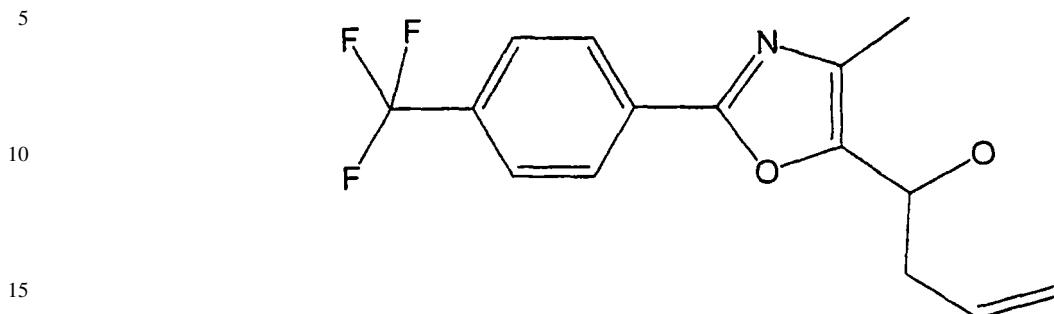
Se agitaron a 0°C 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-propan-1-ona (0,68 g, 2,4 mmol) y tetrahidrofurano (5 mL). Se añadió borohidruro de litio (0,14 g, 6,36 mmol) y se agitó la mezcla 10 min a 0°C, y 30 min a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con ácido clorhídrico acuoso 1 M y se lavó con acetato de etilo (tres porciones de 50 mL) se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo sobre sílice eluyendo con de 8:2 hexanos:acetato de etilo hasta 1:1 de hexanos:acetato de etilo dando como resultado 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-propan-1-ol como un sólido de color marfil, 0,69 g, 100%. MS ( $M^+ + 1$ ) 286.

65

ES 2 290 439 T3

Preparación 45

*1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-but-3-en-1-ol*

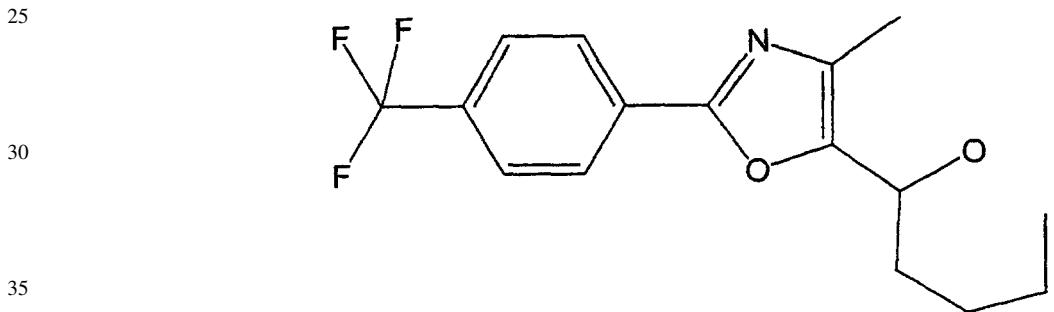


Se preparó el compuesto de manera similar a la de la Preparación 44 usando como reactivo en la etapa 2, bromuro de alil magnesio.

20

Preparación 46

*1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-pentan-1-ol*



Se preparó el compuesto de manera similar a la de la preparación 44 usando como reactivo en la etapa 2, n-butil litio

40

Preparación 47

*1-[4-isopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-5-il]-etanol*



55

Preparación 48

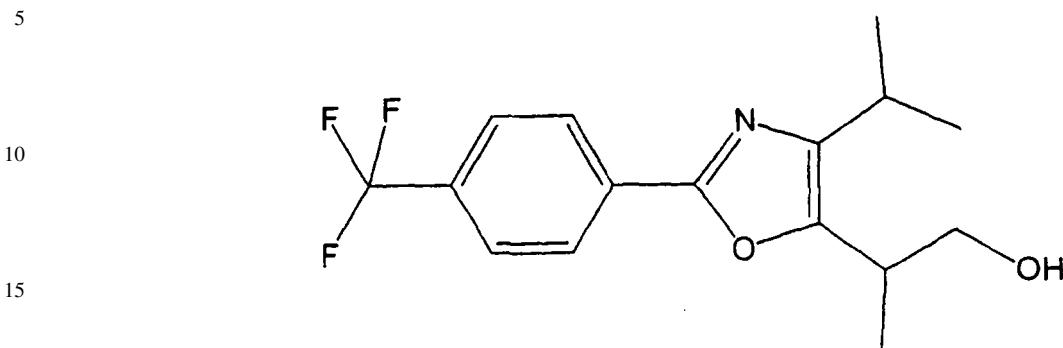
*1-[2-(4-bromo-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-il]-etanol*



# ES 2 290 439 T3

## Preparación 49

### *2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-propan-1-ol*



#### Etapa 1

##### *4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-4H-oxazol-5-ona*

Se disolvió el éster metílico del ácido 3-metil-2-(4-trifluorometil-benzoilamino)-butírico (4,75 g, 16,42 mmol) en anhídrido acético (25 mL) y se calentó a 95°C durante 3 h. Se concentró la mezcla a vacío y se repartió el residuo entre hidrógeno carbonato de sodio saturado acuoso (100 mL) y acetato de etilo (100 mL) y se separaron las capas, se lavó la fase orgánica con agua y salmuera (100 mL cada una), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, se concentró a vacío, y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 9:1 de hexanos:acetato de etilo dando como resultado 4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-4H-oxazol-5-ona como un aceite incoloro que solidifica hasta un sólido cristalino blanco tras reposo, 4,14 g, 93%. MS ( $M^+ + 1$ ) 272.

#### Etapa 2

##### *Ester etílico del ácido 2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-propiónico*

35 Se agitaron 4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-4H-oxazol-5-ona (1,0 g, 3,69 mmol) y (carbetoxietilidina)trifénilfosforano (2,67 g, 7,37 mmol) en tolueno (20 mL) a refluo 3 h. Se concentró la mezcla a vacío y se purificó el residuo sobre sílice eluyendo con 9:1 de hexanos:acetato de etilo dando como resultado el éster etílico del ácido 2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-propiónico como un aceite naranja pálido, 1,11 g, 85%. MS ( $M^+ + 1$ ) 356.

#### Etapa 3

##### *2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-propan-1-ol*

45 Se enfriaron el éster etílico del ácido 2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-propiónico (1,11 g, 3,12 mmol) y tetrahidrofurano (50 mL) a 0°C. Se añadió hidruro de aluminio litio (0,24 g, 6,25 mmol) y se agitó la mezcla resultante 20 h a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla a 0°C y se añadió cuidadosamente ácido clorhídrico acuoso 1 M (50 mL). A continuación se diluyó la mezcla con acetato de etilo (100 mL) y se separaron las capas. Se lavó la fase acuosa con acetato de etilo (100 mL) y se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua y salmuera (50 mL cada una), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta peso constante dando 2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-propan-1-ol como un aceite naranja pálido, 1,03 g, 100%. MS ( $M^+ + 1$ ) 314.

55 Los siguientes compuestos se fabrican de manera similar:

## Preparación 50

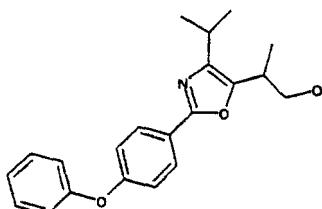
### *2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-oxazol-5-il]-propan-1-ol*



## Preparación 51

2-[4-isopropil-2-(4-fenoxyfenil)-oxazol-5-il]-propan-1-ol

5

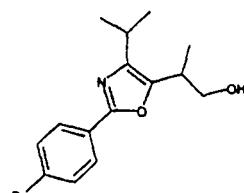


10

## Preparación 52

2-[2-(4-bromo-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-il]-propan-1-ol

20



25

## Preparación 53

2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propan-1-ol y 2-metil-2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propan-1-ol

35



## Etapa A

40      Éster metílico del ácido 4-bromo-2-metil-3-oxo-pentanoico y éster metílico del ácido 4-bromo-2,2-dimetil-3-oxo-pentanoico

45      Se añadió una solución de bromo (18,4 g, 115 mmol) en cloroformo (30 mL) a una mezcla de éster metílico del ácido 2-metil-3-oxo-pentanoico y éster metílico del ácido 2,2-dimetil-3-oxo-pentanoico (16,6 g) en cloroformo (120 mL) a 0-5°C gota a gota. Tras la adición del bromo, se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente lentamente y se agitó durante la noche. A continuación se detuvo rápidamente la reacción mediante agua helada, se separaron las capas. Se lavó la fase orgánica con agua fría y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio. La concentración proporcionó los compuestos del título, que se usaron para la siguiente etapa sin purificación adicional.

50

## Etapa B

55      Éster metílico del ácido 2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propiónico y éster metílico del ácido 2-metil-2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propiónico

55      Se calentaron a reflujo durante 4 días una mezcla de 4-trifluorometil-tiobenzamida (7,70 g, 37,5 mmol) y el producto bruto de la etapa A (9,0 g, 40 mmol) en etanol (500 mL). Se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice dando como resultado los compuestos del título (11 g).

60

## Etapa C

65      2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propan-1-ol y 2-metil-2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propan-1-ol

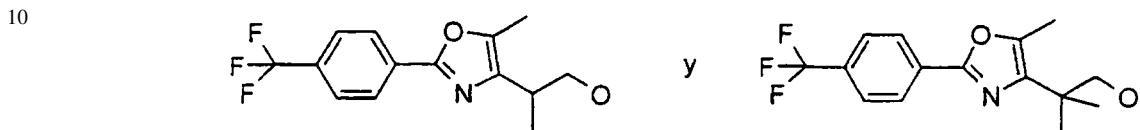
65      A una solución del éster metílico del ácido 2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propiónico y del éster metílico del ácido 2-metil-2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propiónico (10,6 g) en THF (50 mL) se le añadió una solución de hidruro de aluminio litio en THF (1,0 M, 33 mL) a 0°C. Tras 2 h, se detuvo rápidamente la reacción mediante agua e hidróxido de sodio, se filtró, y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice proporcio-

# ES 2 290 439 T3

nó 2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propan-1-ol (4,3 g) y 2-metil-2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propan-1-ol (2,6 g).

## 5 Preparación 54

*2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-propan-1-ol y 2-metil-2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-propan-1-ol*



### Etapa A

Éster metílico del ácido 4-bromo-2-metil-3-oxo-pentanoico y éster metílico del ácido 4-bromo-2,2-dimetil-3-oxo-pentanoico

20 Se añadió una solución de bromo (18,4 g, 115 mmol) en cloroformo (20 mL) a una mezcla de éster metílico del ácido 2-metil-3-oxo-pentanoico y éster metílico del ácido 2,2-dimetil-3-oxo-pentanoico (circa de 115 mmol) en cloroformo (120 mL) a 0-5°C gota a gota. Tras la adición del bromo, se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente lentamente y se agitó durante la noche. A continuación se detuvo rápidamente la reacción mediante agua helada, y se separaron las capas. Se lavó la fase orgánica con agua fría y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. La concentración proporcionó los compuestos del título, que se usaron para la siguiente etapa sin purificación adicional.

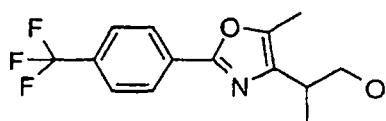
### Etapa B

30 Éster metílico del ácido 2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-propiónico y éster metílico del ácido 2-metil-2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-propiónico

35 A una solución de ácido 4-trifluorometil-benzoico (7,6 g, 40 mmol) en metanol (100 mL), se le añadió hidróxido de sodio (1,6 g, 40 mmol), se agitó durante 30 min hasta que se evaporó el metanol. Se capturó el residuo en DMF (50 mL) y se añadió el producto bruto de la etapa A (10 g). Se agitó la mezcla durante la noche, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. Se capturó el residuo en etanol (150 mL) y se trató con acetato de amonio (8,17 g) y se calentó a 70°C durante 12 h. Se evaporó el etanol, se mezcló el residuo con acetato de amonio (12,3 g) en ácido glacial (750 mL) y se calentó a 100°C durante 2 días. Se evaporó el solvente y se capturó el residuo en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se secó. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el éster metílico del ácido 2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-propiónico (3,40 g) y el éster metílico del ácido 2-metil-2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-propiónico (2,80 g).

### Etapa C

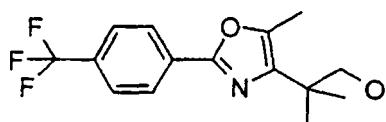
45 *2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-propan-1-ol*



55 A una solución de éster metílico del ácido 2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-propiónico (3,4 g) a partir de la etapa B en THF (20 mL) se le añadió una solución de hidruro de aluminio litio en THF (1,0 M, 14 mL) a 0°C. Tras 2 h, se detuvo rápidamente la reacción mediante agua y hidróxido de sodio, se filtró, y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-propan-1-ol (0,88 g).

### Etapa D

60 *2-metil-2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-propan-1-ol*



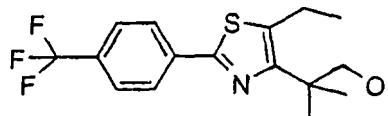
# ES 2 290 439 T3

A una solución de éster metílico del ácido 2-metil-2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-a-il]-propiónico (2,8 g) de la etapa B en THF (14 mL) se le añadió una solución de hidruro de aluminio litio en THF (1,0 M, 13 mL) a 0°C. Tras 2 h, se detuvo rápidamente la reacción mediante agua e hidróxido de sodio, se filtró y se concentró. La 5 chromatografía sobre gel de sílice proporcionó 2-metil-2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-propan-1-ol (2,3 g)

## Preparación 55

10 *2-metil-2-[5-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propan-1-ol*

15



### Etapa A

20 *Éster metílico del ácido 4-bromo-2,2-dimetil-3-oxo-hexanoico*

Se añadió una solución de bromo (24 g, 150 mmol) en cloroformo (30 mL) al éster metílico del ácido 2,2-dimetil-3-oxo-hexanoico (25,9 g, 150 mmol) en cloroformo (125 mL) a 0-5°C. Tras la adición del bromo, se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente lentamente y se agitó durante la noche. A continuación se detuvo rápidamente la reacción mediante agua helada y se separaron las capas. Se lavó la fase orgánica con agua helada y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio. La concentración proporcionó los compuestos del título (36,9 g) que se usaron para la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 *Etapa B*

*Éster metílico del ácido 2-metil-2-[5-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propiónico*

35 Se calentó a reflujo durante 3 días una mezcla de 4-trifluorometil-tiobenzamida (12,3 g, 60 mmol) y el producto bruto de la etapa A (16,6 g, 66 mmol) en etanol (600 mL). Se evaporó el solvente y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice dando como resultado los compuestos del título (14,5 g).

### Etapa C

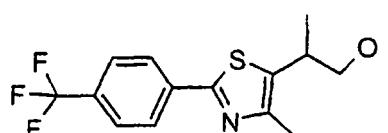
40 *2-metil-2-[5-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propan-1-ol*

A una solución de éster metílico del ácido 2-metil-2-[5-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propiónico (14,5 g, 40,6 mmol) en THF (100 mL) se le añadió una solución de hidruro de aluminio litio en THF (1,0 M, 41 mL) a 0°C. Tras 2 h, se detuvo rápidamente la reacción mediante agua e hidróxido de sodio, se filtró y se concentró. La 45 chromatografía sobre gel de sílice proporcionó 2-metil-2-[5-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propan-1-ol (12,3 g).

## Preparación 56

50 *2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol*

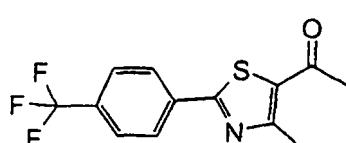
55



### Etapa A

60 *1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanona*

65



# ES 2 290 439 T3

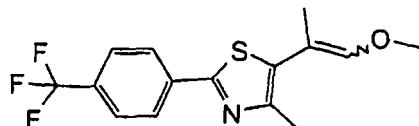
Se calentó a reflujo una mezcla de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol (1,0 g, 3,48 mmol) y MnO<sub>2</sub> (0,45 g, 5,22 mmol) en cloroformo (30 mL), tras 24 h, se añadió más MnO<sub>2</sub> (300 mg) y se mantuvo a reflujo durante otras 9 h, se filtró la mezcla de reacción a través de celite. La concentración del filtrado proporcionó el compuesto del título (1,0 g).

5

## Etapa B

### *5-(2-metoxi-1-metil-vinil)-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol*

10



15

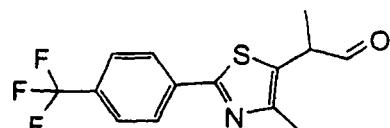
A una solución de cloruro de (metoximetil)fenil fosfonio (15,5 g, 45,2 mmol) en tolueno (330 mL), se le añadió t-butóxido de potasio (5,07 g, 45,2 mmol) en una porción y se agitó durante 30 minutos, a continuación se añadió una solución de 1-(4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il)-etanona (8,6 g, 30,1 mmol) en tolueno (20 mL). Se agitó la reacción durante 4 horas, se detuvo rápidamente mediante una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl, se extrajo con acetato de etilo y a continuación se concentró en un rotavapor. Se purificó el residuo sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-10% en hexano y se concentró proporcionando el compuesto del título (7,0 g).

20

## Etapa C

### *2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propionaldehído*

30



Se trató 5-(2-metoxi-1-metil-vinil)-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol (7,0 g, 22,3 mmol) en THF (200 mL) con una solución acuosa de HCl concentrado (7 mL) a 50°C durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. La concentración y la cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionaron el compuesto del título (3,5 g).

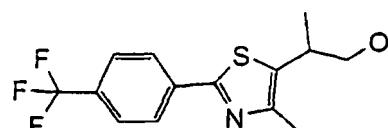
35

## Etapa D

40

### *2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol*

45



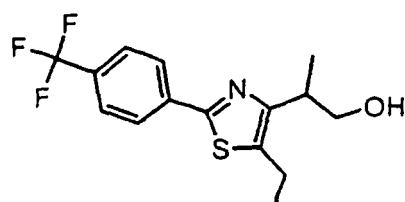
50 A una solución de 2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propionaldehído (2,0 g, 6,68 mmol) en etanol (30 mL) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (0,25 g, 6,6 mmol) en porciones a 0°C. Se mantuvo la reacción a 0°C durante 15 minutos y se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 horas. Se detuvo rápidamente la reacción usando agua, se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio. La concentración y la cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con hexanos y acetato de etilo proporcionaron el compuesto del título (2,0 g).

55

## Preparación 57

### *2-[5-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propan-1-ol*

60



65

# ES 2 290 439 T3

## Etapa A

Se disolvió el éster etílico del ácido 3-oxo-hexanoico (29,5 g, 0,1865 Mol) en diclorometano anhidro (DCM) (400 mL) y a continuación se enfrió a 0°C-5°C agitando a la vez. Se añadió una solución de bromo (30,4 g, 0,190 Mol) en DCM (80 mL) gota a gota durante 2 h a la solución del beta ceto-éster. Tras la adición, se dejó agitar la mezcla 0,5 h a 0°C, a continuación se retiró el baño de hielo y se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. La TLC mostrará el consumo completo del material de partida, a continuación se añadió agua helada (200 g) con agitación. Se recogió la fase orgánica y se lavó con agua helada (2X) y salmuera. Se secó la solución filtrada sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación se concentró hasta un líquido transparente. El éster etílico del ácido 4-bromo-3-oxo-hexanoico bruto (40,2 g, 0,1695 Mol), que dio como rendimiento un 91%, se usó sin purificación adicional.

## Etapa B

Se disolvió el éster etílico del ácido 4-bromo-3-oxo-hexanoico (4,68 g, 20,98 mmol) en etanol desnaturalizado (100 mL) y se añadió para-trifluorometil tiobenzamida (4,31 g, 21 mmol) en una porción. Se purgó la reacción de aire y se limpió con nitrógeno y a continuación se calentó a reflujo. Se controló la reacción mediante TLC y HPLC y cuando se completó, se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente. Se eliminó el solvente y se diluyó la reacción con acetato de etilo (200 mL), seguido por lavados con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, y salmuera. Se secó la solución de acetato de etilo sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación se concentró y se purificó de manera adicional usando la cromatografía instantánea en columna (EtOAc al 10%/hexanos) dando como resultado el éster etílico del ácido [5-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-acético (5,09 g, 14,82 mmol) con un rendimiento del 71%.

## Etapa C

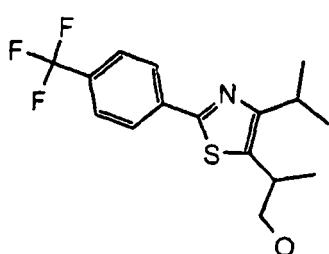
Se disolvió el éster etílico del ácido [5-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-acético (2,02 g, 6,13 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (THF) (10 mL) y se añadió lentamente diisopropilamida de litio (LDA) a temperatura ambiente. Se dejó agitar esta solución a temperatura ambiente y se controló mediante TLC. Tras la conversión completa, se añadió lentamente ioduro de metilo (582 mg, 4,00 mmol) y se continuó la reacción mediante TLC. Tras 18 h, no se completó la reacción, pero se detuvo rápidamente con solución saturada de cloruro de amonio y se diluyó con éter de dietilo. Se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró y purificó usando la cromatografía instantánea en columna (EtOAc al 10%/Hexanos). Se obtuvo el éster etílico del ácido 2-[5-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propiónico puro (1,30 g, 3,64 mmol) con un rendimiento del 59%.

## Etapa D

Se disolvió el éster etílico del ácido 2-[5-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propiónico (1,05 g, 3,06 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (THF) y a continuación se enfrió a 0°C con agitación. Se añadió lentamente hidruro de aluminio litio (3,10 mL, 1 M en THF, 3,10 mmol) mediante jeringa y se controló la reacción mediante TLC. Tras la conversión completa, se detuvo rápidamente y con cuidado la reacción usando agua, base, y agua. Se añadió celite a la reacción, seguido por éter de dietilo y a continuación se filtró la mezcla a través de un tapón de celite. A continuación se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica usando agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se obtuvo el 2-[5-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propan-1-ol puro (0,930 g, 2,95 mmol) con un rendimiento del 95% tras la cromatografía instantánea en columna.

## Preparación 58

### 2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol



## Etapa A

Se disolvió el éster metílico del ácido 4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico (14 g, 40,1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (THF) (200 mL) y a continuación se enfrió a -30°C agitando a la vez bajo nitrógeno. A continuación se añadió clorhidrato de N-metil, N-metoxi amina (0,881 g, 9,04 mmol) a la solución en una porción, se añadió lentamente cloruro de isopropil magnesio (8,73 mL, solución 2 M, en THF, 17,46 mmol) a la suspensión enfriada durante 1 h. La TLC mostrará el consumo completo del material de partida, a continuación se añadió una

# ES 2 290 439 T3

solución al 30% de cloruro de amonio con agitación. Se diluyó la reacción con éter de dietilo y se extrajo. Se recogió la fase orgánica y se lavó con agua helada (2X) y salmuera. A continuación se secó la solución sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. Se obtuvo la metoxi-metil-amida del ácido 4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico (0,705 g, 1,97 mmol) en forma pura tras la cromatografía instantánea en columna.

5

## Etapa B

Se suspendió la metoxi-metil-amida del ácido 4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico (7,56 g, 21,09 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 mL), y se enfrió a 0°C con agitación bajo nitrógeno. Se añadió lentamente a la reacción bromuro de metil magnesio (28 mL, 3,0 M en éter de dietilo, 84,36 mmol) durante 1 h. Se dejó calentar lentamente la reacción a temperatura ambiente y se controló mediante TLC. Tras el consumo completo del material de partida, se neutralizó cuidadosamente la reacción con ácido clorhídrico 1 N, se extrajo con éter de dietilo, se lavó, se secó y se concentró. Se usó la 1-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanona (5,4 g, 17,23 mmol) con un rendimiento del 82% sin purificación adicional.

10

## Etapa C

Se suspendió el cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (8,86 g, 25,84 mmol) en tolueno anhidro (75 mL) y se añadió cuidadosamente terc-butóxido de potasio (2,90 g, 25,84 mmol). Se dejó enfriar y agitar la solución a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se disolvió 1-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanona (5,4 g, 17,23 mmol) en tolueno anhidro (25 mL) y se añadió a la mezcla de reacción mediante jeringa. Se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante algunas horas y se controló mediante TLC. Tras el consumo completo del material de partida, se detuvo rápidamente con cuidado la reacción con solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con éter de dietilo, se lavó, se secó y se concentró. Se usó el 4-isopropil-5-(2-metoxi-1-metil-vinil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

## Etapa D

Se disolvió 4-isopropil-5-(2-metoxi-1-metil-vinil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol en tetrahidrofurano anhidro (100 mL) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (5 mL) con agitación bajo nitrógeno. Se calentó la reacción a 50°C y se controló mediante TLC. Tras el consumo completo del material de partida, se neutralizó cuidadosamente la reacción con hidróxido de sodio, se extrajo con éter de dietilo, se lavó, se secó, y se concentró. Se obtuvo el 2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propionaldehído (4,6 g, 14,05 mmol) con un 82% en las dos etapas, en forma pura tras la cromatografía instantánea en columna.

20

## Etapa E

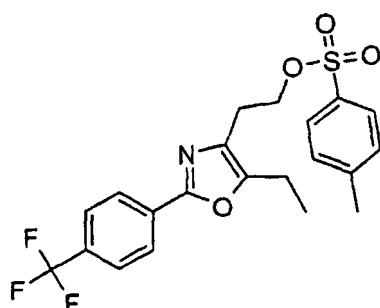
Se disolvió 2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propionaldehído (4,05 g, 12,5 mmol) en etanol desnaturalizado (60 mL) a temperatura ambiente, a continuación se enfrió a 0°C en un baño de hielo. A continuación se añadió cuidadosamente borohidruro de sodio (0,467 g, 12,5 mmol) en porciones pequeñas. Se dejó calentar lentamente la reacción a temperatura ambiente y se controló mediante TLC. Tras el consumo completo del material de partida, se detuvo rápidamente con cuidado la reacción con agua y se diluyó con acetato de etilo. Se eliminó el etanol y se extrajo el residuo con acetato de etilo, se lavó, se secó, y se concentró. Se obtuvo el 2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol (4,0 g, 12,14 mmol), 97%, en forma pura tras la cromatografía instantánea en columna.

25

## Preparación 59

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

30



35

## Etapa A

40

A una solución de ácido trifluorometil-p-tolúico (5,0 g, 26,3 mmol) en acetona anhidra (100 mL) a 0°C bajo nitrógeno, se le añadió éster étilico del ácido 4-bromo-3-oxo-hexanoico (6,4 g, 27 mmol) y trietil amina (3,5 mL, 27 mmol). Se dejó agitar la mezcla 0,5 h, a 0°C, a continuación se retiró el baño de hielo y se dejó agitar la mezcla

# ES 2 290 439 T3

a temperatura ambiente durante 18 h. Se controló la reacción mediante TLC y HPLC hasta el consumo completo del material de partida, a continuación se añadió agua helada con agitación y se extrajo la mezcla. Se recogió la fase orgánica y se lavó con salmuera, a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se usó el 3-etoxicarbonil-1-etyl-2-oxopropil éster del ácido 4-trifluorometil-benzoico en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5

## Etapa B

Se disolvió el 3-etoxicarbonil-1-etyl-2-oxo-propil-éster del ácido 4-trifluorometil-benzoico (25 mmol) en ácido acético (100 mL) y se añadió acetato de amonio seco (10 g, 100 mmol), a continuación se calentó la reacción bajo nitrógeno a reflamo. Se controló la reacción mediante TLC y HPLC hasta que se observó el consumo completo del material de partida, y a continuación se dejó enfriar. Se concentró la reacción enfriada y se diluyó con 250 mL de acetato de etilo. Se lavó el residuo con 100 mL de bicarbonato de sodio saturado seguido por agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna. Se concentraron los restos que contenían producto puro dando como resultado el éster etílico del ácido [5-etyl-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-acético (4,0 g, 12,22 mmol) con un rendimiento del 50%.

10

15

## Etapa C

Se enfrió el éster etílico del ácido [5-etyl-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-acético (4,0 g, 12,22 mmol) en tetrahidrofuran anhidro (100 mL) a 0°C y se añadió lentamente una solución de LiAlH<sub>4</sub> (12,2 mL, 12,2 mmol). Se controló la reacción mediante TLC hasta el consumo completo del material de partida. A continuación se detuvo rápidamente con cuidado la reacción con 2,4 mL de agua, 2,4 mL de NaOH 5 N y 7 mL de agua. Se filtró el sólido castaño claro a través de celite y se secó dando el 2-[5-etyl-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etanol bruto (2,74 g, 9,60 mmol) con un rendimiento del 79%.

20

## Etapa D

A una solución de 2-[5-etyl-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etanol (2,74 g, 9,60 mmol) en diclorometano anhidro (50 mL), se le añadió dimetilamino piridina (0,500 g, 4,00 mmol), anhídrido tóxico (8,4 g, 24 mmol), y piridina (3,4 mL, 42 mmol) a temperatura ambiente. Se controló la reacción mediante TLC y tras el consumo completo del alcohol de partida, se diluyó la reacción con DCM y se extrajo frente a una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Es obtuvo el 2-[5-etyl-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etyl-éster del ácido tolueno-4-sulfónico puro (3,0 g, 6,82 mmol) tras la cromatografía instantánea en columna.

25

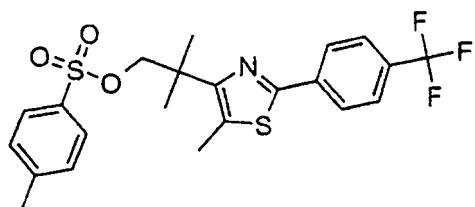
30

35

## Preparación 60

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

40



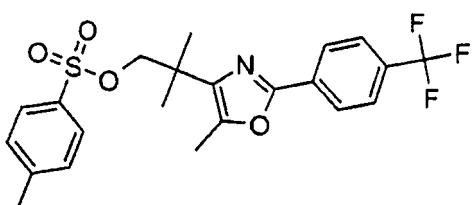
50

## Preparación 61

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

55

60



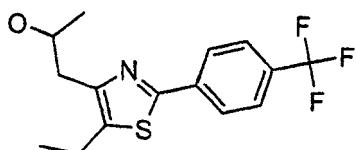
65

## Preparación 62

1-[5-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propan-2-ol

5

10



## Etapa A

15 A una solución de 2-[5-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etanol (1,25 g, 4,16 mmol) en diclorometano anhidro (25 mL) a 0°C bajo nitrógeno se le añadió lentamente peryodinano de Dess-Martin (2,6 g, 6,24 mmol). Se dejó calentar lentamente la reacción a temperatura ambiente y se controló mediante TLC. Tras el consumo completo del material de partida, se diluyó la reacción con diclorometano y se separaron las dos fases. Se lavó la fase orgánica, se secó, se filtró y se concentró. El [5-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-acetaldehído puro (0,253 g, 0,840 mmol), con un rendimiento del 21%, se purificó de manera adicional usando la cromatografía instantánea en columna.

20

## Etapa B

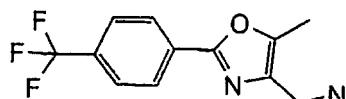
25 Se disolvió el [5-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-acetaldehído (0,253 g, 0,840 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 mL) y se enfrió a 0°C con agitación bajo nitrógeno. Se añadió bromuro de metilmagnesio, 3,0 M en éter (0,300 mL, 1,00 mmol) y se retiró el baño de hielo. Tras calentar lentamente a temperatura ambiente, se controló la reacción mediante TLC. Después que el material de partida estuvo completamente consumido, se detuvo rápidamente la reacción con solución saturada de cloruro de amonio y se diluyó con éter. Se separaron las dos fases y se lavó la orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y a continuación se concentró. Se purificó el residuo de manera adicional usando la cromatografía instantánea en columna. Se formó el 1-[5-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propan-2-ol (0,222 g, 0,7049 mmol) con un rendimiento del 70%.

30

## Preparación 63

35 C-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-metilamina

40

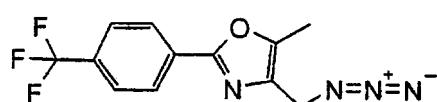


45

## Etapa A

4-azidometil-5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol

50



55

A una solución de 4-clorometil-5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol (2,4 g, 8,71 mmol) en metanol (13 mL), se le añadió azida de sodio (1,13 g, 17,4 mmol) en agua (10 mL). Se calentó la mezcla a reflujo durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente, se evaporó la mayoría del metanol, se extrajo el residuo con acetato de etilo, se secó, se concentró y la cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título (2,10 g).

60

## Etapa B

C-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-metilamina

65

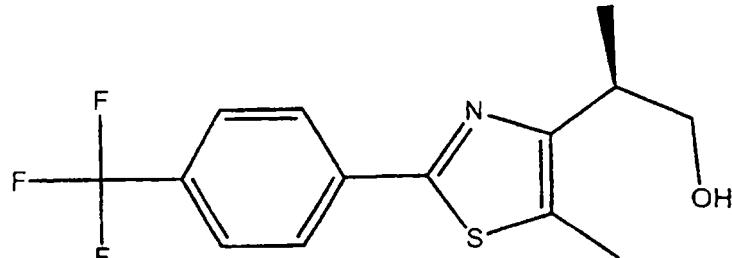
Una mezcla de 4-azidometil-5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol (1,70 g) y PtO<sub>2</sub> (0,106 g) en acetato de etilo (50 mL) a temperatura ambiente bajo 60 psi ( $4,137 \times 10^5$  N/m<sup>2</sup>) de hidrógeno durante 5 h, se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se concentró el filtrado proporcionando el compuesto del título (1,3 g, con un rendimiento del 84,2%)

# ES 2 290 439 T3

Preparación 64

*2R-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propan-1-ol*

5



15

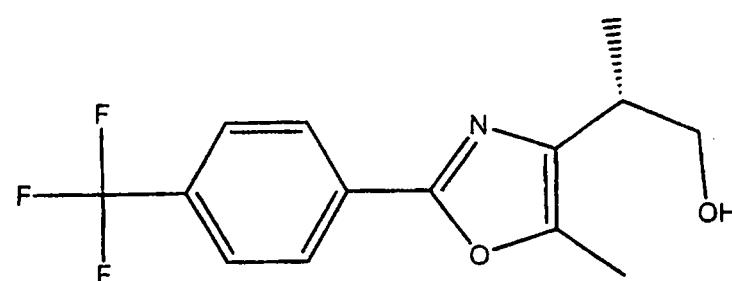
Se resolvió el alcohol racémico 2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propan-1-ol en una columna Chiral pak AD (4,6 x 250 mm). Se eluyó con etanol en heptano y se concentraron los restos proporcionando enantiómeros puros.

20

Preparación 65

*2S-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-propan-1-ol*

25



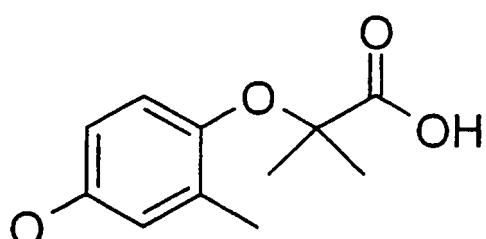
35

Se obtuvo este compuesto en la preparación 64.

40 Preparación 66

*Ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenoxy)-2-metil-propiónico*

45



50

Etapa A

55

*Éster etílico del ácido 2-(4-benciloxi-2-formilfenoxi)-2-metil propiónico*

60

Se calentaron 5-benciloxi-2-hidroxi-benzaldehído (Kappe, T.; Witoszynski, T. Arch. Pharm., 1975, 308 (5), 339-346) (2,28 g, 10,0 mmol), bromoisobutirato de etilo (2,2 mL, 15 mmol), y carbonato de cesio (3,26 g, 10,0 mmol) en DMF seco (25 mL) a 80°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se repartió entre agua (30 mL) y éter (75 mL). Se lavó la fase orgánica con salmuera (15 mL). Se volvieron a extraer las fases acuosas con acetato de etilo (30 mL), y se lavó la fase orgánica con salmuera (20 mL). Se secaron las fases orgánicas combinadas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron hasta un aceite marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía instantánea usando hexanos:acetato de etilo (2,5:1) dando un sólido amarillo pálido (3,04 g, 89%): pf 65°C.;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,24 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz), 1,62 (s, 6H), 4,23 (q, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 6,81 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz), 7,10 (dd, 1H,  $J = 4,6, 9,0$  Hz), 7,30-7,43 (m, 6H); MS (ES) m/e 343,1 [M+1].

# ES 2 290 439 T3

## Etapa B

### *Éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenoxi)-2-metil-propiónico*

5 Se trató el éster etílico del ácido 2-(4-bencilioxi-2-formil-fenoxi)-2-metil-propiónico (9,00 g, 26,3 mmol) en etanol (250 mL) con Pd al 5%/C (1,25 g) e hidrógeno (60 psi,  $(4,137 \times 10^5 \text{ N/m}^2)$ , temperatura ambiente, durante la noche). Se añadió más Pd al 5%/C (1,25 g), y se continuó la reacción durante 6 h a 40°C. Se filtró y se concentró la mezcla hasta un aceite castaño (6,25 g). Este aceite contenía 9 mol% del éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-hidroximetil-fenoxi)-2-metil-propiónico.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,26 (t, 3H,  $J = 7,3 \text{ Hz}$ ), 1,51 (s, 6H), 2,14 (s, 3H), 4,24 (q, 2H,  $J = 7,3 \text{ Hz}$ ), 5,68 (brs, 1H), 6,47 (dd, 1H,  $J = 3,4, 8,8 \text{ Hz}$ ), 6,59 (d, 1H,  $J = 8,3 \text{ Hz}$ ), 6,60 (brs, 1H).

10

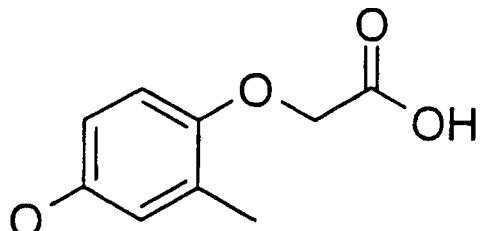
Se prepararon los siguientes compuestos de manera similar.

15 Preparación 67

### *Ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenoxi)-acético*

20

25



30

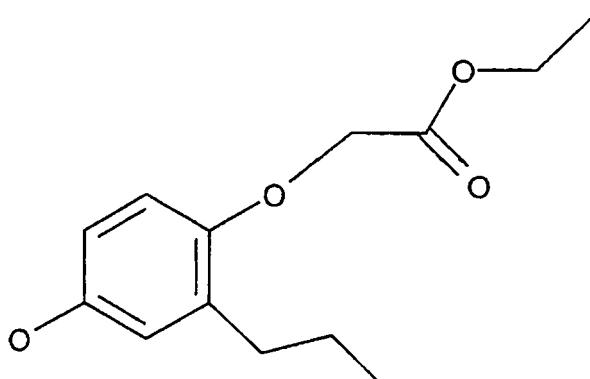
$^1\text{H}$  RMNR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,28 (t, 3H,  $J = 7,1 \text{ Hz}$ ), 2,24 (s, 3H), 4,25 (q, 2H,  $J = 7,1 \text{ Hz}$ ), 4,55 (s, 2H), 6,56 (dd, 1H,  $J = 2,7, 8,5 \text{ Hz}$ ), 6,61 (d, 1H,  $J = 8,3 \text{ Hz}$ ), 6,65 (d, 2H,  $J = 2,9 \text{ Hz}$ ).

35 Preparación 68

### *Éster etílico del ácido (4-hidroxi-2-propil-fenoxi)-acético*

40

45



50

55

## Etapa A

60

### *4-bencilioxi-2-propilfenol*

Se trató 2-alil-4-benciliofenol (Documento WO 9728137 A1 19970807, Adams, A. D. y col.) (5,00 g, 20,8 mmol) en acetato de etilo (40 mL) con Pd al 5%/C (0,25 g) e hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 18 h. Se filtró y concentró la mezcla. Se purificó el producto bruto en un sistema de cromatografía con medio presurizado Biotage usando un cartucho de fase normal de 40 L y se eluyó con acetato de etilo al 10% en hexanos dando un sólido castaño (2,8 g, 56%).  $R_f = 0,33$  (25% de EtOAc/Hexanos);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,44-7,31 (m, 5H), 6,78 (s, 1H), 6,69 (d,  $J = 1,5 \text{ Hz}$ , 2H), 5,00 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 2,55 (t,  $J = 7,6 \text{ Hz}$ , 2H), 1,64 (q,  $J = 7,5 \text{ Hz}$ , 2H), 0,97 (t,  $J = 7,3 \text{ Hz}$ , 3H).

# ES 2 290 439 T3

## Etapa B

### *Éster etílico del ácido (4-benciloxi-2-propilfenoxi)acético*

5 Se enfrió una solución de 4-benciloxi-2-propilfenol (0,50 g, 1,94 mmol) en DMF seca (7 mL) en un baño de hielo y se trató con NaH (0,15 g, 3,8 mmol, 60% dispersión en aceite). Se retiró el baño de hielo, se añadió bromoacetato de etilo (0,43 mL, 3,9 mmol), y se colocó la mezcla en un baño de aceite ( $T = 85^{\circ}\text{C}$ ). Tras 18 h, se enfrió la mezcla de reacción y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con EtOAc, se lavó con salmuera (2 veces.), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía radial usando acetato de etilo al 10% en hexanos dando un sólido castaño (0,62 g, 97%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,44-7,31 (m, 5H), 6,82 (d,  $J = 2,9$  Hz, 1H), 6,72 (dd,  $J = 8,8, 2,9$  Hz, 1H), 6,66 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,25 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,63 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 1,64 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 1,29 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 0,95 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H); MS (FIA) m/e 329 (M+1).

10

15

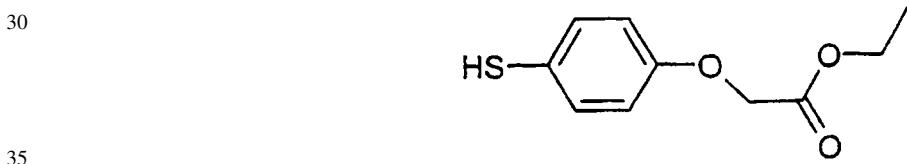
## Etapa C

### *Ester etílico del ácido [4-hidroxi-2-propilfenoxi]acético*

20 Se trató una solución del éster etílico del ácido (4-benciloxi-2-propilfenoxi)acético (0,60 g, 1,83 mmol) en THF (15 mL) con Pd al 5%/C (75 mg) e hidrógeno (60 psi,  $4,137 \times 10^5 \text{ N/m}^2$ ) a temperatura ambiente durante 24 h. Se filtró y se concentró la mezcla. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía radial usando acetato de etilo al 15% en hexanos dando un sólido castaño (0,25 g, 57%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,66 (d,  $J = 2,9$  Hz, 1H), 6,62 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,57 (dd,  $J = 8,8, 2,9$  Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,25 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,61 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 1,63 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 1,29 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 0,95 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H); MS (FIA) m/e 239 (M+1).

## 25 Preparación 69

### *Éster etílico del ácido (4-mercaptop-fenoxy)-acético*



## Etapa A

### *Éster etílico del ácido (4-clorosulfonil-fenoxy)-acético*

40 Se añadió el éster etílico del ácido fenoxy-acético (9,1 mL) al ácido clorosulfónico (15 mL) a  $0^{\circ}\text{C}$ . gota a gota. Se agitó la reacción a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 30 min. Se dejó calentar ésta a temperatura ambiente. Tras 2 h, se vertió la mezcla de reacción en hielo, se recogió el producto sólido mediante filtración y se secó bajo vacío.

## 45 Etapa B

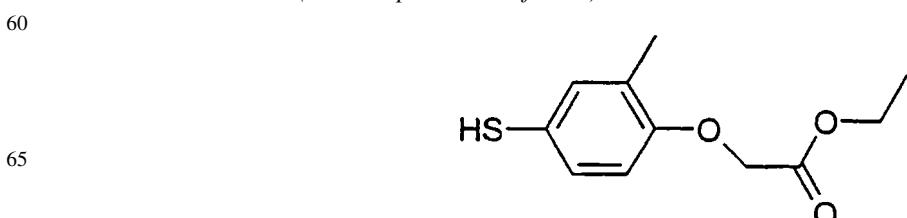
### *Éster etílico del ácido (4-mercaptop-fenoxy)-acético*

50 A una mezcla del éster etílico del ácido (4-clorosulfonil-fenoxy)-acético (0,98 g, 3,5 mmol) y polvo de estaño (2,1 g) en etanol (4,4 mL) se le añadió HCl en dioxano (1,0 M, 4,4 mL) bajo nitrógeno. Se calentó la mezcla a refluo durante 2 h, se vertió ésta en hielo y cloruro de metileno y se filtró. Se separaron las capas y se extrajeron con cloruro de metileno, se secaron y se concentraron. Se usó el producto bruto para la siguiente etapa sin purificación.

55 Los siguientes compuestos se realizaron de manera similar:

## Preparación 70

### *Éster etílico del ácido (4-Mercapto-2-metil-fenoxy)-acético*



## ES 2 290 439 T3

Se puede fabricar también este compuesto mediante el siguiente procedimiento: A una suspensión agitada de polvo de Zn (10 µm, 78,16 g, 1,2 mol) y diclorodimetil silano (154,30 g, 145,02 mL, 1,2 mol) en 500 mL de dicloroetano se le añadió una solución de éster etílico del ácido (4-clorosulfonil-2-metil-fenoxy)-acético (100 g, 0,34 mol) y 1,3-dimetilimidazolidin-2-ona (116,98 g, 112,05 mL, 1,02 mol) en 1 L de DCE. La adición es a una velocidad tal que se mantenga la temperatura interna a -52°C, enfriando con agua muy fría tanto como sea necesario. Tras completarse la adición, se calentó la mezcla a 75°C durante 1 hora. A continuación se enfrió ésta a temperatura ambiente, se filtró y se concentró *iv*. Se añadió MTBE, se lavó dos veces con solución saturada de LiCl, se concentró *iv* de nuevo. Se captura el residuo en CH<sub>3</sub>CN, y se lava con hexano (4 veces) y se concentró *iv* dando como resultado una mezcla bifásica. Se dejó reposar en un embudo separador y se separaron las capas, manteniendo la capa inferior para el producto. La filtración a través de un tapón de gel de sílice 1 Kg, EtOAc al 25%/hexano) y la concentración posterior dieron como resultado 61 g (79%) de un aceite incoloro, transparente.

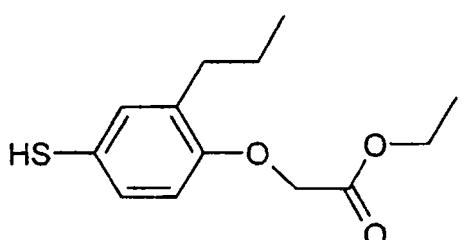
15 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,1 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,15 (q, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,2 (t, 3H).

15

Preparación 71

20 Éster etílico del ácido (4-mercaptopropano-2-propil-fenoxy)-acético

25

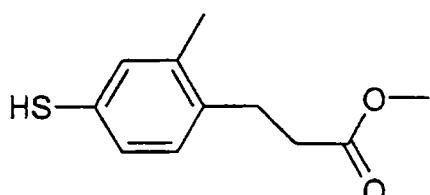


30

Preparación 72

35 Éster metílico del ácido 3-(4-mercaptopropano-2-metil-fenil)-propiónico

40



45

Etapa A

Éster metílico del ácido 3-(4-dimetiltiocarbamoiloxi-2-metil-fenil)-propiónico

50 Se disolvió el éster metílico del ácido 3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propiónico (5,0 g, 25,75 mmol) en dioxano seco (100 mL) y se combinó con 4-dimetilamino piridina (0,500 g, 2,6 mmol), trietilamina (7,0 mL, 51,5 mmol), y cloruro de dimetilaminotiocarbomoilo (4,5 g, 32,17 mmol). Se calentó la reacción a refluro, bajo nitrógeno. Se controló la reacción mediante TLC hasta que se consumió todo el fenol, 20 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se diluyó la reacción con acetato de etilo (200 mL). Se añadió agar (75 mL) y se separaron las dos capas. Se lavó la fase orgánica con salmuera (75 mL) a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhídrico. Se eliminó el solvente y se secó el residuo bajo vacío.

55

Etapa B

60 Éster metílico del ácido 3-(4-dimetiltiocarbamoiloxi-2-metil-fenil)-propiónico

65 Se capture en bruto a partir de la etapa anterior el éster metílico del ácido 3-(4-dimetiltiocarbamoiloxi-2-metil-fenil)-propiónico, se diluyó con 75 mL de tetradecano y se calentó a refluro bajo nitrógeno. Se controló la reacción mediante TLC hasta que se complete toda la conversión, 20 h. Se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente, a continuación se separó por decantación el tetradecano a partir del aceite resultante. Se enjuagó el residuo diversas veces con hexanos. A continuación se purificó este aceite usando la cromatografía instantánea en columna, dando como resultado 5,01 g, o un 69% (en 2 etapas) del producto.

## Etapa C

*Éster metílico del ácido 3-(4-Mercapto-2-metil-fenil)-propiónico*

5 Se diluyó el éster metílico del ácido 3-(4-dimetilcarbamoylsulfanil-2-metil-fenil)-propiónico (5,01 g, 17,8 mmol) con metanol (30 mL) y se añadió a éste metóxido de sodio (1,7 mL de 4 M en metanol, 7,23 mmol). Se calentó a reflujo la reacción bajo nitrógeno y se controló mediante TLC. Tras la conversión completa, 20 h, se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente. Se neutralizó la reacción con HCl 1 N (7,23 mL) y se diluyó con acetato de etilo (150 mL). Se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con agua (75 mL), a continuación salmuera (75 mL). A continuación 10 se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación se concentró dando como resultado 4,43 g de producto bruto que se usó sin purificación adicional.

## 15 Preparación 73

*Ácido 4-(2-metoxicarbonil-etil)-3-metil-benzoico*

## 25 Etapa A

*Éster bencílico del ácido 4-Bromo-3-metil-benzoico*

A una solución de bencil éster del ácido 4-bromo-3-metil-benzoico (25,3 g, 0,118 mol) en DMF (200 mL) se le 30 añadió  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (76,6 g, 0,235 mol), seguido por bromuro de bencilo (15,4 mL). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se filtró a través de celite. Se lavó el filtrado con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio, la concentración proporcionó el producto del título.

## 35 Etapa B

*Éster bencílico del ácido 4-(2-metoxicarbonil-vinil)-3-metil-benzoico*

A una solución de éster bencílico del ácido 4-bromo-3-metil-benzoico (36 g, 118 mmol) en proprionitrilo (1000 mL) se le añadió acrilato de metilo (43,3 mL) y diisopropiletil amina (42 mL), se desgasificó la solución y se llenó 40 con nitrógeno durante tres veces. Se añadió a esta mezcla tri-o-tolil-fosfano (14,5 g) y acetato de paladio (5,34 g) bajo nitrógeno, a continuación se calentó a 110°C. durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite. Se evaporó el solvente, se capture el residuo en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio. La concentración y la cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con hexanos y acetato de etilo proporcionó el compuesto del título (31 g, 84,7%).

## 45 Etapa C

*Ácido 4-(2-metoxicarbonil-etil)-3-metil-benzoico*

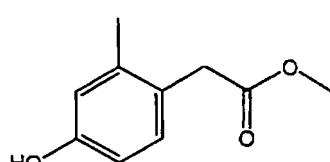
50 Se agitó bajo 60 psi ( $4,137 \times 10^5 \text{ N/m}^2$ ) de hidrógeno durante la noche una mezcla de éster bencílico del ácido 4-(2-metoxicarbonil-vinil)-3-metil-benzoico (11,6 g, 37,4 mmol) y Pd/C (5%, 1,5 g) en THF (300 mL) y metanol (100 mL). Se retiró el catalizador mediante filtración, se concentró el filtrado proporcionando el compuesto del título (8,3 g, 100%).

## 55 Preparación 74

*Éster metílico del ácido (4-Hidroxi-2-metil-fenil)-acético*

60

65



# ES 2 290 439 T3

## Etapa A

- Se agitó ácido 4-Metoxi-2-metilbenzoico (2,5 g, 15,04 mmol) en cloruro de tionilo (50 mL) a reflujo 2 h. Se concentró la mezcla y se diluyó con tolueno (10 mL) y se concentró. Se secó el sólido resultante bajo vacío 18 h.
- 5 Se agitó el cloruro ácido resultante en 20 mL de éter a 0°C. Se añadió una solución de diazometano (39,6 mmol) en éter (150 mL) a la solución de cloruro ácido y se agitó 18 h. Se concentró la solución de diazocetona resultante. Se agitó el residuo en metanol (100 mL) y se añadió una solución de benzoato de plata en trietilamina (1,0 g en 10 mL) y se calentó la reacción a 60°C. y se agitó 1 h. Se concentró la mezcla, se diluyó con ácido clorhídrico acuoso 1,0 N (20 mL), se extrajo en tres porciones de acetato de etilo (50 mL cada una). Se combinaron los extractos, se lavaron con hidrógeno carbonato de sodio saturado acuosos, agua, y salmuera (50 mL cada una), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 9:1 de hexanos:acetato de etilo dando como resultado 1,5 g (51%) del éster homologado como un sólido blanco.
- 10

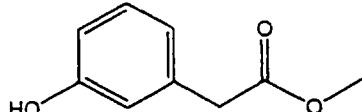
## 15 Etapa B

- Se agitó el éster metílico del ácido (4-metoxi-2-metil-fenil)-acético (1,5 g, 7,72 mmol) en diclorometano (50 mL) a 0°C. Se añadió cloruro de aluminio (4,13 g, 31 mmol) seguido por etano tiol (2,9 mL, 38,6 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (50 mL) y se extrajo el producto en acetato de etilo (3 veces, 50 ml), se combinaron los extractos, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron dando como resultado el compuesto del título como un aceite incoloro, 1,4 g, 100%. MS M<sup>+</sup>+1 181. Se confirmó la estructura mediante espectroscopía de <sup>1</sup>H RMN.

## 25 Preparación 75

### Éster metílico del ácido (3-Hidroxi-fenil)-acético

30



35

## Etapa A

### 40 Éster metílico del ácido (3-Hidroxi-fenil)-acético

- Se agitó el ácido (3-Hidroxi-fenil)-acético (5,0 g, 32,86 mmol) en metanol (100 mL) y se concentró (98%), se añadió ácido sulfúrico (3,0 mL). Se calentó la mezcla a reflujo 18 h. Se enfrió la reacción y se concentró. Se diluyó el residuo con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 veces, 50 mL). Se secaron los extractos combinados sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron dando como resultado el compuesto del título como un aceite de color naranja, 5,46 g, 100%. MS M<sup>+</sup>+1 167. Se confirmó la estructura mediante espectroscopía de <sup>1</sup>H RMN.

45

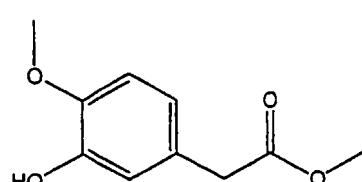
Los siguientes compuestos se fabricaron de manera similar:

50

## Preparación 76

### Éster metílico del ácido (3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-acético

55



60

65 Un aceite de color naranja. MS M<sup>+</sup>+1 197. Se confirmó la estructura mediante espectroscopía de <sup>1</sup>H RMN.

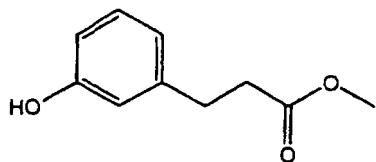
# ES 2 290 439 T3

Preparación 77

*Éster metílico del ácido 3-(3-Hidroxi-fenil)-propiónico*

5

10



15

Etapa A

*Éster metílico del ácido 3-(3-Hidroxi-fenil)-propiónico*

Un aceite de color naranja. MS M<sup>+</sup>+1 181. Se confirmó la estructura mediante espectroscopía de <sup>1</sup>H RMN.

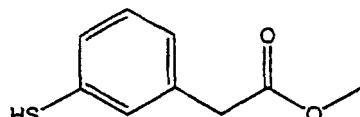
20

Preparación 78

25

*Éster metílico del ácido (3-mercaptophenyl)-acético*

30



Etapa A

35

*Éster metílico del ácido (3-dimethylcarbamoyloxy-phenil)-acético*

40

Se agitó a reflujo 18 h una mezcla de éster metílico del ácido (3-Hidroxi-fenil)-acético (5,5 g, 33,1 mmol), cloruro de N,N-dimetil tiocarbamoilo (5,11 g, 41,38 mmol), trietilamina (9,2 mL, 66,2 mmol), N,N-dimetilamino piridina (0,4 g, 3,31 mmol) y dioxano (50 mL). Se concentró la mezcla, se repartió entre ácido clorhídrico acuoso 1 M (200 mL) y acetato de etilo (3 veces, 75 mL). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron, y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo el producto con diclorometano dando como resultado el compuesto del título como un aceite de color marrón, 6,8 g, 81%. MS M<sup>+</sup>+1 254. Se confirmó la estructura mediante espectroscopía de <sup>1</sup>H RMN.

45

Etapa B

*Éster metílico del ácido (3-dimethylcarbamoylsulfanil-phenyl)-acético*

50

Se agitó el éster metílico del ácido (3-dimethylcarbamoyloxi-phenil)-acético (6,8 g, 26,84 mmol) en tetradecano (30 mL) a 255°C durante 8 h. Se enfrió la mezcla, se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo el producto con hexanos a 1:1 de hexanos:acetato de etilo dando como resultado el compuesto del título como un aceite de color naranja, 4,9 g, 58%. MS M<sup>+</sup>+1 254. Se confirmó la estructura mediante espectroscopía de <sup>1</sup>H RMN.

55

Etapa C

*Éster metílico del ácido (3-Mercapto-phenyl)-acético*

60

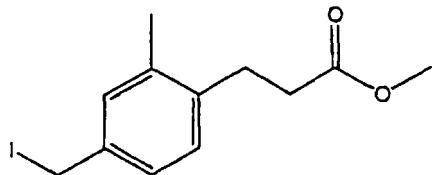
Se agitó a reflujo 3 h una mezcla de éster metílico del ácido (3-dimethylcarbamoylsulfanil-phenyl)-acético (2,0 g, 7,9 mmol), hidróxido de potasio (1,4 g, 24 mmol) metanol (50 mL), y agua (5 mL). Se concentró la mezcla, y se repartió el producto entre ácido clorhídrico acuoso 1 M (50 mL) y acetato de etilo (3 veces, 75 mL). Se secaron los extractos combinados sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. Se capture el residuo en metanol (50 mL), se añadieron 2 mL de ácido sulfúrico concentrado, y se mantuvo a reflujo la mezcla 3 h. Se concentró la mezcla, y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 7:3 de hexanos:acetato de etilo dando como resultado el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido, 1,0 g, 69%. MS M<sup>+</sup>+1 183. Se confirmó la estructura mediante espectroscopía de <sup>1</sup>H RMN.

# ES 2 290 439 T3

Preparación 79

## Éster metílico del ácido 3-(4-yodometil-2-metil-fenil)-propiónico

5



10

15 Etapa A

## Éster metílico del ácido 3-(4-Hidroximetil-2-metil-fenil)-acrílico

20 Se agitó en agua/hielo durante 1 h una mezcla de metil-4-bromo-3-metilbenzoato (5,7 g, 24,88 mmol), hidruro de aluminio litio (29 mL, 29 mmol, 1 M solución en tetrahidrofurano) y tetrahidrofurano (100 mL). Se detuvo rápidamente la reacción con ácido clorhídrico acuoso (50 mL, 1 M). Se extrajo el producto en acetato de etilo (3 veces, 100 mL). Se secaron los extractos combinados sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. Se capturó el producto bruto en propionitrilo (100 mL). Se añadieron de manera secuencial acrilato de metilo (10 mL, 121,5 mmol), acetato de paladio (1,12 g, 5 mmol), tri-o-tolilfosfina (3,0 g, 10 mmol), y N,N-diisopropil etilamina (8,7 mL, 50 mmol) y se calentó la mezcla de reacción resultante a 110°C. 3 h. Se concentró la mezcla, y se diluyó el residuo con ácido clorhídrico acuoso (100 mL, 1M). Se extrajo el producto con diclorometano (2 veces, 100 mL) y acetato de etilo (100 mL). Se secaron los extractos combinados sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 7:3 de hexanos:acetato de etilo a 1:1 de hexanos:acetato de etilo dando como resultado el producto bruto como un aceite de color amarillo, 4,7 g, 91%. MS M<sup>+</sup>+1 207. Se confirmó la estructura mediante espectroscopía de <sup>1</sup>H RMN.

25

30

Etapa B

## Éster metílico del ácido 3-(4-hidroximetil-2-metil-fenil)-propiónico

35 Se agitó bajo 60 psig ( $4,137 \times 10^5$  N/m<sup>2</sup>) una mezcla de éster metílico del ácido 3-(4-Hidroximetil-2-metil-fenil)-acrílico (4,7 g, 22,8 mmol), níquel Raney (0,668 g) y tetrahidrofurano (618 mL). Hidrógeno 24 h. Se eliminó mediante filtración el catalizador, y se concentró la mezcla dando como resultado un aceite de color amarillo pálido, 4,3 g, 91%.

40 Se confirmó la estructura mediante espectroscopía de <sup>1</sup>H NMR.

45

Etapa C

## Éster metílico del ácido 3-(4-yodometil-2-metil-fenil)-propiónico

50 Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de éster metílico del ácido 3-(4-Hidroximetil-2-metil-fenil)-propiónico (0,62 g, 2,98 mmol), trifenil fosfina (0,86 g, 3,27 mmol) y diclorometano (10 mL). Se añadió una solución de yodo (0,83 g, 3,27 mmol) en benceno (5 mL) y se agitó la mezcla negra a temperatura ambiente 2 h. Se diluyó la mezcla marrón con hidrógeno sulfito de sodio acuoso al 10% (5 mL) y se lavó la mezcla transparente resultante con acetato de etilo (3 veces, 50 mL). Se secaron los extractos combinados sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 9:1 de hexanos:acetato de etilo dando como resultado el compuesto del título como un sólido de color marfil cristalino, 0,68 g, 72%. MS M<sup>+</sup>+1 319. Se confirmó la estructura mediante espectroscopía de <sup>1</sup>H RMN.

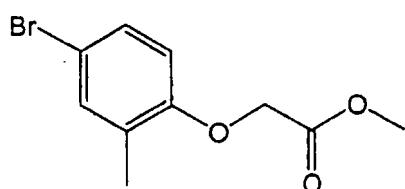
55

Preparación 80

## Éster metílico del ácido (4-bromo-2-metil-fenoxy)-acético

60

65



# ES 2 290 439 T3

## Etapa A

### *Éster metílico del ácido (4-bromo-2-metil-fenoxi)-acético*

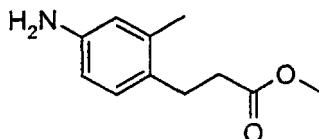
5 Se agitó a temperatura ambiente 18 h una mezcla de 4-bromo-2-metilfenol (1,0 g, 5,35 mmol), hidruro de sodio (0,26 g, 6,42 mmol, aceite mineral al 60%), N,N-dimetilformamida (10 mL), y metil-2-bromoacetato (0,56 mL, 5,88 mmol). Se diluyó la mezcla con agua (50 mL) y se extrajo el producto con acetato de etilo (3 veces, 50 mL). Se secaron los extractos combinados sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 8:2 de hexanos:acetato de etilo dando como resultado el compuesto del título como un aceite incoloro, 1,03 g, 74%. MS M<sup>+</sup> 259. Se confirmó la estructura mediante espectroscopía de <sup>1</sup>H RMN.

10

## Preparación 81

15 *Éster metílico del ácido 3-(4-amino-2-metil-fenil)-propiónico*

20



25

## Etapa A

### *Éster metílico del ácido 3-(2-metil-4-nitro-fenil)-acrílico*

A una solución de 2-bromo-5-nitrotolueno (3,11 g, 14,39 mmol) en propionitrilo (105 mL) se le añadió DIPEA (5,1 mL, 29,28 mmol). Se desgasificó la mezcla tres veces. Se añadió acrilato de metilo (5,2 mL, 57,74 mmol) y se desgasificó la mezcla. Se añadieron Tri-o-tolilfosfina (1,77 g, 5,82 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,64 g, 2,85 mmol) y se desgasificó la mezcla finalmente dos veces seguidas por calentamiento a 110°C durante 4 h. Tras enfriar, se pasó la mezcla a través de Celite y se concentró el filtrado. Se repartió el residuo entre Et<sub>2</sub>O y HCl 1 N. Se lavaron las fases orgánicas con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se purificó el material bruto mediante cromatografía instantánea dando como resultado el compuesto del título (2,90 g, 91%).

35

## Etapa B

### *Éster metílico del ácido 3-(4-amino-2-metil-fenil)-propiónico*

40

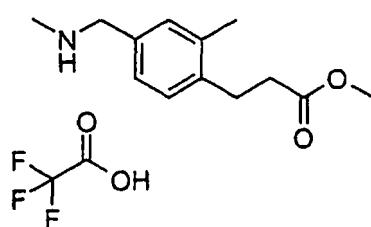
Se expuso una mezcla de éster metílico del ácido 3-(2-Metil-4-nitro-fenil)-acrílico (1,47 g, 6,64 mmol) y Pd al 5%/C (0,29 g) en MeOH (100 mL) a una atmósfera de hidrógeno (60 psi; 4,137 x 10<sup>5</sup> N/m<sup>2</sup>) durante 12 h. Se filtró la mezcla a través de Celite y se purificó mediante cromatografía instantánea dando como resultado el compuesto del título (0,99 g, 77%).

45

## Preparación 82

### *Sal TFA del éster metílico del ácido 3-(2-Metil-4-metilaminometil-fenil)-propiónico*

50



55

60

## Etapa A

### *Éster metílico del ácido 3-(4-formil-2-metil-fenil)-propiónico*

65

Se agitó a temperatura ambiente durante 4 días una mezcla del éster metílico del ácido 3-(4-hidroximetil-2-metil-fenil)-propiónico (0,49 g, 2,35 mmol) y MnO<sub>2</sub> (0,80 g, 9,20 mmol) en clorofórmido (5 mL). Se filtró la mezcla a través de Celite; se lavó el Celite con cantidades copiosas de EtOAc. Se concentró y se purificó el filtrado mediante cromatografía instantánea dando como resultado el compuesto del título (0,29 g, 60%).

## Etapa B

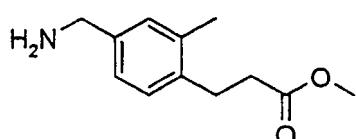
*Ácido trifluoracético del éster metílico del ácido 3-(2-metil-4-metilaminometil-fenil)-propiónico*

5 A una mezcla de éster metílico del ácido 3-(4-formil-2-metil-fenil)-propiónico (0,27 g, 1,31 mmol) y metilamina (2 M en THF, 0,60 mL, 1,20 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (10 mL) se le añadieron 4 tamices moleculares de Å; seguido por ácido acético (0,090 mL, 1,57 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,39 g, 1,85 mmol), y se agitó la mezcla durante la noche. Se detuvo rápidamente la reacción con NaHCO<sub>3</sub> saturado. Se lavaron las fases orgánicas con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, y se secaron con MgSO<sub>4</sub>. Tras la concentración, se purificó la mezcla mediante cromatografía en fase inversa dando como resultado el compuesto del título (0,12 g, 45%).

## 15 Preparación 83

*Éster metílico del ácido 3-(4-aminometil-2-metil-fenil)-propiónico*

20



25

## Etapa A

30 *Éster metílico del ácido 3-(4-clorometil-2-metil-fenil)-propiónico*

A una solución a 0°C. de éster metílico del ácido 3-(4-hidroximetil-2-metil-fenil)-propiónico (1,02 g, 4,90 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (15 mL) se le añadió trietilamina (0,75 mL, 5,38 mmol) seguida por cloruro de tionilo (0,40 mL, 5,48 mmol). Se dejó calendar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua, y se extrajo la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secaron las fases orgánicas con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. Se purificó el material bruto mediante cromatografía instantánea dando como resultado el compuesto del título (1,01 g, 91%).

## Etapa B

40 *Éster metílico del ácido 3-(4-azidometil-2-metil-fenil)-propiónico*

A una solución de éster metílico del ácido 3-(4-clorometil-2-metil-fenil)-propiónico (0,52 g, 2,31 mmol) en DMF (7 mL) se le añadió azida de sodio (0,25 g, 3,84 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche. Se añadió agua, y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron dando como resultado el compuesto del título (0,49 g, 91%). Se usó el material sin purificación adicional.

## Etapa C

50 *Éster metílico del ácido 3-(4-aminometil-2-metil-fenil)-propiónico*

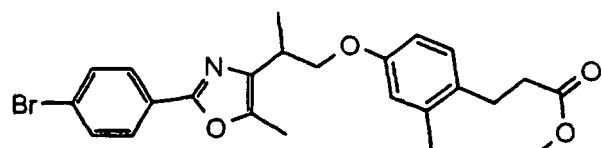
Se expuso una mezcla de éster metílico del ácido 3-(4-azidometil-2-metil-fenil)-propiónico (0,20 g, 0,86 mmol) y Pd al 5%/C (32 mg) en EtOH (50 mL) a una atmósfera de hidrógeno (60 psi; 4,137 x 10<sup>5</sup> N/m<sup>2</sup>) a temperatura ambiente durante la noche. Tras filtrar la mezcla a través de Celite, se concentró el filtrado dando como resultado el compuesto del título (0,14 g, 78%). Se usó el material sin purificación adicional.

55

## Preparación 84

60 *Éster metílico del ácido 3-(4-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-2-metilfenil) propiónico*

65

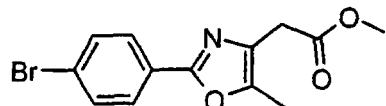


## Etapa A

*Éster metílico del ácido [2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-acético*

5

10



Se disolvió la sal de clorhidrato del éster metílico del ácido aspártico (15,2 g, 82 mmol) en agua (200 mL) y se enfrió a 0°C en un baño de agua helada. Se añadió lentamente carbonato de sodio (25,3 g, 239 mmol) en diversas porciones y se dejó agitar la mezcla a 0°C durante 30 minutos. Se disolvió cloruro de 4-bromobenzoilo (16,8 g, 77,4 mmol) en acetona (20 mL) a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de decantación adicional. Se conectó el embudo de adición a la mezcla de ácido aspártico y se añadió lentamente durante un período de dos horas. Se dejó continuar la reacción a 0°C durante dos horas, a continuación se retiró el baño con hielo. Tras alcanzar la temperatura ambiente, se completo la reacción. Se diluyó la reacción con diclorometano y se acidificó con ácido clorídrico concentrado. Se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera. A continuación se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhídrido, se filtró, y se concentró. Se usó el sólido blanco sin purificación adicional, y el resultado es cuantitativo.

Se disolvió el éster 4-metílico del ácido 2-(4-bromo-benzoylamino)-succínico (25,5 g, 77,4 mmol) en acetato de etilo (200 mL) a temperatura ambiente y se añadieron piridina (37,2 mL, 387 mmol), anhídrido del ácido acético (39,1 mL, 348,3 mmol), y 4-N,N-dimetilamino piridina (2,0 g, 7,74 mmol). Se calentó la reacción a 90°C bajo nitrógeno. Se controló la reacción mediante HPLC y tras el consumo completo del material de partida, se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con más acetato de etilo y se separaron las dos fases. Se lavó la fase orgánica y a continuación se secó dos veces con HCl 1 N, a continuación solución saturada de bicarbonato de sodio, y finalmente salmuera. A continuación se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhídrido, se filtró y se concentró. Se usó el éster metílico del ácido 3-(4-bromo-benzoylamino)-4-oxo pentanoico en la siguiente etapa sin purificación adicional.

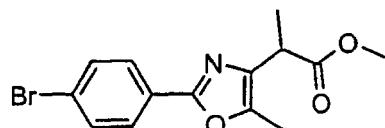
Se disolvió el éster metílico del ácido 3-(4-bromo-benzoylamino)-4-oxo-pentanoico en anhídrido acético (75 mL) y se añadió ácido sulfúrico concentrado en porciones de 500 µL cinco veces durante un período de cuatro horas. Se controló la reacción mediante HPLC. A continuación se calentó la reacción a 40°C hasta que se consumió el material de partida. A continuación se concentró la reacción hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna. El procedimiento dio como resultado (11,6 g, 37,4 mmol) un 48,3% del oxazol deseado.

40 Etapa B

*Éster metílico del ácido 2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propiónico*

45

50



Se disolvió el éster metílico del ácido [2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-acético (11,6 g, 37,4 mmol) en tetrahidrofurano anhídrido (150 mL) y se dejó agitar bajo nitrógeno. Se añadió lentamente solución de diisopropil amida de litio en tetrahidrofurano (28 mL de solución 2 M, 56,1 mmol) a la solución a temperatura ambiente. A continuación se calentó ésta a 50°C durante 6 horas. Se dejó enfriar la solución a temperatura ambiente y se añadió ioduro de metilo (7,0 mL, 112 mmol) en una porción. Se dejó agitar la mezcla bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se detuvo rápidamente la solución con una solución saturada de cloruro de amonio, se diluyó con acetato de etilo, y a continuación se añadió suficiente agua para disolver los sólidos. Se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, se filtró, y se concentró. Se aisló el éster metílico del ácido 2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propiónico (5,57 g, 17,19 mmol) puro con un rendimiento del 46% tras la cromatografía en columna. Se resolvió el éster metílico del ácido 2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propiónico en una columna Chiralcel QJ (4,6 x 250 mm). Se eluyó con isopropanol al 40% en heptano con dimetiletilamina al 0,2% a 1 mL por minuto con detección a 260 nm y se concentraron los restos proporcionando los ésteres del enantiómero puro (99,8% de ee de isómero 1; 99,4% de ee isómero 2).

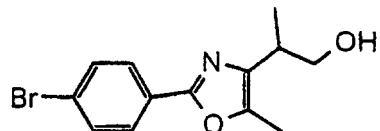
65

# ES 2 290 439 T3

## Etapa C

*2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propan-1-ol*

5



10

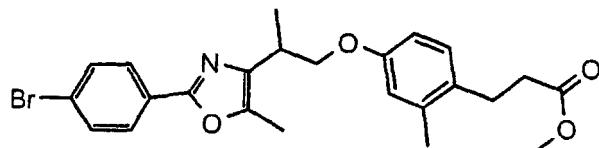
Se disolvió el éster metílico del ácido 2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propiónico (1,59 g, 5,13 mmol) en tetrahidrofurano anhídrico a temperatura ambiente. Se sustituyó la atmósfera por nitrógeno y se enfrió la solución a 0°C en un baño de agua helada. Se añadió lentamente solución de hidruro de aluminio litio (5,2 mL d la solución 1 M en THF, 5,2 mmol) a la solución, y se controló la reacción mediante HPLC. Tras la conversión completa, se detuvo rápidamente la reacción con una solución saturada de sal de Rochelle. Se retiró el baño de hielo y se calentó la mezcla a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con éter de dietilo y agua para disolver cualquier sólido. Se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró, y se concentró. Se usó el 2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propan-1-ol (1,25 g, 4,22 mmol) sin purificación adicional. Rendimiento del 82%.

20

## Etapa D

*Éster metílico del ácido 3-(4-[2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi]-2-metilfenil) propiónico*

25



30

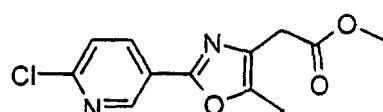
Se desgasificó una solución de 2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propan-1-ol (1,25 g, 4,22 mmol) en tolueno anhídrico (20 mL) y se relleno con nitrógeno tres veces, y se enfrió a 0°C en un baño de agua helada. Se añadió Tri-n-butilfosfina (1,50 mL, 6,0 mmol) a la mezcla de reacción bajo nitrógeno a 0°C, seguido por la adición del éster metílico del ácido 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (1,5 g, 6,0 mmol) y 3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propiónico (989 mg, 5,07 mmol). Se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante la noche, se cargó la mezcla sobre una columna de gel de sílice. La cromatografía proporcionó el compuesto del título (592 mg, 1,25 mmol) con un rendimiento del 31%

40

## Preparación 85

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

45



50

## Etapa A

Se disolvió la sal de clorhidrato del éster metílico del ácido aspártico (57 g, 310 mmol) en diclorometano (500 mL) y se enfrió a 0°C. en un baño de agua helada. Se añadió lentamente trietilamina (75 mL, 444 mmol) en diversas porciones y se dejó agitar la mezcla a 0°C. Mientras tanto, se disolvió ácido 6-cloronicotínico (35 g, 222 mmol) en diclorometano (500 mL) con una gota de dimetilformamida y se enfrió a 0°C. en un baño de agua helada. Tras una hora a 0°C. se retiró el baño de hielo y se dejó calentar la solución a temperatura ambiente. Se evaporó el solvente, se concentró la solución hasta aproximadamente 100 mL, y a continuación se transfirió a un embudo de adición. A continuación se añadió lentamente esta solución a la solución de aminoácidos durante dos horas a 0°C. Tras dos horas, se retiró el baño de hielo. Tras alcanzar la temperatura ambiente, se completó la reacción. Se acidificó la reacción con ácido clorhídrico concentrado. Se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera. A continuación se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró, y se concentró. Se usó el sólido blanco sin purificación adicional.

65

## Etapa B

Se disolvió el éster 4-metílico del ácido 2-[(6-cloro-piridina-3-carbonil)-amino]-succínico (222 mmol) en acetato de etilo (300 mL) a temperatura ambiente y se añadieron piridina (90 mL, 1,11 mol), anhídrido acético (94 mL,

## ES 2 290 439 T3

1,0 mol), y dimetil amino piridina (3,5 g, 22,2 mmol). Se calentó la reacción a 90°C. bajo nitrógeno. Se controló la reacción mediante HPLC y tras el consumo completo del material de partida, se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con más acetato de etilo y se separaron las dos fases. Se lavó la fase orgánica unas pocas veces con HCl 1 N, a continuación solución saturada de bicarbonato de sodio, y finalmente salmuera. A continuación se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. Se usó el éster metílico del ácido 3-[(6-cloro-piridina-3-carbonil)-amino]-4-oxo-pentanoico en la siguiente etapa sin purificación adicional.

### Etapa C

10 Se disolvió el éster metílico del ácido 3-[(6-cloro-piridina-3-carbonil)-amino]-4-oxo-pentanoico en anhídrido acético (75 mL) y se añadió ácido sulfúrico concentrado en porciones de 500  $\mu$ L cinco veces durante un período de cuatro horas. Se controló la reacción mediante HPLC. A continuación se calentó la reacción a 40°C. hasta que se consumió el material de partida. Se dejó proceder la reacción a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se concentró la reacción hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna. Este procedimiento dio como resultado (12,8 g, 48 mmol) un 22% del oxazol deseado durante cuatro etapas.

### Preparación 86

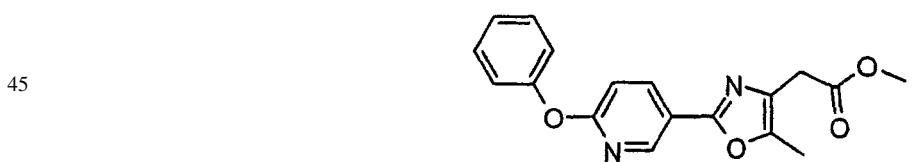
20 *Éster metílico del ácido [5-metil-2-(6-fenilsulfanil-piridin-3-il)-oxazol-4-il]-acético*



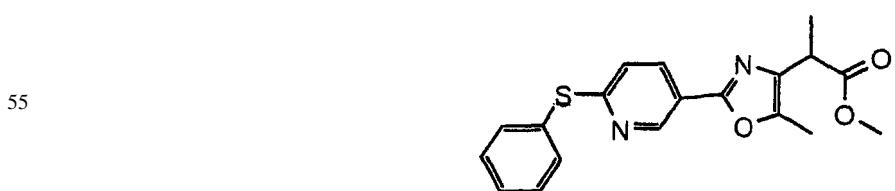
30 Se disolvió el éster metílico del ácido [2-(6-cloro-piridin-3-il)-5-metil-oxazol-4-il]-acético (4,8 g, 17,98 mmol) en dimetilformamida anhídria (100 mL) y se dejó agitar bajo nitrógeno. Se añadió Bencenotiol (2,78 mL, 27 mmol) mediante jeringa, seguido por carbonato de cesio anhidro (12,6 g, 36 mmol). Se dejó agitar la mezcla bajo nitrógeno a 50°C. y se controló mediante HPLC. Tras el consumo completo del material de partida, se detuvo rápidamente la solución con solución de hidróxido de sodio 1 N, se diluyó con acetato de etilo, y a continuación se añadió suficiente agua para disolver los sólidos. Se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se aisló el éster metílico del ácido [5-metil-2-(6-fenilsulfanil-piridin-3-il)-oxazol-4-il]-acético puro (4,51 g, 13,2 mmol) con un rendimiento del 74% tras la cromatografía en columna. Los siguientes compuestos se fabricaron de manera similar:

### Preparación 87

40 *Éster metílico del ácido [5-metil-2-(6-fenilsulfanil-piridin-3-il)-oxazol-4-il]-acético*



50 Preparación 88



60 *Éster metílico del ácido 2-[5-metil-2-(6-fenilsulfanil-piridin-3-il)-oxazol-4-il]-propiónico*

Se disolvió el éster metílico del ácido [5-metil-2-(6-fenilsulfanil-piridin-3-il)-oxazol-4-il]-acético (4,51 g, 13,25 mmol) en tetrahidrofurano anhídrio (200 mL) y se dejó agitar bajo nitrógeno. Se añadió lentamente solución de diisopropil amida de litio en tetrahidrofurano (6,63 mL de solución 2 M, 13,25 mmol) a la solución a temperatura ambiente. Se dejó ésta agitar bajo nitrógeno durante 6 horas a temperatura ambiente. Se añadió hexametilfosfor-amida (9,2 mL, 53 mmol) a la reacción seguido por ioduro de metilo (1,74 mL, 26,5 mmol), añadido en una porción. Se dejó agitar la mezcla bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se detuvo rápidamente la solución con una solución

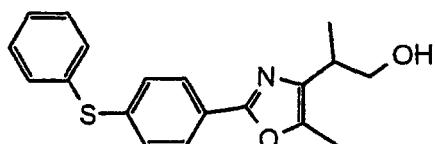
# ES 2 290 439 T3

saturada de cloruro de amonio, se diluyó con acetato de etilo, y a continuación se añadió suficiente agua para disolver los sólidos. Se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró, y se concentró. Se aisló el éster metílico del ácido 2-[5-metil-2-(6-fenilsulfanil-piridin-3-il)-oxazol-4-il]-propiónico (1,6 g, 4,51 mmol) con un rendimiento del 34% tras la cromatografía en columna. Se resolvió el éster metílico del ácido 2-[5-metil-2-(6-fenilsulfanil-piridin-3-il)-oxazol-4-il]-propiónico en una columna Criralpak AD (4,6 x 150 mm). Se eluyó con alcohol 3A al 15% en heptano con dimetil-etilamina al 0,2% a 0,6 ml. por minuto con detección a 260 nm y se concentraron los restos proporcionando los ésteres del enantiómero puro (isómero 1 98,9% ee; isómero 2, 96,4% ee).

10

Preparación 89

15



20

*2-[5-metil-2-(4-fenilsulfanil-fenil)-oxazol-4-il]-propan-1-ol*

Se disolvió el éster metílico del ácido 2-[5-metil-2-(6-fenilsulfanil-piridin-3-il)-oxazol-4-il]-propiónico (507 mg, 1,43 mmol) en tetrahidrofurano anhídrico (5 mL) a temperatura ambiente. Se sustituyó la atmósfera por nitrógeno y se enfrió la solución a 0°C en un baño de agua helada. Se añadió lentamente solución de hidruro de aluminio litio (1,43 mL de solución 1 M, 1,43 mmol) a la solución, y se controló la reacción mediante HPLC. Tras la conversión completa, se detuvo rápidamente la reacción con una solución saturada de sal de Rochelle. Se retiró el baño de hielo y se calentó la mezcla a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y agua para disolver cualquier sólido. Se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró, y se concentró. Se usó el 2-[5-metil-2-(4-fenilsulfanil-fenil)-oxazol-4-il]-propan-1-ol (457 mg, 1,40 mmol) sin purificación adicional (rendimiento del 98%).

35

Los siguientes compuestos se fabrican de manera similar:

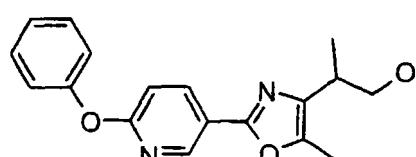
35

Preparación 90

40

*Éster metílico del ácido [5-metil-2-(6-fenilsulfanil-piridin-3-il)-oxazol-4-il]-acético*

45



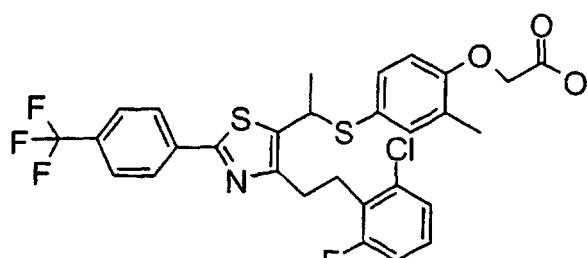
50

Ejemplo 1

55

*Ácido (4-[1-[4-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etilsulfanil]-2-metil-fenoxy)-acético*

60



## Etapa A

*Éster etílico del ácido (4-[1-[4-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etilsulfanil]-2-metil-fenoxy-acético*

5 Se desgasificó una solución de ácido (4-mercuento-2-metil-fenoxy)-acético (158 mg, 0,7 mmol) y 1-[4-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-etil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol (200 mg, 0,465 mmol) en tolueno (3,0 mL) y se llenó con nitrógeno 3 veces. Se añadió tributilfosfina (0,174 mL, 0,7 mmol) a la mezcla de reacción bajo nitrógeno a 10 0°C, seguido por la adición de 1,1'-azodicarbonil-dipiperidina (177 mg, 0,7 mmol). Se dejó calentar a temperatura ambiente la mezcla de reacción y se agitó durante la noche, se cargó la mezcla sobre una columna de gel de sílice. La cromatografía proporcionó el compuesto del título (160 mg).

## Etapa B

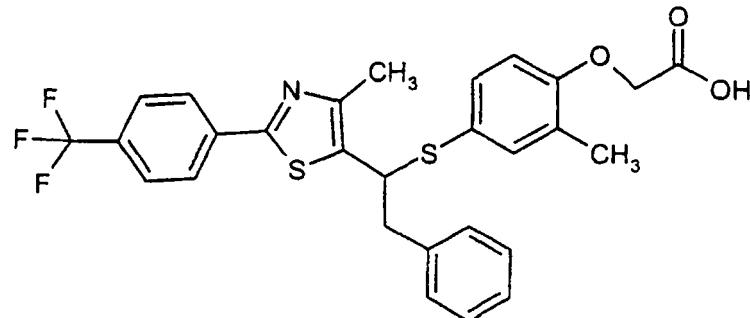
15 *Ácido (4-[1-[4-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etilsulfanil]-2-metil-fenoxy-acético*

20 Se capturó el éster etílico del ácido (4-[1-[4-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etilsulfanil]-2-metil-fenoxy-acético (30 mg) en THF (0,5 mL), y se trató con LiOH (1,0 N, 0,5 mL, durante 2 h. Se acidificó la mezcla de reacción con HCl 5 N, se extrajo con éter de etilo, se secó sobre sulfato de sodio. La concentración proporcionó el compuesto del título. MS (ES): 610,1 ( $M^+ + 1$ ,  $^{35}Cl$ ), 612,1 ( $M^+ + 1$ ,  $^{37}Cl$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

25 Los siguientes compuestos se fabrican de manera similar:

## Ejemplo 2

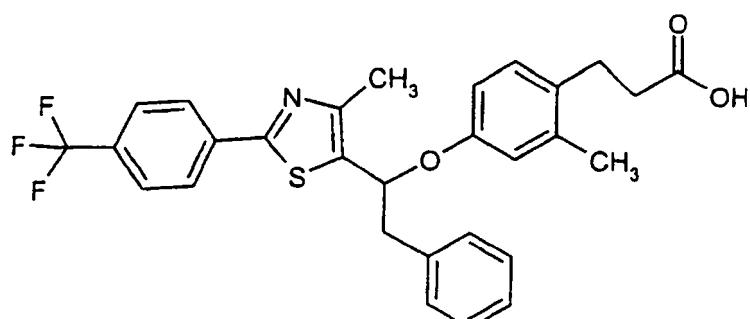
30 *Ácido (2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etilsulfanil]-fenoxy)-acético*



MS (ES): 544,2 ( $M^+ + 1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

## Ejemplo 3

50 *Ácido 3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etoxi]-fenil)-propiónico*



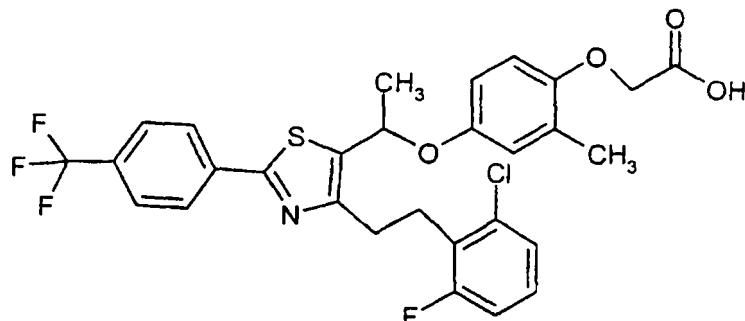
MS (ES): 562,2 ( $M^+ + 1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

ES 2 290 439 T3

Ejemplo 4

*Ácido 14-[1-[4-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenoxy-acético*

5



10

15

20

MS (ES): 594,2 ( $M^++1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ), 596,2 ( $M^++1$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

Ejemplo 5

25

*Ácido 3-(1-[4-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi)-2-metil-fenil-propionico*

30

35

40

45

MS (ES): 592,2 ( $M^++1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ), 594,2 ( $M^++1$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

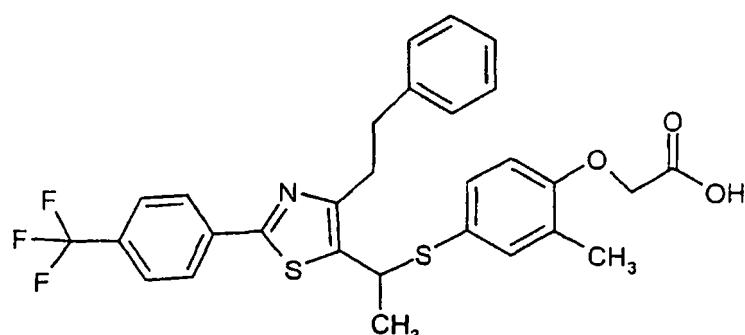
Ejemplo 6

50 *Ácido (2-metil-4-[1-[4-fenetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etilsulfanil]-fenoxy-acético*

55

60

65



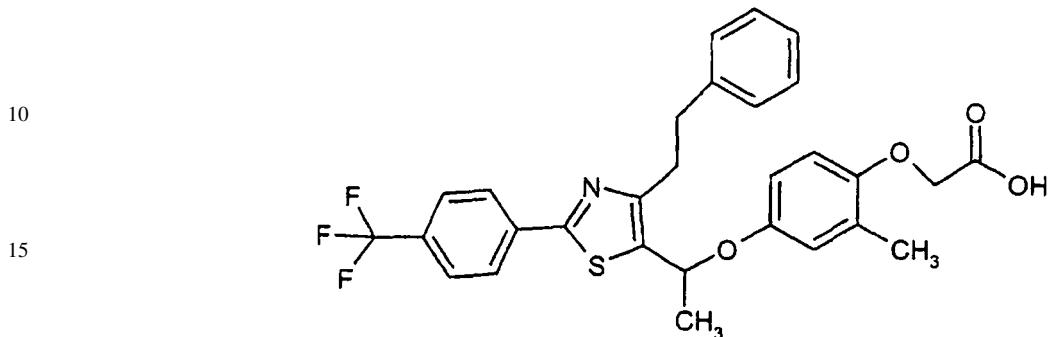
(MS) (ES): 558,2 ( $M^++1$ ), se confirmó también la estructura mediante RMN de protón.

ES 2 290 439 T3

Ejemplo 7

*Ácido (2-metil-4-[1-[4-fenetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-fenoxi)-acético*

5

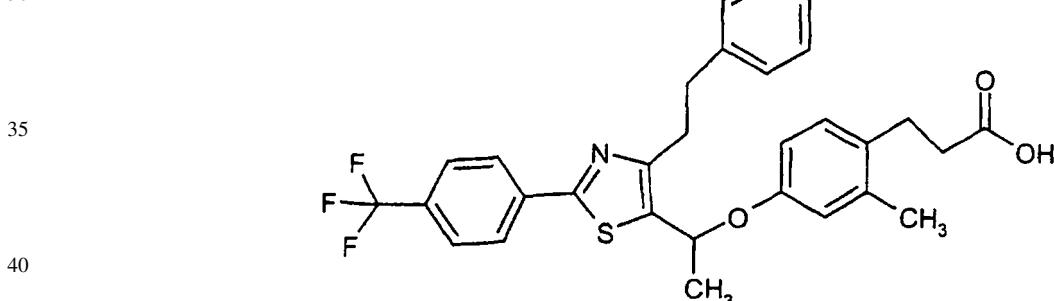


Ejemplo 8

25

*Ácido 3-(2-metil-4-[1-[4-fenetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-fenil)-propiónico*

30



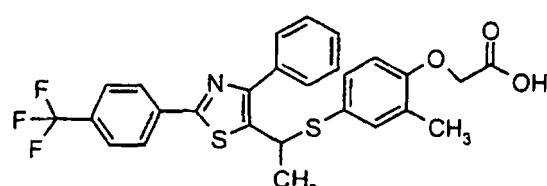
Ejemplo 9

50

*Ácido (2-metil-4-[1-[4-fenil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etilsulfanil]-fenoxi)-acético*

55

60



MS (ES): 530,2 ( $M^++1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

65

# ES 2 290 439 T3

Ejemplo 10

*Ácido 3-(2-metil-4-[1-[4-fenil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-fenil)-propiónico*

5

10



MS (ES): 512,2 ( $M^++1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

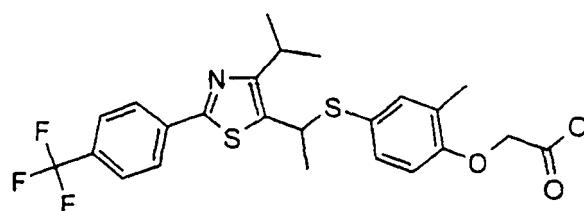
15

Ejemplo 11

*Ácido (4-[1-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etilsulfanil]-2-metil-fenoxy)-acético*

20

25



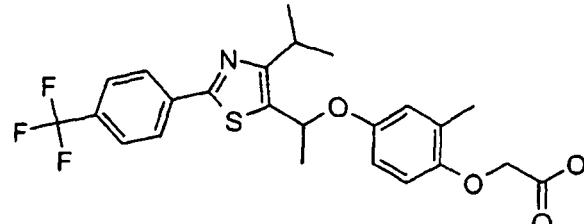
30 MS (ES): 496,7 ( $M^++1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

Ejemplo 12

*Ácido (4-[1-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenoxy)-acético*

40

45



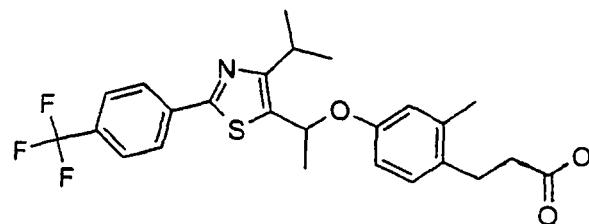
MS (ES): 480,6 ( $M^++1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

50 Ejemplo 13

*Ácido 3-(4-[1-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

55

60



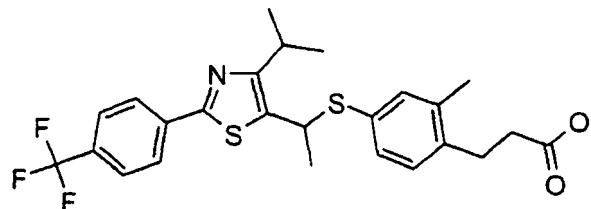
65 MS (ES): 478,6 ( $M^++1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

# ES 2 290 439 T3

Ejemplo 14

*Ácido 3-(4-[1-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etilsulfanil]-2-metil-fenil)-propiónico*

5



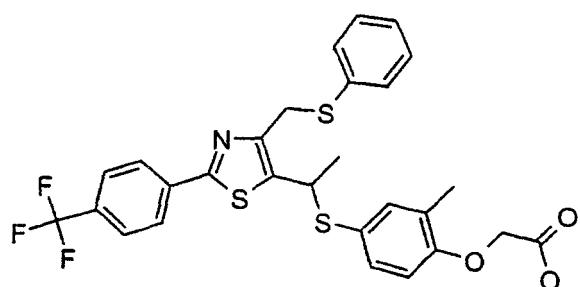
15

MS (ES) 494,7 ( $M^++1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

20 Ejemplo 15

*Ácido (2-metil-4-[1-[4-fenilsulfanilmethyl-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etilsulfanil]-fenoxi)-acético*

25



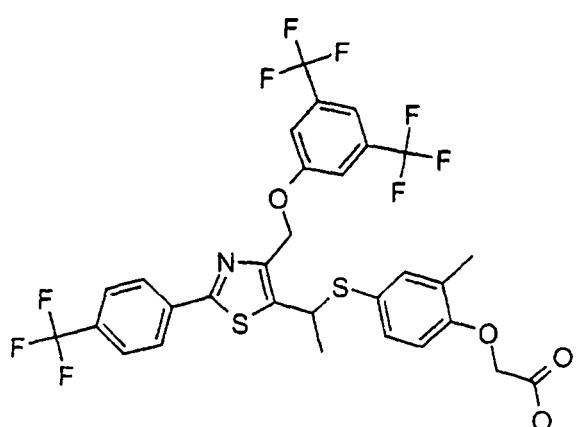
35

MS (ES): 576,8 ( $M^++1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

40 Ejemplo 16

*Ácido (4-[1-[4-(3,5-bis-trifluorometil-fenoxyimethyl)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etilsulfanil]-2-metil-fenoxi)-acético*

45



65

MS (ES): 696,7 ( $M^++1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

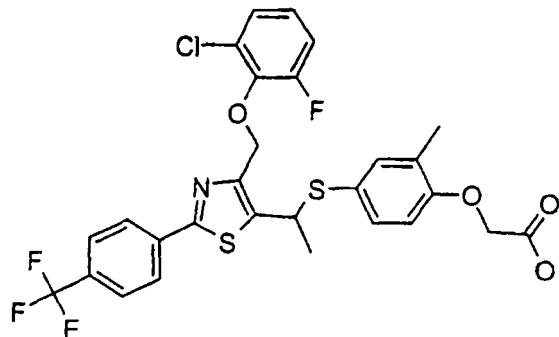
# ES 2 290 439 T3

## Ejemplo 17

Ácido (4-[1-[4-(2-cloro-6-fluoro-fenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etilsulfanil]-2-metil-fenoxy)-acético

5

10



15

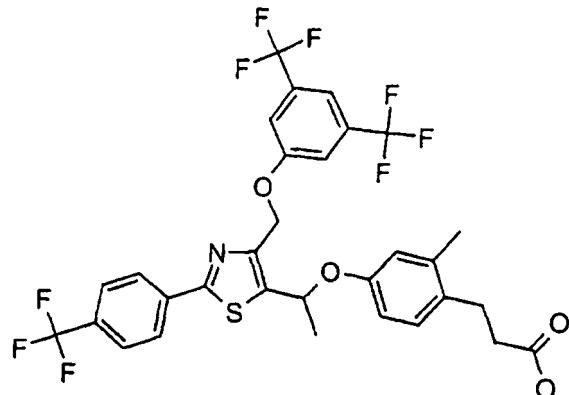
20 MS (ES): 613,2 ( $M^++1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

## Ejemplo 18

Ácido 3-(4-[1-[4-(3,5-bis-trifluorometil-fenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-metilfenil)-propiónico

25

30



35

40

45

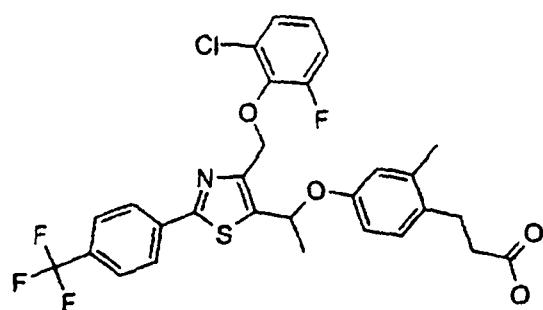
MS (ES): 678,7 ( $M^++1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

## Ejemplo 19

Ácido 3-(4-[1-[4-(2-cloro-6-fluoro-fenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-metilfenil)-propiónico

50

55



60

65

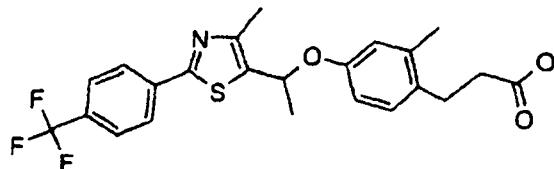
MS (ES) 595,1 ( $M^++1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

Ejemplo 20

*Ácido 3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-fenil)-propiónico*

5

10



MS (ES): 450,6 ( $M^++1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

15 Ejemplo 21

*Ácido 3-(2-metil-4-[2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propoxi]-fenil)-propiónico*

20

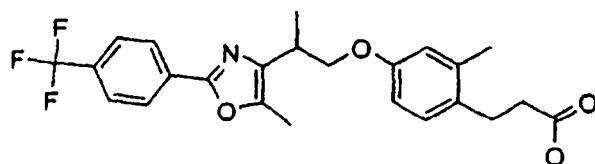
25

MS (ES): 464,6 ( $M^++1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

Ejemplo 23

30 *Ácido 3-(2-metil-4-[2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-propoxi]-fenil)-propiónico*

35



40

MS (ES): 448,5 ( $M^++1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

Ejemplo 24

*Ácido (S)-3-(2-metil-4-[2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propoxi]-fenil)-propiónico*

45

50

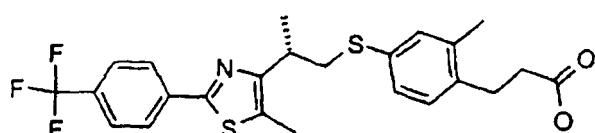
Este compuesto se fabrica de manera similar usando el alcohol quiral como material de partida MS (ES): 480,7 ( $M^++1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

55 Ejemplo 25

*Ácido (R)-3-(2-metil-4-[2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propilsulfanil]-fenil)-propiónico*

60

65

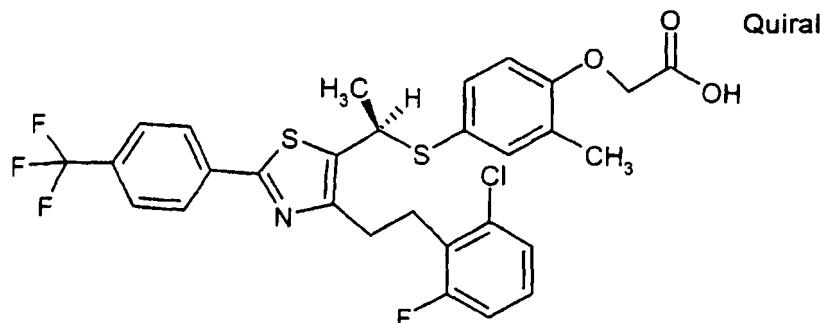


Este compuesto se fabrica de manera similar usando el alcohol quiral como material de partida MS (ES): 480,7 ( $M^++1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

## Ejemplo 26

Ácido (4-[1*R*-[4-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etilsulfanil]-2-metil-fenoxy)-acético

5



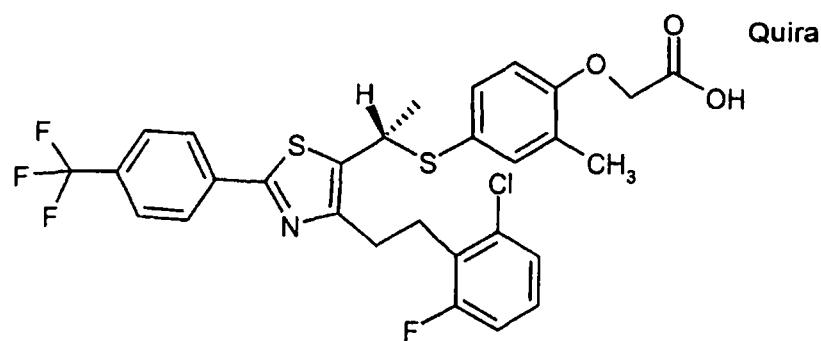
Se resolvió el éster etílico racémico del ácido 4-[1*R*-[4-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etilsulfanil]-2-metil-fenoxy-acético en una columna Chiralcel OD (2,1 x 25 cm). Se eluyó con etanol en heptano y se concentraron los restos proporcionando un éster de enantiómero puro (isómero 1, 100% ee). La hidrólisis del enantiómero puro del éster proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

Se obtuvieron los siguientes compuestos enantioméricos puros mediante separación quirala similar usando una columna Chiralcel OD (2,1 x 25 cm) o usando una columna Chiralcel OJ (2,1 x 25 cm):

## Ejemplo 27

Ácido (4-[1*S*-[4-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etilsulfanil]-2-metil-fenoxy)-acético

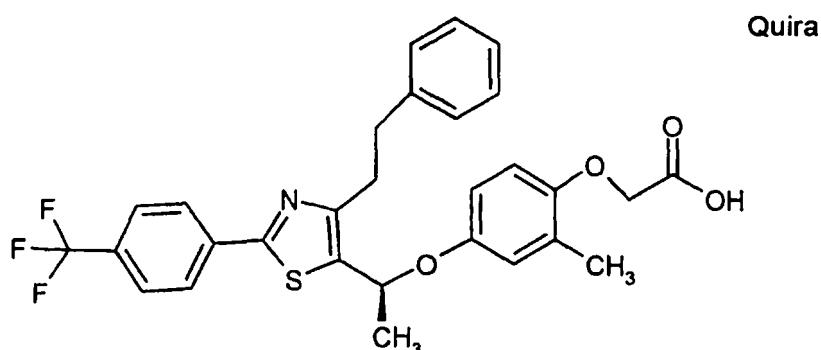
30



## Ejemplo 28

Ácido (2-metil-4-[1*S*-[4-fenetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-fenoxy)-acético

50

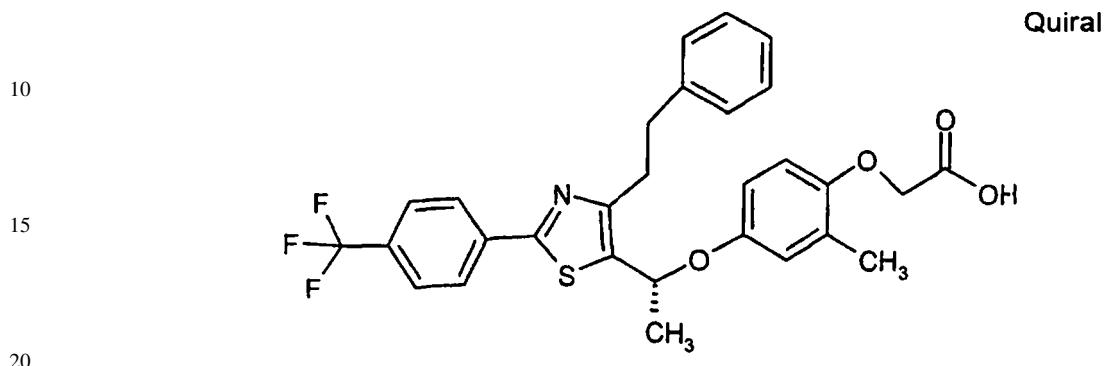


ES 2 290 439 T3

Ejemplo 29

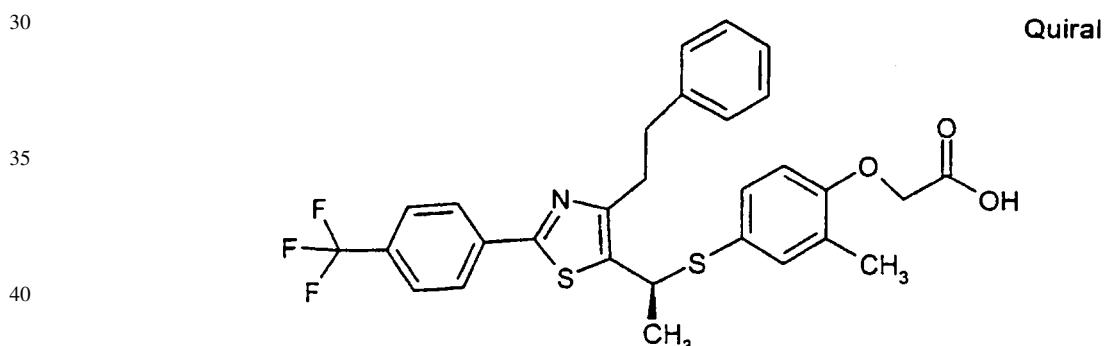
*Ácido (2-metil-4-[1*R*-4-fenetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi)-fenoxi)-acético*

5



Ejemplo 30

25 *Ácido (2-metil-4-[1*S*-[4-fenetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etilsulfanil]-fenoxi)-acético*

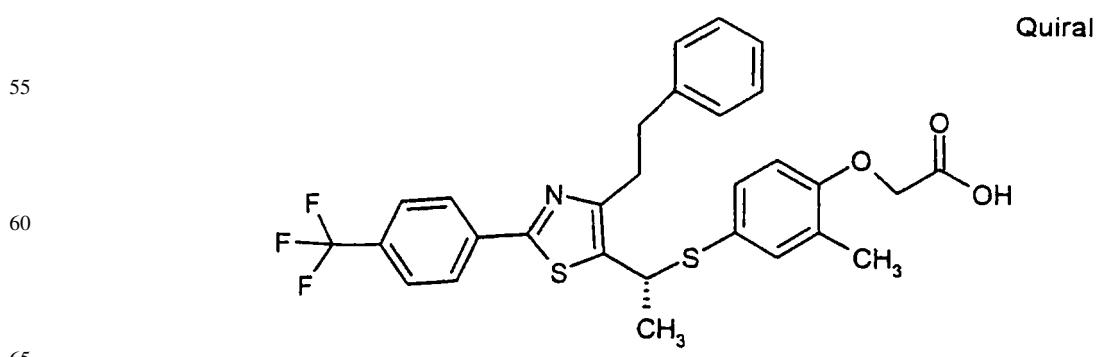


45

Ejemplo 31

*Ácido (2-metil-4-[1*R*-[4-fenetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etilsulfanil]-fenoxi)-acético*

50



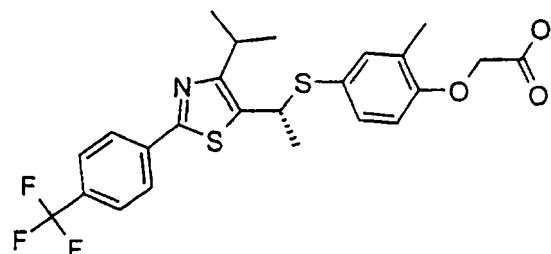
ES 2 290 439 T3

Ejemplo 32

Ácido (R)-(4-[1-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etilsulfanil]-2-metil-fenoxy)-acético

5

10



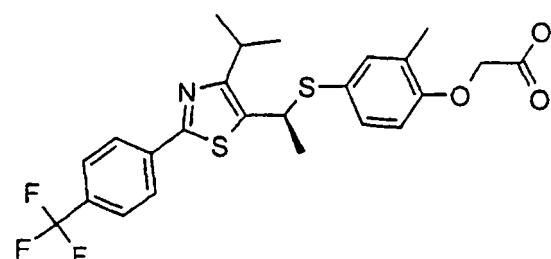
15

20 MS (ES): 496,7 ( $M^++1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

Ejemplo 33

25 Ácido (S)-(4-[1-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etilsulfanil]-2-metil-fenoxy)-acético

30



35

40

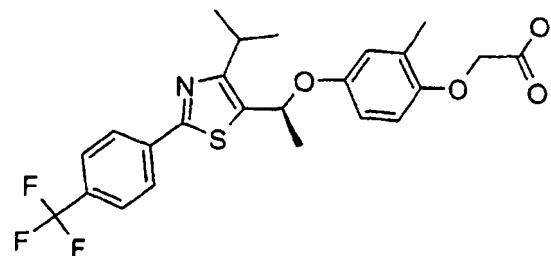
MS (ES): 496,7 ( $M^++1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

45 Ejemplo 34

Ácido (S)-(4-[1-[4-isopropil-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenoxy)-acético

50

55



60

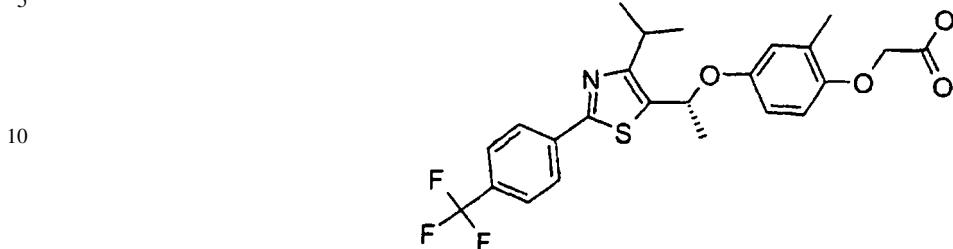
65 MS (ES): 480,6 ( $M^++1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

# ES 2 290 439 T3

Ejemplo 35

*Ácido (R)-(4-[1-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenoxy)-acético*

5



15

MS (ES): 480,6 ( $M^{++}+1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

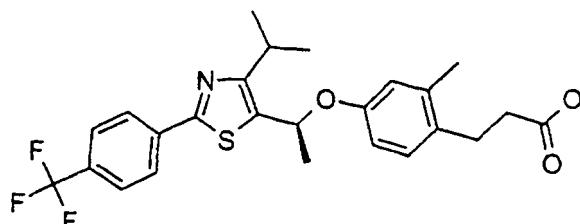
Ejemplo 36

20 *Ácido (S)-3-(4-[1-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

25

**Quiral**

30



MS (ES): 478,6 ( $M^{++}+1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

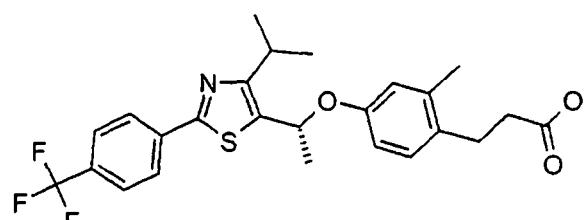
35 Ejemplo 37

*Ácido (R)-3-(4-[1-4-[isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

40

**Quiral**

45



MS (ES): 478,6 ( $M^{++}+1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

50 Ejemplo 38

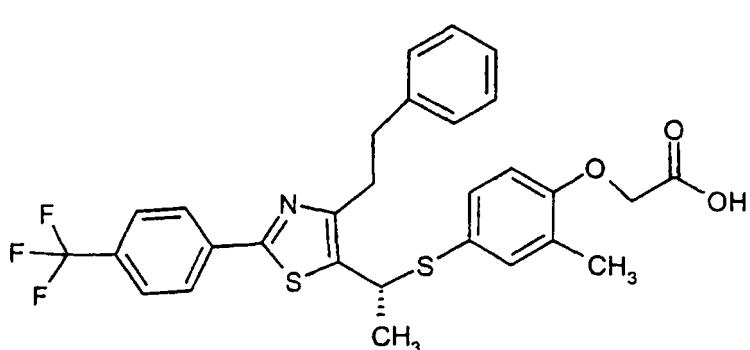
*Ácido (R)-3-(4-[1-[4-(2-cloro-6-fluoro-fenoxyimethyl)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-metilfenil)-propiónico*

55

**Quiral**

60

65



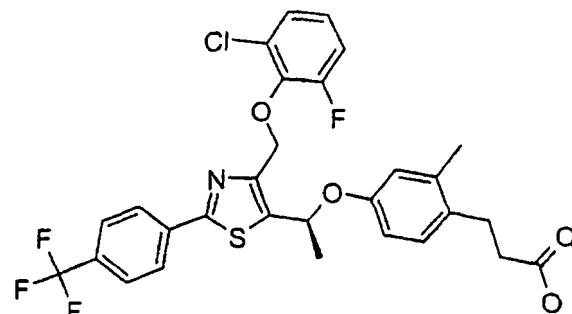
# ES 2 290 439 T3

MS (ES): 595,1 ( $M^++1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

Ejemplo 39

Ácido (S)-3-(4-[1-[4-(2-cloro-6-fluoro-fenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-2-metilfenil)-propióni-co

10  
15  
20

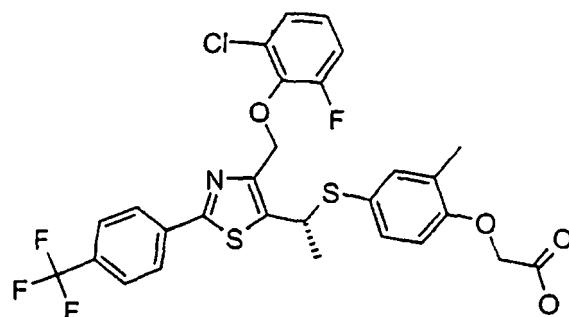


MS (ES): 595,1 ( $M^++1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

25 Ejemplo 40

Ácido (R)-(4-[1-[4-(2-cloro-6-fluoro-fenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etilsulfanil]-2-metil-fenoxy)-acético

30  
35  
40

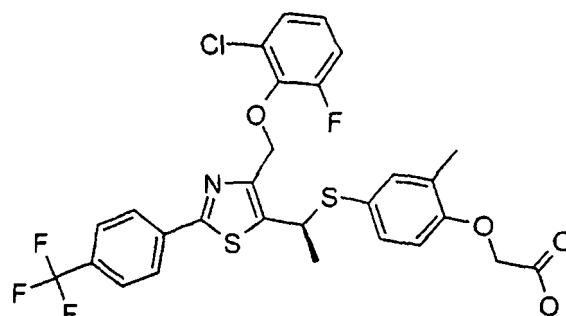


MS (ES): 612,1 ( $M^++1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

45 Ejemplo 41

Ácido (S)-(4-[1-[4-(2-cloro-6-fluoro-fenoximetil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etilsulfanil]-2-metil-fenoxy)-acético

50  
55  
60



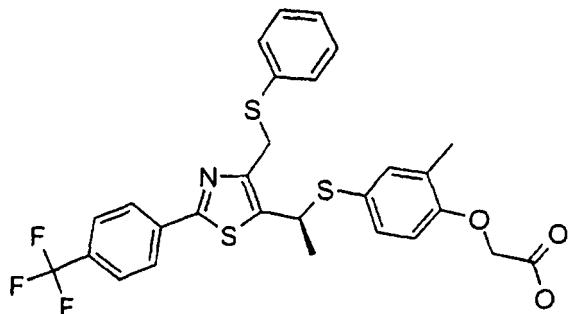
65 MS (ES): 612,1 ( $M^++1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

# ES 2 290 439 T3

Ejemplo 42

*Ácido (S)-(2-metil-4-[1-[4-fenilsulfanilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etilsulfanil]-fenoxi-acético*

5



10

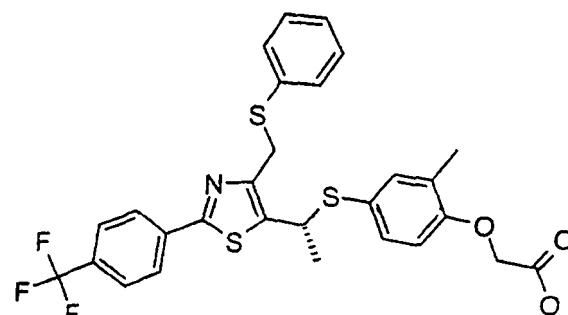
15

MS (ES): 576,07 ( $M^++1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

20 Ejemplo 43

*Ácido (R)-(2-metil-4-[1-[4-fenilsulfanilmetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etilsulfanil]-fenoxi)-acético*

25



30

35

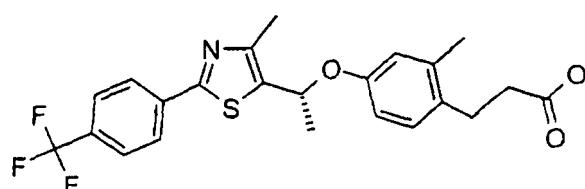
MS (ES): 576,07 ( $M^++1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

40 Ejemplo 44

*Ácido (R)-3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-fenil)-propiónico*

45

50



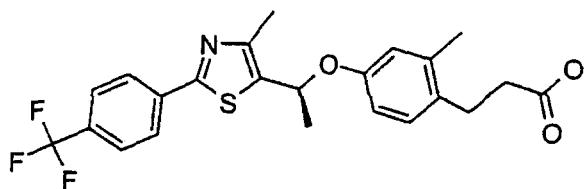
MS (ES): 450,6 ( $M^++1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

55 Ejemplo 45

*Ácido (S)-3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi]-fenil)-propiónico*

60

65



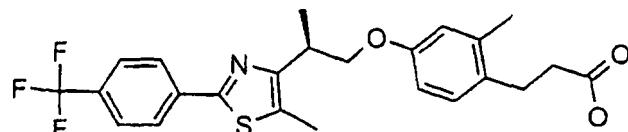
MS (ES): 450,6 ( $M^++1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

## Ejemplo 46

*Ácido (S)-3-(2-metil-4-[2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propoxi]-fenil)-propiónico*

5

10



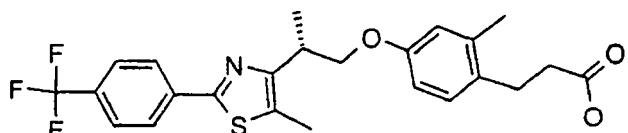
MS (ES): 464,2 ( $M^++1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

## Ejemplo 47

15

*Ácido (R)-3-(2-metil-4-[2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propoxi]-fenil)-propiónico*

20



25

MS (ES): 464,2 ( $M^++1$ ), se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

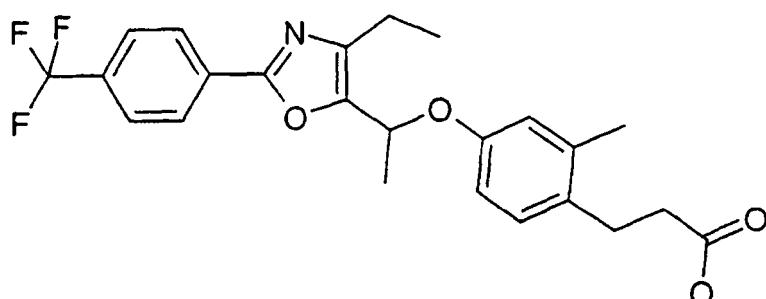
## Ejemplo 48

30

*Ácido 3-(4-[1-[4-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

35

40



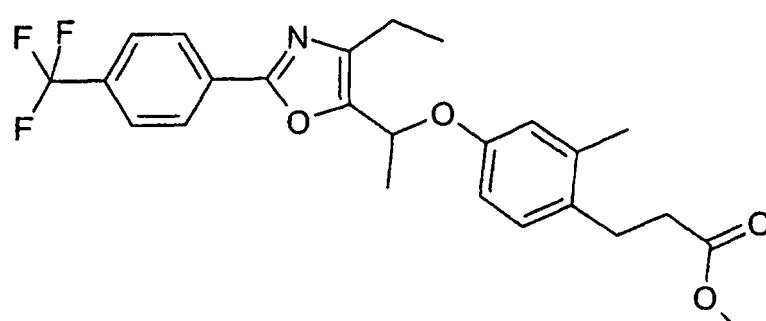
## Etapa A

45

*Éster metílico del ácido 3-(4-[1-[4-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

50

55



60

A una solución de 1-[4-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etanol (0,114 g, 0,400 mmol) y éster metílico del ácido 3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propiónico (0,078 g, 0,400 mmol) en tolueno (2 mL) a temperatura ambiente, se le añadió tributilfosfina (0,200 mL, 0,800 mmol) seguido por una solución de 1,1'-(azodicarbonil).dipiperidina (0,201 g, 0,800 mmol) en tolueno (2 mL). Se agitó la reacción durante la noche, a continuación se diluyó con hexano (10 mL).

65

Se eliminó el precipitado mediante filtración y se concentró el filtrado, se cargó en una columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo en hexano (0-15%) y se concentró proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco. Masa [EI+] 462 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## Etapa B

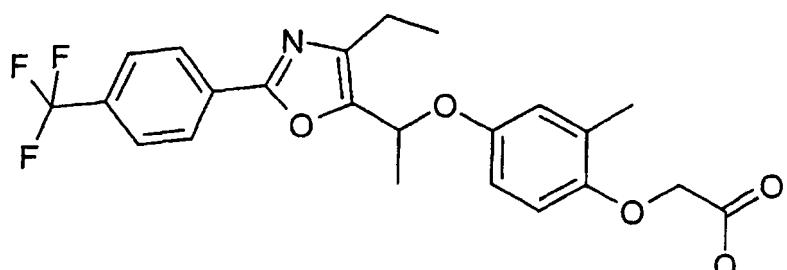
*Ácido 3-(4-[1-[4-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

5 Se trató el éster metílico del ácido 3-(4-[1-[4-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico (0,095 g, 0,206 mmol) con una mezcla de NaOH<sub>(ac)</sub> (1 mL)/THF (3 mL)/MeOH (3 mL) a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron los solventes orgánicos en un rotavapor. Se diluyó el residuo con agua (10 mL), se acidificó a pH = 2 con HCl<sub>(ac)</sub> 6 N. Se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con agua fría (30 mL) y se secó proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco. Masa [EI+] 448 (M<sup>+</sup>+H), 446 (M<sup>+</sup>-H).

10

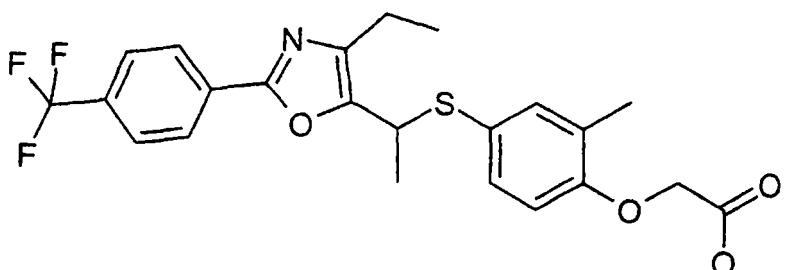
Los siguientes compuestos se prepararon de esta manera:

## 15 Ejemplo 49

*Ácido (4-[1-[4-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenoxy)-acético*

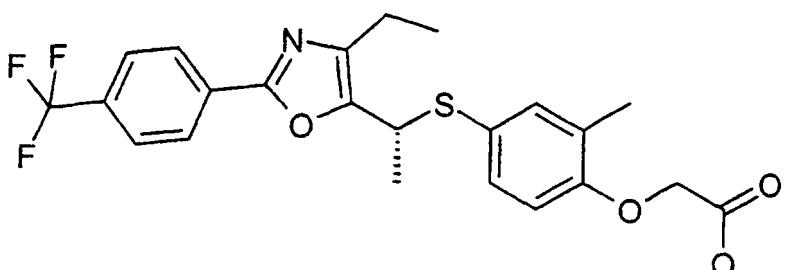
30 Sólido blanco. Masa [EI+] 450 (M<sup>+</sup>+H), 448 (M<sup>+</sup>+H).

## Ejemplo 50

35 *Ácido (4-[1-[4-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etilsulfanil]-2-metil-fenoxy)-acético*

50 Sólido blanco. Masa [EI+] 466 (M<sup>+</sup>+H), 464 (M<sup>+</sup>+H).

## Ejemplo 51

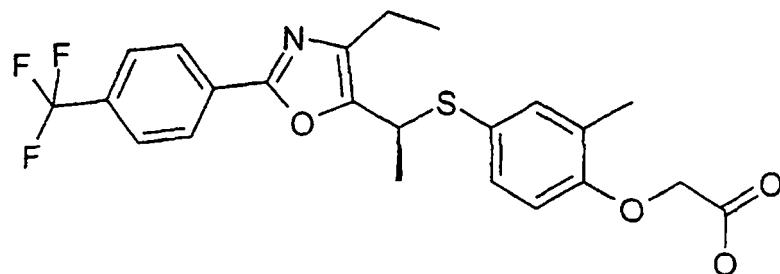
55 *Ácido (4-[1R-[4-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etilsulfanil]-2-metil-fenil)-acético*

## ES 2 290 439 T3

Se resolvió el éster metílico racémico del ácido (4-[1-[4-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etilsulfanil]-2-metil-fenoxy)-acético en una columna Chiralcel OJ (2,1 x 25 cm). Se eluyó con etanol al 40% en heptano y se concentraron los restos proporcionando un éster de enantiómero puro (isómero 1, 100% ee). La hidrólisis del enantiómero puro del éster proporciona el compuesto del título como un sólido blanco. Masa [EI+] 466 ( $M^++H$ ), 464 ( $M^++H$ ).  
5

### Ejemplo 52

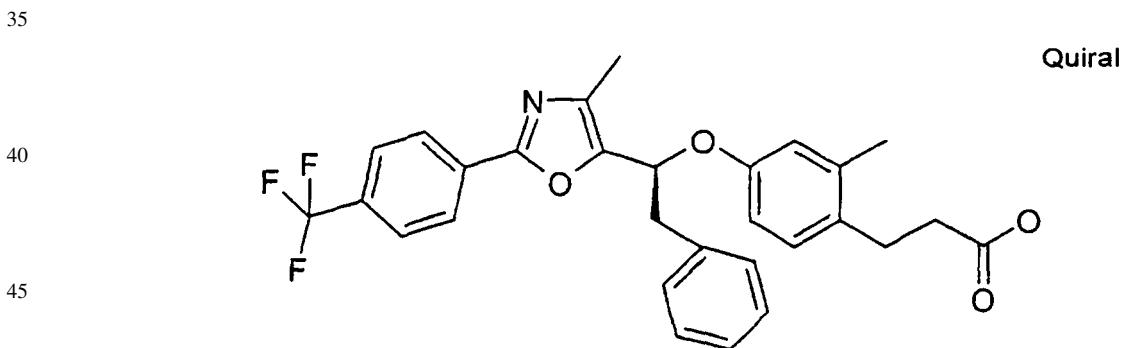
10 Ácido (4-[1*S*-[4-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etilsulfanil]-2-metil-fenoxy)-acético



25 A partir de la separación quiral en el ejemplo anterior también se proporciona el éster de este enantiómero. La hidrólisis del enantiómero puro proporciona el compuesto del título como un sólido blanco Masa [EI+] 466 ( $M^++H$ ), 464 ( $M^++H$ )<sup>-</sup>

30 Ejemplo 53

Ácido 3-(2-metil-4-[1*S*-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-2-fenil-etoxi]-fenil)-propiónico



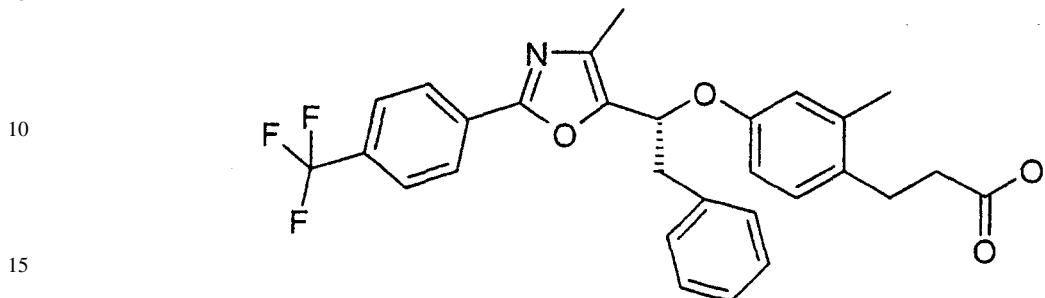
50 A una solución de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-2-fenil-etanona (1,2 g, 3,5 mmol) en 50 mL de MeOH a 0°C se le añadió LiBH<sub>4</sub> (0,086 g, 3,50 mmol) en porciones. Una vez que cesó la aparición de gas e indicó que la reacción se completó y se añadieron 50 mL de NH<sub>4</sub>Cl (ac.) y se extrajo la solución resultante con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtraron y se concentraron bajo vacío. Se purificó el aceite bruto resultante mediante cromatografía instantánea en columna (10% - 20%) de acetato de etilo/hexano proporcionando 1,1 g de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-2-fenil-etanol. A una solución de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-2-fenil-etanol (0,50 g, 1,44 mmol), éster metílico del ácido 3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propiónico (0,28 g, 1,44 mmol) y 1,1'-azodicarbonil-dipiperidina (0,54 g, 1,16 mmol) en 15 mL de tolueno, se le añadió tributilfosfina (0,5 mL, 2,16 mmol). Tras 1 h, se eliminaron los compuestos volátiles y se purificó el éster bruto mediante cromatografía instantánea en columna (10% - 25%) de acetato de etilo/hexano proporcionando 0,34 g (45%) del éster metílico del ácido 3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-2-fenil-etoxi]-fenil)-propiónico como el racemato. Se separó el éster mediante HPLC utilizando una columna quiral con etanol como eluyente. Se hidrolizó el éster enantioméricamente puro (0,097 g, 0,18 mmol) de la manera usual, 3 eq de LiOH 1 N en 0,5 mL 3:2:1 de solución de THF:MeOH:H<sub>2</sub>O proporcionando 0,09 g (93%) del compuesto del título MS ( $M^++1$ ) 510.  
55  
60  
65

## Ejemplo 54

*Ácido 3-(2-metil-4-[1R-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-2-fenil-etoxi]-fenil)-propiónico*

5

Quiral



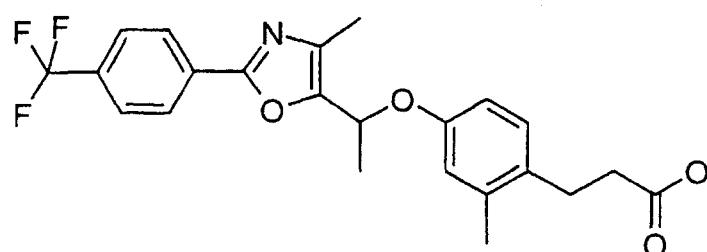
El éster etílico del ácido 3-(2-metil-4-[1R-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-2-fenil-etoxi]-fenil-propiónico (0,09 g, 0,17 mmol) obtenido tal como se ha descrito anteriormente se hidrolizó de la manera usual, 3 eq de LiOH 1 N en 0,5 mL 3:2:1 de solución de THF:MeOH:H<sub>2</sub>O proporcionando 0,08 g (89%) del compuesto del título MS (M<sup>+</sup>+1) 510.

## 25 Ejemplo 55

*Ácido 3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-fenil)-propiónico*

30

35



## 40 Etapa 1

*Éster metílico del ácido 3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-fenil)-propiónico*

Se agitaron 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etanol (0,15 g, 0,553 mmol) y el éster metílico del ácido 3-(4-hidroxi-2-metilfenil)-propiónico (0,12 g, 0,610 mmol) en 10 mL de tolueno a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió Tri-n-butilfosfina (0,21 mL, 0,82 mmol) seguido por 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,21 g, 0,83 mmol). Se dejó agitar esta mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Se concentró la suspensión resultante bajo presión reducida. Se añadieron 50 mL de una solución 1:1 de acetato de etilo:hexanos, y se filtró la suspensión. Se concentró la solución resultante y se purificó mediante chromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de 8:2 de hexanos:acetato de etilo dando como resultado el éster metílico del ácido 3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-fenil)-propiónico como un sólido blanco, 0,176 g (71%), MS (M<sup>+</sup>+1) 446.

## 55 Etapa 2

*Ácido 3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-fenil)-propiónico*

Se disolvió el éster metílico del ácido 3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-fenil)-propiónico (0,176 g, 0,393 mmol) en 20 mL de una mezcla 3:2:1 de THF:MeOH:H<sub>2</sub>O. Se añadió hidróxido de litio (0,050 g, 2,08 mmol) y se calentó la mezcla resultante a 60°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con 50 mL de agua y se ajustó el pH a 2-3 con HCl 1 M. Se extrajo el producto con dos porciones de 50 mL de acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con 50 mL de agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtraron, y se concentraron dando como resultado el compuesto del título, el ácido 3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-fenil)-propiónico como un sólido blanco, 0,12 g (71%). MS (M<sup>+</sup>+1) 434.

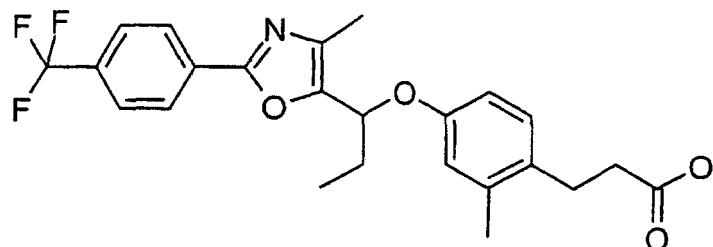
Los siguientes compuestos se fabrican de manera similar a la del Ejemplo 55:

ES 2 290 439 T3

Ejemplo 56

Ácido 3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-propoxi]-fenil)-propiónico

5

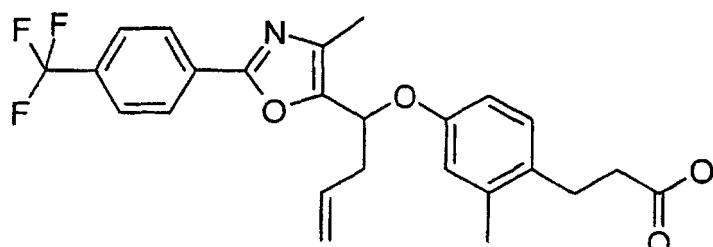


20 Se confirmó la estructura mediante MS, MS ( $M^++1$ ) 448.

Ejemplo 57

25 Ácido 3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-but-3-eniloxi]-fenil)-propiónico

30



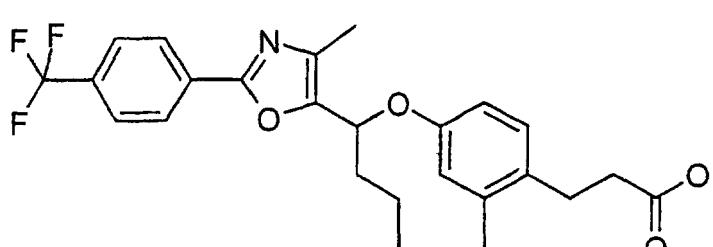
40

Se confirmó la estructura mediante MS, MS ( $M^++1$ ) 460.

45 Ejemplo 58

Ácido 3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-pentiloxi]-fenil)-propiónico

50



55

60 Se confirmó la estructura mediante MS, MS ( $M^++1$ ) 476.

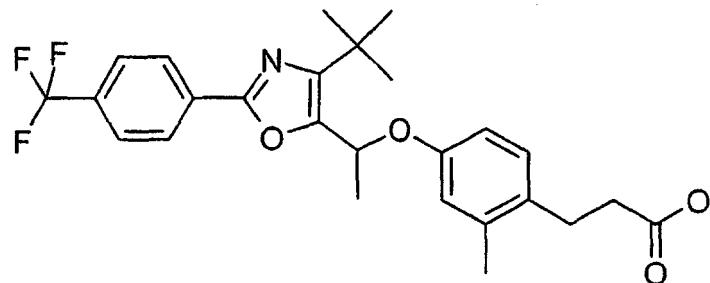
65

ES 2 290 439 T3

Ejemplo 59

*Ácido 3-[1-[4-terc-butil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

5



10

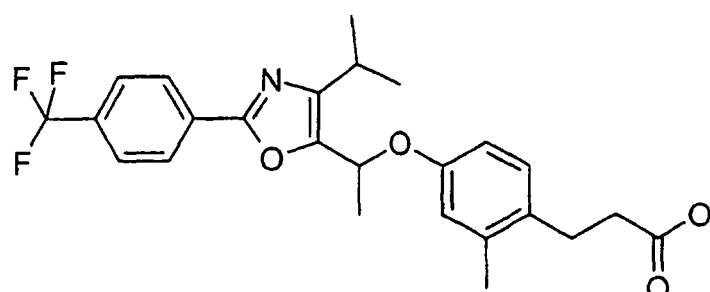
15

Se confirmó la estructura mediante MS, MS ( $M^++1$ ) 476.

Ejemplo 60

*Ácido 3-[1-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

25



30

35

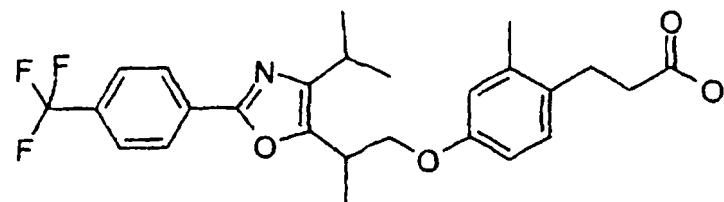
Se confirmó la estructura mediante MS, MS ( $M^++1$ ) 462.

Ejemplo 61

40 *Ácido 3-[2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-propoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

45

50



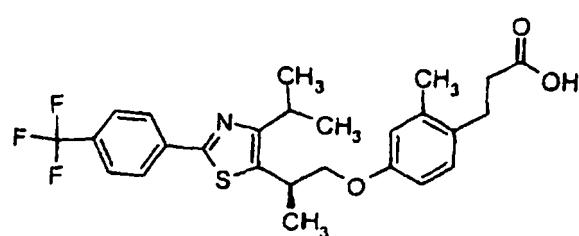
Se confirmó la estructura mediante MS, MS ( $M^++1$ ) 476.

Ejemplo 65

*Ácido 3-[2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

60

65



# ES 2 290 439 T3

## Etapa 1

Se disolvió 2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol (329 mg, 1,0 mmol) en tolueno anhidro (5 mL) y se enfrió en un baño de hielo a 0°C con agitación bajo nitrógeno. Se añadió tributil fosfina (400 µL, 1,50 mmol) mediante jeringa seguido por 1-1'-azodicarbonil-dipepiridina (405 mg, 1,50 mmol). Finalmente, se añadió a continuación éster metílico del ácido 3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propiónico (200 mg, 1,20 mmol). Se dejó agitar la reacción bajo nitrógeno a 0°C durante 1 hora, a continuación a temperatura ambiente y se controló mediante TLC y HPLC. Tras la finalización, se diluyó la reacción con hexanos y se dejó agitar vigorosamente durante 10 min. A continuación se eliminó por filtración el precipitado blanco resultante y se concentró la solución bajo vacío. Se purificó el residuo de manera adicional usando gradientes de EtOAc/Hexanos (1:9) o Acetona/Hexanos (1:9) sobre cromatografía en gel de sílice dando como resultado el éster metílico del ácido 3-(4-[2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi]-2-metil-fenil)-propiónico (239 mg, 0,4725 mmol) o el 45%.

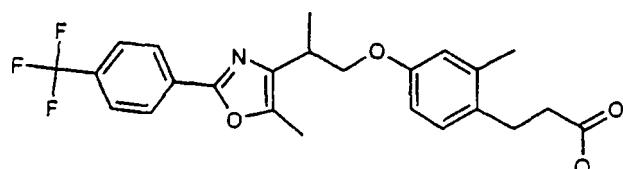
## Etapa 2

Se disolvió el éster metílico del ácido 3-(4-[2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi]-2-metil)-propiónico (239 mg, 0,4725 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) y se añadió NaOH 5 N (1 mL). Se calentó la mezcla a reflujo hasta que se completó la conversión. Tras la conversión completa, se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se añadió HCl 5 N (1 mL). Se diluyó la mezcla con éter de dietilo y se extrajo con HCl 1 N. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración del solvente reveló el ácido 3-(4-[2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)tiazol-5-il]-propoxi]-2-metil-fenil)-propiónico en un rendimiento casi cuantitativo (221 mg, 0,4489 mmol)

Los siguientes compuestos se fabrican de manera sustancialmente similar

## Ejemplo 66

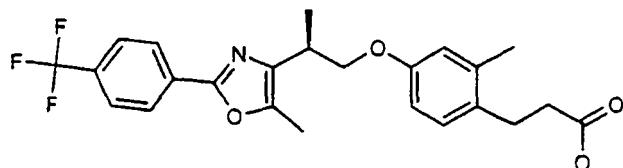
*Ácido racémico-3-(2-metil-4-[2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-propoxi]-fenil)-propiónico*



MS (ES): 448,24 ( $M^{+}+1$ ).

## Ejemplo 67

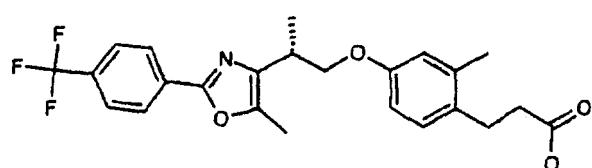
*Ácido (S)-3-(2-metil-4-[2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-propoxi]-fenil)-propiónico*



MS (ES): 448,15 ( $M^{+}+1$ ).

## Ejemplo 68

*Ácido (R)-3-(2-metil-4-[2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-propoxi]-fenil)-propiónico*



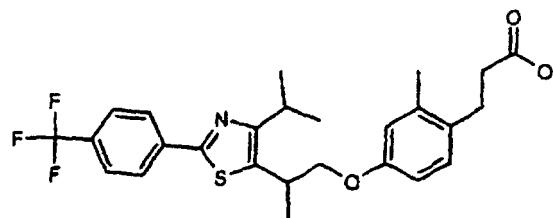
MS (ES): 448,15 ( $M^{+}+1$ ).

## Ejemplo 73

*Ácido 3-(4-[2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

5

10



15

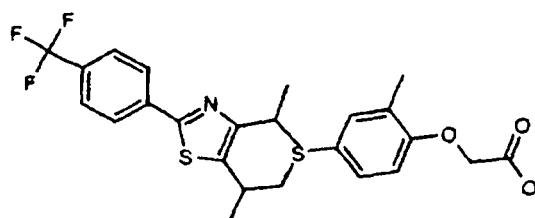
MS (ES): 492,13 ( $M^{+}+1$ ).

## Ejemplo 75

*Ácido (4-[2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propilsulfanil]-2-metil-fenoxy)-acético*

20

25



30

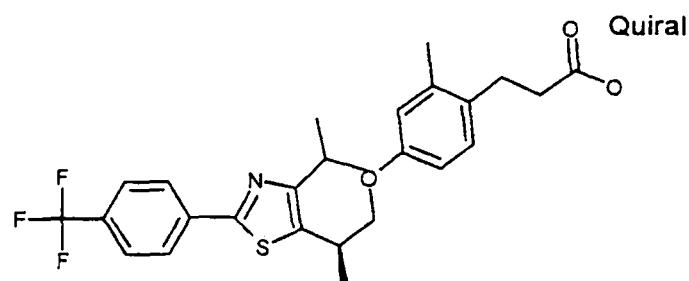
MS (ES): 510,09 ( $M^{+}+1$ ).

## Ejemplo 77

*Ácido (R)-3-(4-[2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

40

45

MS (ES): 492,16 ( $M^{+}+1$ ).

50

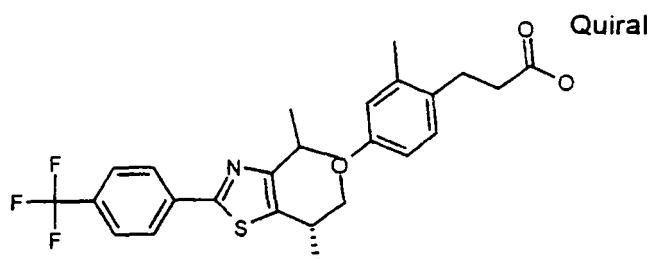
## Ejemplo 78

*Ácido (S)-3-(4-[2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

55

60

65

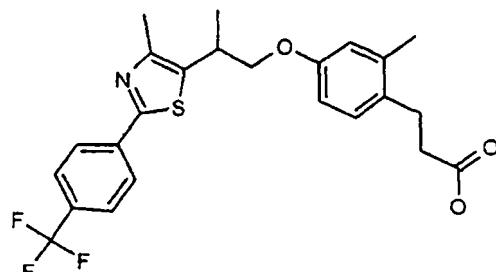
MS (ES): 492,13 ( $M^{+}+1$ ).

## ES 2 290 439 T3

Ejemplo 78

*Ácido 3-(2-metil-4-[2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi]-fenil)-propiónico*

5



10

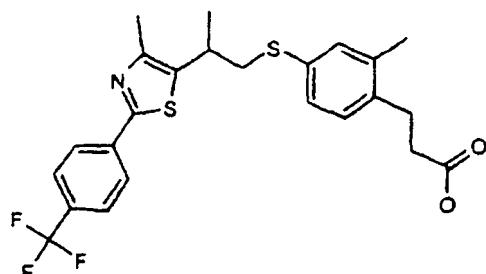
15

MS (ES): 464,11 (M<sup>+</sup>+1).

20 Ejemplo 79

*Ácido 3-(2-metil-4-[2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propilsulfanil]-fenil)-propiónico*

25



30

35

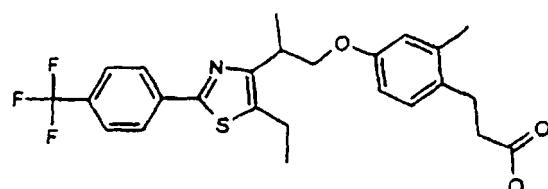
MS (ES): 480,1 (M<sup>+</sup>+1).

Ejemplo 85

40

*Ácido 3-(4-[2-[5-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

45



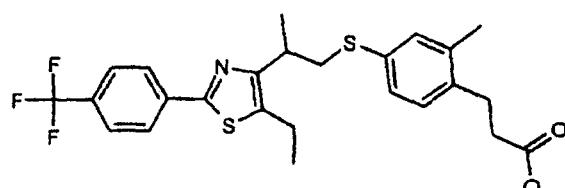
50

MS (ES): 478,1 (M<sup>+</sup>+1).

55 Ejemplo 86

*Ácido 3-(4-[2-[5-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propilsulfanil]-2-metil-fenil)-propiónico*

60



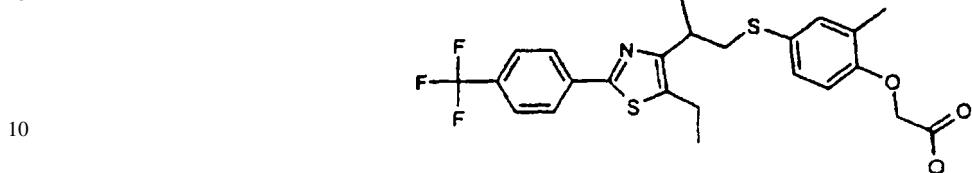
65

MS (ES): 494,1 (M<sup>+</sup>+1).

Ejemplo 87

*Ácido (4-[2-[5-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-propilsulfanil]-2-metil-fenoxy)-acético*

5

MS (ES): 496,0 ( $M^++1$ ).

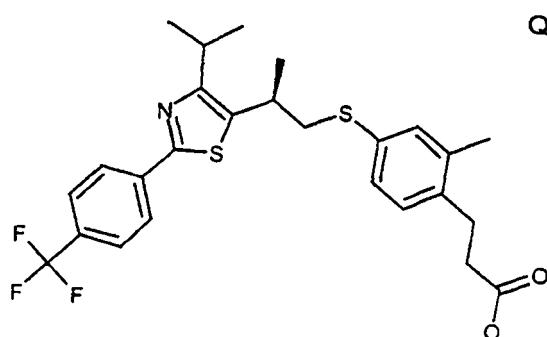
15 Ejemplo 89

*Ácido (S)-3-(4-[2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propilsulfanil]-2-metil-fenil)-propiónico*

20

25

30

**Quiral**MS (ES): 508,07 ( $M^++1$ ).

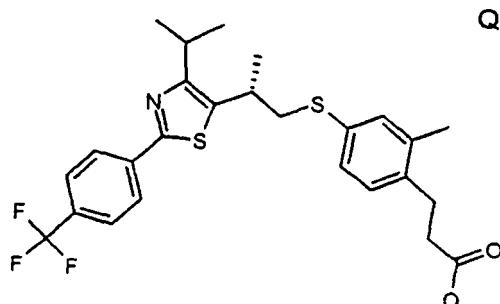
35 Ejemplo 90

*Ácido (R)-3-(4-[2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propilsulfanil]-2-metil-fenil)-propiónico*

40

45

50

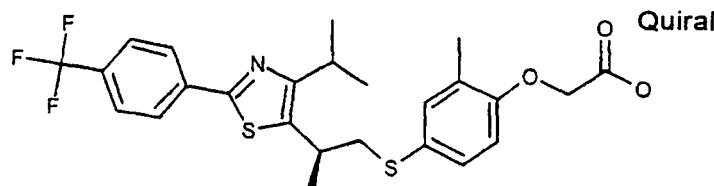
**Quiral**MS (ES): 508,07 ( $M^++1$ ).

55 Ejemplo 91

*Ácido (R)-(4-[2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propilsulfanil]-2-metil-fenoxy)-acético*

60

65

**Quiral**MS (ES): 510,08 ( $M^++1$ )

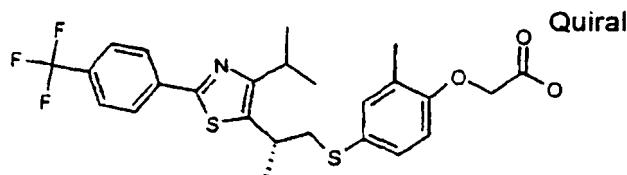
# ES 2 290 439 T3

Ejemplo 92

*Ácido (R)-(4-[2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propilsulfanil]-2-metil-fenoxy)-acético*

5

10



15

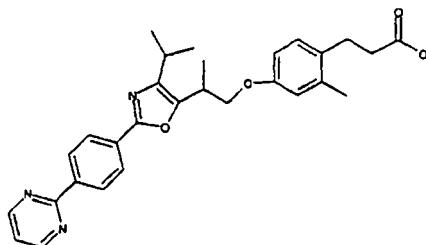
MS (ES): 510,09 ( $M^++1$ ).

Ejemplo 103

*Ácido 3-(4-[2-[4-isopropil-2-(4-pirimidin-2-il-fenil)-oxazol-5-il]-propoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

25

30



35

Se burbujeó con nitrógeno gas durante 10 minutos una solución de éster metílico del ácido 3-[4-(2-[4-isopropil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il]-fenil]-oxazol-5-il]-propoxi)-2-metil-fenil]-propiónico (91 mg, 0,186 mmol) en tolueno (4,0 mL). A ésta, se añadieron Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (10 mg), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 mL, 2,0 M), y 2-bromopirimidina (53 mg, 0,333 mmol). Se agitó la suspensión resultante y se calentó 90°C durante 48 horas. A continuación se concentró ésta, se purificó sobre columna de cromatografía sobre gel de sílice con 20-40% de etoac/hexanos dando como resultado el intermedio de pirimidina.

40

Se disolvió el intermedio de pirimidina en MeOH (1,0 mL) y THF (0,5 mL) y se trató con NaOH (1,5 mL, 2,0 M) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se neutralizó la mezcla a pH = 6 con HCl (5 N) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2), y se secaron los extractos orgánicos combinados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentraron y se purificaron sobre columna de cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/Hexanos/HOAc (%0/50/2) dando como resultado el ácido como un sólido blanco (14 mg, 18%) MS (ES): 486,2; se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

45

Los compuestos siguientes se fabrican de manera similar:

50

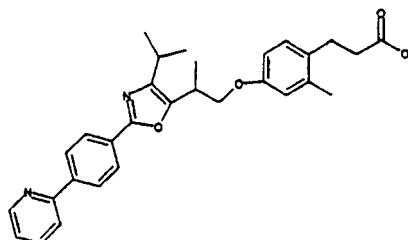
Ejemplo 104

*Ácido 3-(4-[1-[4-isopropil-2-(4-piridin-2-il-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

55

60

65



MS (ES); 485,2; se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

# ES 2 290 439 T3

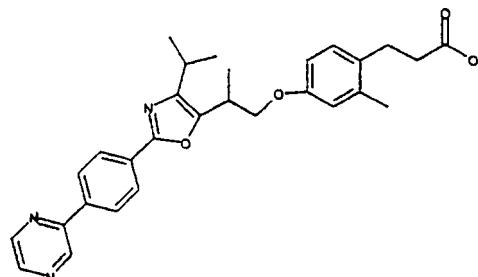
Ejemplo 105

*Ácido 3-(4-[2-[4-isopropil-2-(4-pirazin-2-il-fenil)-oxazol-5-il]-propoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

5

10

15



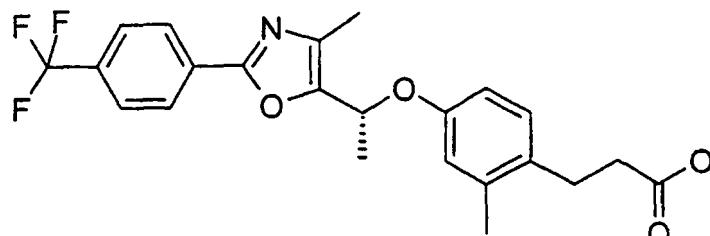
MS (ES): 486,2; se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

20 Ejemplo 106

*Ácido (R)-3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-fenil)-propiónico*

25

30



35 Se separó el éster metílico del ácido racémico 3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-fenil)-propiónico en sus enantiómeros usando etanol como eluyente sobre una columna Chiralpak AD a 1,0 mL/min dando como resultado el éster metílico del ácido (R)-3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-fenil)-propiónico. La hidrólisis del éster proporcionó el compuesto del título, el ácido (S11)-3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-fenil)-propiónico como un sólido blanco MS ( $M^++1$ ) 434

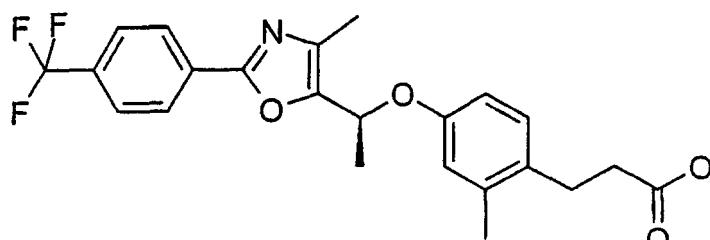
40

Ejemplo 107

45 Ácido (S)-3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-fenil)-propiónico

50

55



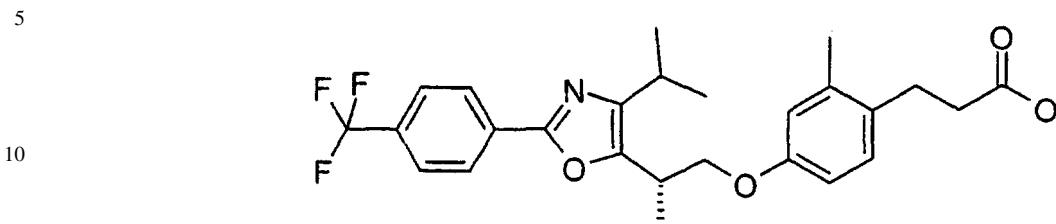
Se separó el éster metílico del ácido racémico 3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-fenil)-propiónico en sus enantiómeros usando etanol como eluyente sobre una columna Chiralpak AD a 1,0 mL/min dando como resultado el éster metílico del ácido (S)-3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-fenil)-propiónico. La hidrólisis del éster proporcionó el compuesto del título, el ácido (S11)-3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-fenil)-propiónico como un sólido blanco MS ( $M^++1$ ) 434.

60 65 Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar mediante separación quiral:

ES 2 290 439 T3

Ejemplo 108

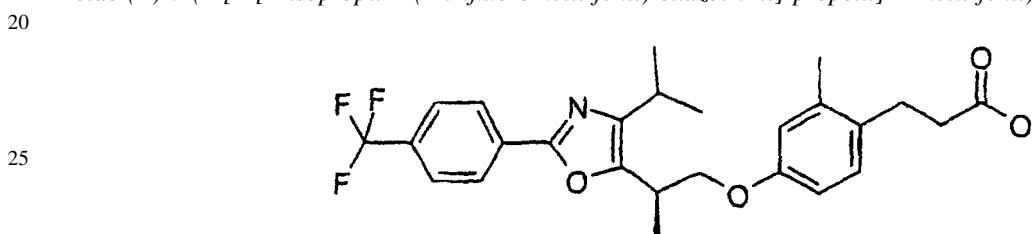
*Ácido (S)-3-(4-[2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-propoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*



Se confirmó la estructura mediante MS, MS ( $M^++1$ ) 476.

Ejemplo 109

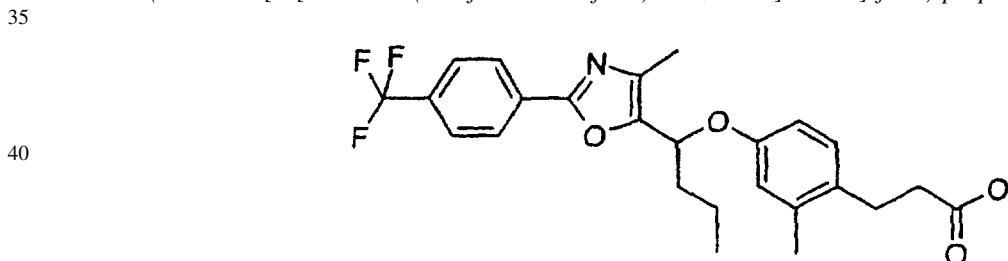
*Ácido (R)-3-(4-[2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-propoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*



30 Se confirmó la estructura mediante MS, MS ( $M^++1$ ) 476.

Ejemplo 110

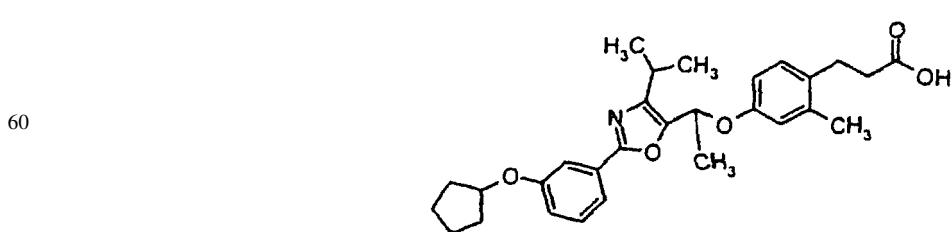
*Ácido 3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-butoxi]-fenil)-propiónico*



Se agitaron bajo un balón de hidrógeno 30 min el ácido 3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-butoxi]-fenil)-propiónico (30 mg, 0,065 mmol), Paladio al 10% sobre carbón activo (30 mg) y tetrahidrofurano (30 mL). Se filtró la solución sobre celite y se concentró a vacío dando como resultado el compuesto del título, el ácido 3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-butoxi]-fenil)-propiónico como un sólido blanco, 50 30 mg 100%, MS ( $M^++1$ ) 462.

Ejemplo 117

*Ácido 3-(4-[1-[2-(3-ciclopentiloxi-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*



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

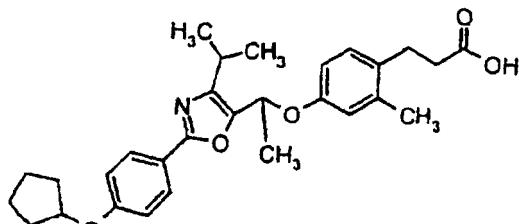
Ejemplo 120

*Ácido 3-(4-[1-[2-(4-ciclopentiloxi-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

5

10

15

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

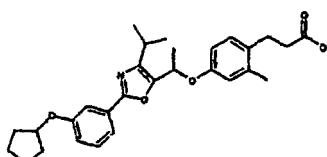
20

Ejemplo 123

*Ácido 3-(4-[1-[2-(3-ciclopentiloxi-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

25

30



MS (ES): 478,3; se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

35

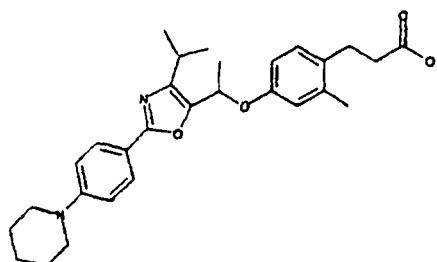
Ejemplo 125

40

*Ácido 3-(4-[1-[4-isopropil-2-(4-piperidin-1-il-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

45

50



55

60

65

Se burbujeó con nitrógeno durante 10 minutos una solución del éster metílico del ácido 3-(4-[2-(4-bromo-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-il]-etoxi)-2-metil-fenil)-propiónico (97 mg, 0,200 mmol) en tolueno (5 mL). Se añadió a esta solución piperidina (34 mg, 0,40 mmol),  $Pd(OAc)_2$  (10 mg), 2-(di-t-butilfosfina-bifenilo) (10 mg) y terc-butóxido de sodio (38 mg, 0,40 mmol). Se calentó la suspensión a 100°C durante 8 horas y se detuvo rápidamente con agua (5 ml). A continuación se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 10 mL), y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre  $Na_2SO_4$  y se concentraron, se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (Hexanos/EtOAc, 7,5/2,5) dando como resultado el intermedio de piperidina anilina como un aceite incoloro. A continuación se disolvió el éster en MeOH (1,0 ml) y THF (0,5 ml) y se trató con NaOH (2,0 N, 1,5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró hasta un residuo acuoso. A continuación, se neutralizó éste con HCl 5 N a pH-4 y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre  $Na_2SO_4$ , y se concentraron, se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (Hexanos/EtOAc, 5/5, y a continuación Hexanos/EtOAc/HOAc 5/5/0,02) dando como resultado el ácido como un aceite incoloro (25 mg, 26%). MS (ES): 477,3 ( $M^++1$ ).

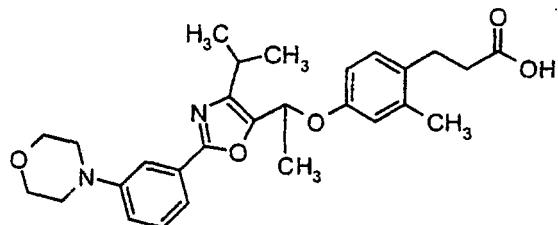
Los siguientes compuestos se fabrican de manera similar:

ES 2 290 439 T3

Ejemplo 126

*Ácido 3-[1-[4-isopropil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

5



10

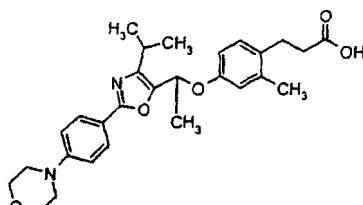
15 MS (ES): 479,3 ( $M^++1$ ).

Ejemplo 127

*Ácido 3-[1-[4-isopropil-2-(4-morfolin-4-il-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

20

25



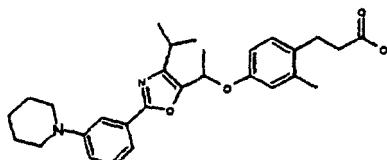
30

MS (ES): 479,3 ( $M^++1$ ).

Ejemplo 128

*Ácido 3-[1-[4-isopropil-2-(3-piperidin-1-il-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

40

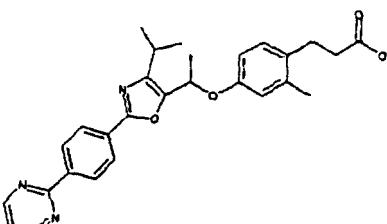


45

MS (ES): 477,4; se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

Ejemplo 133

50



55

*Ácido 3-[1-[4-isopropil-2-(4-pirimidin-2-il-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

60

Se burbujeó con nitrógeno gas durante 10 minutos una solución del éster metílico del ácido 3-[4-(1-[4-isopropil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazol-5-il]-etoxi)-2-metil-fenil]-propiónico (130 mg, 0,250 mmol) en tolueno (3 mL). Se añadieron a ésta, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (10 mg), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 mL, 2,0 M), 2-cloropirimidina (43 mg, 0,375 mmol). Se agitó la suspensión resultante y se calentó a 100°C durante 8 horas y se detuvo rápidamente con agua (1,0 mL). Se extrajo la mezcla con EtOAc (20 mL x 2) y se secaron los extractos orgánicos combinados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentraron, y se purificaron mediante una columna de cromatografía sobre gel de sílice con 20-50% de EtOAc/Hexanos dando como resultado el intermedio de pirimidina.

65

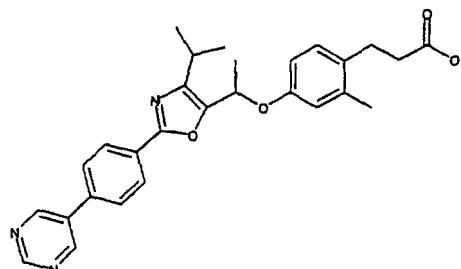
## ES 2 290 439 T3

Se disolvió el intermedio de pirimidina en MeOH (1,0 mL) y THF (0,5 mL) y se trató con NaOH (1,5 mL, 2,0 M) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se neutralizó la mezcla a pH = 6 con HCl (5 N) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2), y se secaron los extractos orgánicos combinados ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentraron dando como resultado el ácido como un sólido blanco (3,0 mg, 2,5%).

5 MS (ES): 472,3; se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

10 Ejemplo 134

15



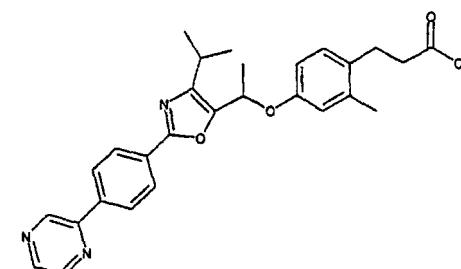
20

25 *Ácido 3-(4-[1-[4-isopropil-2-(4-pirimidin-5-yl)-oxazol-5-yl]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

MS (ES); 472,3; se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

30 Ejemplo 135

35



40

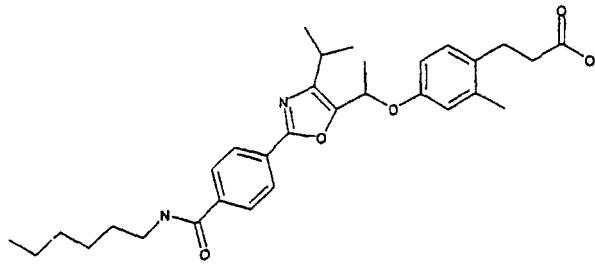
45

MS (ES); 472,3; se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

50 Ejemplo 136

*Ácido 3-(4-[1-[2-(4-hexilcarbamoyl-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-yl]-etoxi]-2-metil-phenil)-propiónico*

55



60

65

A una solución del éster metílico del ácido 3-(4-[1-[2-(4-bromo-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-yl]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico (280 mg, 0,576 mmol) en acetonitrilo (30 ml), se le añadió  $\text{Pd}_2\text{Cl}_2$  (dppf) (15 mg) y hexil amina (117 mg, 1,15 mmol). Se añadió trietyl amina (0,50 ml) y se agitó la mezcla y se calentó a 75°C bajo el balón de presión de

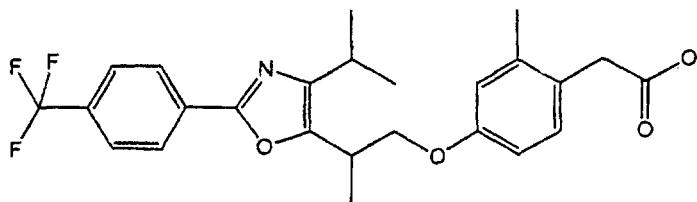
# ES 2 290 439 T3

CO durante 16 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de un parche de celite y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Hexanos/EtOAc, 6/4) dando como resultado el intermedio de éster de amida como un aceite incoloro. A continuación se disolvió el éster en MeOH (1,0 ml) y THF (0,5 ml) y se trató con NaOH (2,0 N, 1,5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró hasta un residuo acuoso. A continuación se neutralizó éste con HCl 5 N a pH-4 y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron, y se purificaron mediante cromato lab con HPLC dando como resultado el producto final (3,9 mg, 1,3%)

## 10 Ejemplo 137

*Ácido (4-[2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-propoxi]-2-metil-fenil)-acético*

15



20

## 25 Etapa A

*Éster metílico del ácido (4-[2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-propoxi]-2-metil-fenil)-acético*

30 Se agitó a -20 grados C una mezcla de 2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-propan-1-ol, (0,18 g, 0,5745 mmol), éster metílico del ácido (4-hidroxi-2-metil-fenil)-acético (0,114 g) y tolueno (10 mL) y dipiperidida azodicarboxílica (0,19 g, 0,747 mmol). Se añadió gota a gota tri-n-butil fosfina neta (0,19 ml, 0,747 mmol) y se dejó alcanzar a la mezcla resultante la temperatura ambiente con 18 h de agitación. Se diluyó la mezcla con éter (25 mL) y se enfrió en hielo/agua durante 30 min. Se filtró la mezcla, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 95:5 de hexanos:acetato de etilo dando como resultado el compuesto del título como un aceite espeso, 0,065 g, 24%, MS M<sup>+</sup>+1 476 Se confirmó la estructura mediante la espectroscopía de <sup>1</sup>H RMN.

## Etapa B

### 40 Ácido (4-[2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-propoxi]-2-metil-fenil)-acético

45 Se agitaron a 60 grados C 1 h el éster metílico del ácido (4-[2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-propoxi]-2-metil-fenil)-acético (0,065 g, 0,1367 mmol), hidróxido de litio (0,020 g, 0,8333 mmol) y 3:2:1 de tetrahidrofurano:metanol:agua (15 mL). Se enfrió la mezcla en hielo/agua y se diluyó con ácido clorhídrico acuoso 0,2 N. Se extrajo el producto con acetato de etilo (2 X 50 mL), se combinaron los extractos, se secaron sobre sulfato de magnesio anhídrico, se filtraron y se concentraron dando como resultado el compuesto del título como un sólido blanco, 55 mg, 87%. MS M<sup>+</sup>+1 462 Se confirmó la estructura mediante espectroscopía de <sup>1</sup>H RMN.

50 Se prepararon lo siguientes compuestos de manera similar.

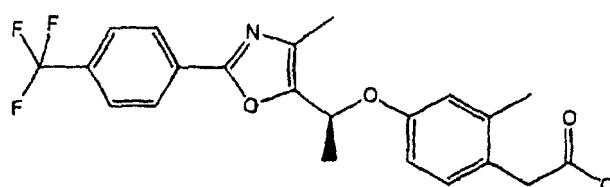
50

## Ejemplo 138

*Ácido (2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-fenil)-acético*

55

60



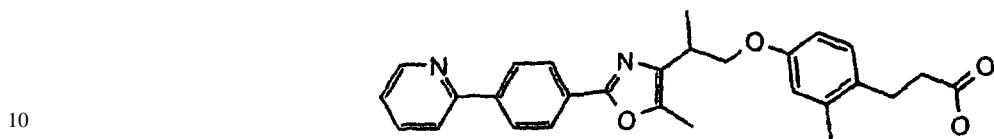
65

MS M<sup>+</sup>+1 420. Se confirmó la estructura mediante la espectroscopía de <sup>1</sup>H RMN.

## Ejemplo 166

*Ácido 3-(2-metil-4-[2-[5-metil-2-(4-piridin-2-il-fenil)-oxazol-4-il]-propoxi]fenil)-propiónico*

5

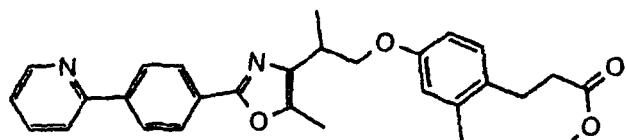


## Etapa A

15

*Éster metílico del ácido 3(2-metil-4-[2-[5-metil-2-(4-piridin-2-il-fenil)-oxazol-4-il]-propoxi]fenil)propiónico*

20



25

Se disolvió el éster metílico del ácido 3-(2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-propoxi)-2-metilfenil)-propiónico (592 mg, 1,25 mmol) en tolueno anhidro (5 mL), se desgasificó y se llenó tres veces con nitrógeno. Se añadió tetrakis trifenil fosfina de paladio [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 25 mg, 0,025 mmol], y se repitió el procedimiento de desgasificación. A continuación se añadió 2-tributilestannilpiridina 635  $\mu$ L, 2,5 mmol) mediante jeringa y se calentó la reacción a reflujo. Se controló la reacción mediante HPLC. Tras el consumo completo del material de partida, se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Se añadió celite y se filtró la mezcla y se enjuagó con más acetato de etilo y agua. Se diluyó de manera adicional la solución con agua y se separaron las dos fases. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. Se obtuvo el éster metílico del ácido 3(2-metil-4-[2-[5-metil-2-(4-piridin-2-il-fenil)-oxazol-4-il]-propoxi]fenil)propiónico puro tras la cromatografía en columna.

## Etapa B

40 Se disolvió el éster metílico del ácido 3-(2-metil-4-[2-[5-metil-2-(4-piridin-2-il-fenil)-oxazol-4-il]-propoxi]fenil)-propiónico de la etapa A, en tetrahidrofurano (1 mL) y se añadió solución de hidróxido de sodio 5 N (1 mL) con agitación a temperatura ambiente. Se calentó la reacción a reflujo y se controló mediante HPLC. Tras la conversión completa, se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y se neutralizó con ácido clorhídrico 5 N (1 mL), se diluyó con acetato de etilo, y se extrajo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. Se puede obtener también el ácido 3-(2-metil-4-[2-[5-metil-2-(4-piridin-2-il-fenil)-oxazol-4-il]-propoxi]fenil)propiónico (400 mg, 0,875 mmol) mediante recristalización a partir de acetato de etilo. Rendimiento del 70% en 2 etapas, MS (ES): 457,2 ( $M^{+}+1$ ).

Los siguientes compuestos se fabrican de manera similar:

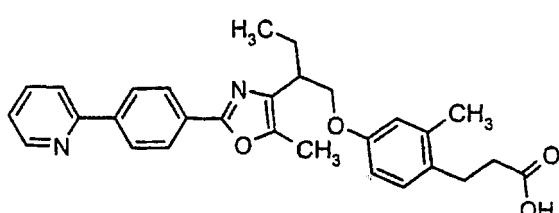
50

## Ejemplo 167

*Ácido 3-(2-metil-4-[2-[5-metil-2-(4-piridin-2-il-fenil)-oxazol-4-il]-butoxi]fenil)-propiónico*

55

60



65

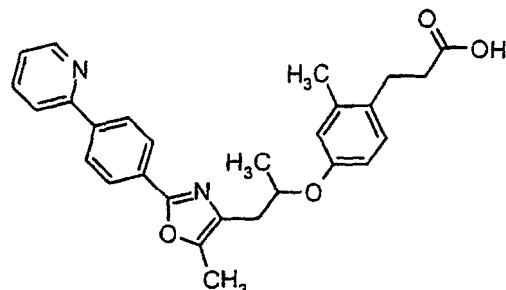
MS (ES): 471,3 ( $M^{+}+1$ ).

ES 2 290 439 T3

Ejemplo 168

*Ácido 3-(2-metil-4-[1-metil-2-[5-metil-2-(4-piridin-2-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi]-fenil)-propiónico*

5



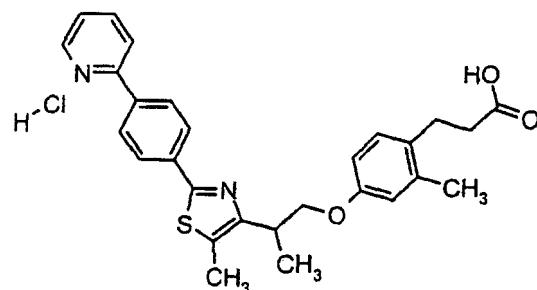
10

MS (ES); 457,3 (M<sup>+</sup>+1).

20 Ejemplo 169

*Sal de HCl del ácido 3-(2-metil-4-[2-[5-metil-2-(4-piridin-2-il-fenil)-tiazol-4-il]-propoxi]-fenil)-propiónico*

25



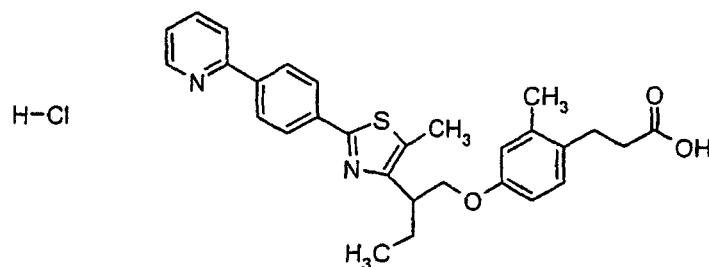
30

MS (ES); 457,3 (M<sup>+</sup>+1-HCl).

Ejemplo 170

40 *Sal de HCl del ácido 3-(2-metil-4-[2-[5-metil-2-(4-piridin-2-il-fenil)-tiazol-4-il]-butoxi]-fenil)-propiónico*

45



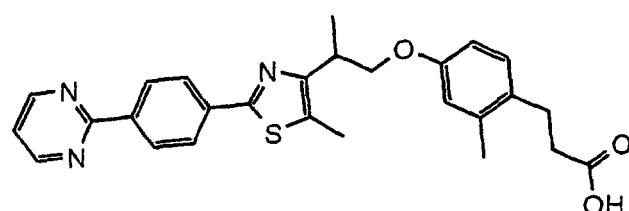
50

MS (ES): 487,5 (M<sup>+</sup>+1-HCl).

55 Ejemplo 171

*Ácido 3-(2-metil-4-[2-[5-metil-2-(4-pirimidin-2-il-fenil)-tiazol-4-il]-propoxi]-fenil)-propiónico*

60



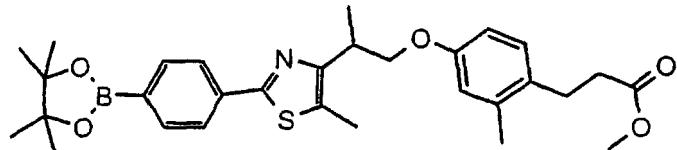
65

## Etapa A

*Éster metílico del ácido 3-[2-metil-4-(2-[5-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-tiazol-4-il]-propoxi)-fenil]-propiónico*

5

10



15 Se disolvió el éster metílico del ácido 3-(4-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-tiazol-4-il]-propoxi)-2-metil-fenil)-propiónico (3,38 g, 6,92 mmol) en metil sulfóxido anhídrico (25 mL), se desgasificó, y se llenó tres veces con nitrógeno. Se añadieron [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (330 mg, 0,346 mmol), bis(pinacolato) de boro (3,5 g, 13,84 mmol), y acetato de potasio (2,0 g, 20,7 mmol), y se repitió el procedimiento de desgasificación. Se calentó la reacción a 90°C y se controló mediante HPLC. Tras el consumo completo del material de partida, se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Se añadió celite y se filtró la mezcla y se enjuagó con más acetato de etilo y agua. Se diluyó de manera adicional la solución con agua y se separaron las dos fases. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró, y se concentró. Se obtuvo el éster metílico del ácido 3-[2-metil-4-(2-[5-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-fenil]-tiazol-4-yl)-propoxi]-fenil]-propiónico puro (5,2 g, 6,92 mmol) tras la cromatografía en columna. Rendimiento del 100%.

20

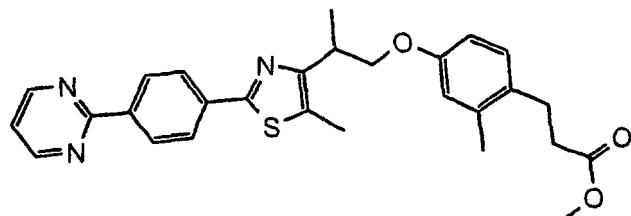
25

## Etapa B

*Éster metílico del ácido 3-(2-metil-4-[2-[5-metil-2-(4-pirimidin-2-il-fenil)-tiazol-4-il]-propoxi]-fenil)-propiónico*

30

35



40

45 Se disolvió el éster metílico del ácido 3-[2-metil-4-(2-[5-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-yl)-fenil]-tiazol-4-yl)-propoxi]-fenil]-propiónico (5,2 g, 6,92 mmol) en tolueno anhídrico (30 mL), se desgasificó, y se llenó tres veces con nitrógeno. Se añadieron [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (330 mg, 0,346 mmol), 2-bromopirimidina (2,24 g, 14 mmol), y carbonato de sodio (3,71 g en 5 mL de agua, 35 mmol), y se repitió el procedimiento de desgasificación. Se calentó la reacción a 100°C y se controló mediante HPLC. Tras el consumo completo del material de partida, se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Se añadió celite y se filtró la mezcla y se enjuagó con más acetato de etilo y agua. Se diluyó de manera adicional la solución con agua y se separaron las dos fases. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró y se concentró. Se obtuvo el éster metílico del ácido 3-(2-metil-4-[2-[5-metil-2-(4-pirimidin-2-yl-fenil)-tiazol-4-yl]-propoxi]-fenil)-propiónico puro (1,3 g, 2,87 mmol) tras la cromatografía en columna (rendimiento del 65%).

50

55

## Etapa C

Se disolvió el éster metílico del ácido 3-(2-metil-4-[2-[5-metil-2-(4-pirimidin-2-yl-fenil)-tiazol-4-yl]-propoxi]-fenil)-propiónico (698 mg, 1,43 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) y se añadió solución de hidróxido de sodio 5 N (2 mL) con agitación a temperatura ambiente. Se calentó la reacción a refluo y se controló mediante HPLC. Tras la conversión completa, se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y se neutralizó con ácido clorhídrico 5 N (2 mL), se diluyó con acetato de etilo, y se extrajo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró y se concentró. Se puede obtener también el ácido 3-(2-metil-4-[2-[5-metil-2-(4-pirimidin-2-yl-fenil)-tiazol-4-yl]-propoxi]-fenil)-propiónico puro (462 mg, 0,9755 mmol) mediante recristalización a partir del acetato de etilo (rendimiento del 68%), MS (ES): ?? (M<sup>+</sup>+1)

60

65

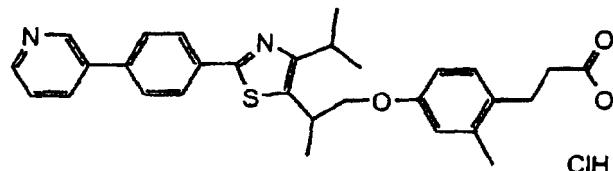
Los siguientes compuestos se fabrican de manera similar

# ES 2 290 439 T3

## Ejemplo 179

*Sal de HCl del ácido 3-(4-[2-[4-isopropil-2-(4-piridin-3-il-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

5



10

### Etapa A

15 Se disolvió el éster metílico del ácido 3-(4-[2-(4-bromo-fenil)-4-isopropil-tiazol-5-il]-propoxi]-2-metil-fenil)-propiónico (333 mg, 0,645 mmol) en tolueno (3 mL), se desgasificó, y se llenó tres veces con nitrógeno. Se añadieron tetrakisfenil fosfina de paladio (10 mg, 0,010 mmol), ácido 3-piridiborónico (159 mg, 1,29 mmol), y carbonato de sodio (320  $\mu$ L de una solución 10 M, 3,32 mmol), y se repitió el procedimiento de desgasificación. Se añadió etanol (1 mL) para disolver el ácido borónico. Se calentó la reacción a 100°C y se controló mediante HPLC. Tras el consumo completo del material de partida, se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Se añadió celite y se filtró la mezcla y se enjuagó con más acetato de etilo y agua. Se diluyó de manera adicional la solución con agua y se separaron las dos fases. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. Se obtuvo el éster metílico del ácido 3-(4-[2-[4-isopropil-2-(4-piridin-3-il-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi]-2-metil-fenil)-propiónico puro tras la cromatografía en columna.

20

### Etapa B

25 Se disolvió el éster metílico del ácido 3-(4-[2-[4-isopropil-2-(4-piridin-3-il-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi]-2-metil-fenil)-propiónico de la etapa A en tetrahidrofurano (1 mL) y se añadió solución de hidróxido de sodio 5 N (1 mL) a temperatura ambiente. Se calentó la reacción a reflujo y se controló mediante HPLC. Tras la conversión completa, se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y se neutralizó con ácido clorhídrico 5 N (1 mL), se diluyó con acetato de etilo, y se extrajo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. Se puede obtener también el ácido 3-(4-[2-[4-isopropil-2-(4-piridin-3-il-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi]-2-metil-fenil)-propiónico (86 mg, 0,172 mmol, rendimiento del 27%) mediante la recristalización a partir del acetato de etilo MS (ES): 501,1 ( $M^++1\text{-HCl}$ ).

30

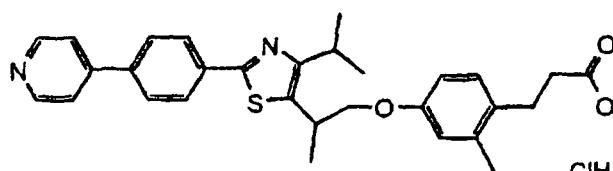
35 Los siguientes compuestos se fabrican de manera similar.

40

## Ejemplo 180

*Sal de HCl del ácido 3-(4-[2-[4-isopropil-2-(4-piridin-4-il-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

45



50

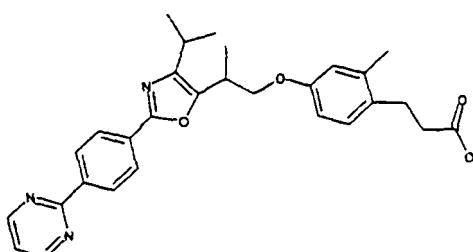
MS (ES): 501,1 ( $M^++1\text{-HCl}$ ).

55

## Ejemplo 186

*Ácido 3-(4-[2-[4-isopropil-2-(4-pirimidin-2-il-fenil)-oxazol-5-il]-propoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

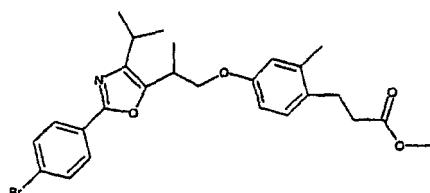
60



65

## Etapa A

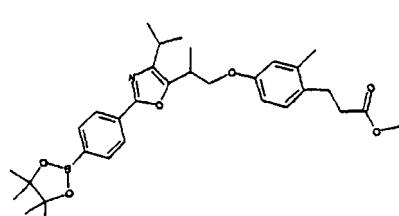
5 *Éster metílico del ácido 3-(4-[2-[2-(4-bromo-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-il]-propoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*



10 15 Se desgasificó y rellenó tres veces con nitrógeno una solución de 2-[2-(4-bromo-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-il]-propan-1-ol (225 mg, 0,694 mmol) y éster metílico del ácido 3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propiónico (190 mg, 0,972 mmol) en tolueno (15 mL). Se añadió tributilfosfina (224 mg, 1,11 mmol) a la mezcla de reacción bajo nitrógeno a 0°C, seguido por la adición de 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (280 mg, 1,11 mmol). Se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante la noche, se cargó la mezcla directamente en la cromatografía en columna sobre el gel de sílice con 10-15% de EtOAc/Hexanos dando como resultado el compuesto del título (320 mg, 92%)

## 20 Etapa B

25 *Éster metílico del ácido 3-[4-(2-[4-isopropil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazol-5-il]-propoxi)-2-metil-fenil]-propiónico*



30 40 A una solución de éster metílico del ácido 3-(4-[2-[2-(4-bromo-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-il]-propoxi]-2-metil-fenil)-propiónico (0,871 g, 1,74 mmol) en DMSO (10 mL) se le añadió bis(pinacolato) de diboro (0,663 g, 2,61 mmol) y HOAC (0,682 g, 6,96 mmol). Se burbujeó con nitrógeno gas la suspensión durante 10 minutos y a continuación se trató con Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (20 mg). A continuación se agitó la mezcla y se calentó a 85°C durante 6 horas. Se detuvo rápidamente la reacción con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 2) y se secaron los extractos orgánicos combinados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentraron y se purificaron en columna de cromatografía sobre gel de sílice con 20% de EtOAc/Hexanos dando como resultado el compuesto del título como un aceite amarillento (0,825 g, 87%). MS (ES): 548,3

## 45 Etapa C

50 *Ácido 3-(4-[2-[4-isopropil-2-(4-pirimidin-2-il-fenil)-oxazol-5-il]-propoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

55 Se burbujeó con nitrógeno gas durante 10 minutos una solución de éster metílico del ácido 3-[4-(2-[4-isopropil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazol-5-il]-propoxi)-2-metil-fenil]-propiónico (91 mg, 0,166 mmol) en tolueno (4,0 mL). Se añadieron a ésta Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (10 mg), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 mL, 2,0 M), 2-bromopirimidina (53 mg, 0,333 mmol). Se agitó la suspensión resultante y se calentó a 90°C durante 48 horas. A continuación se concentró ésta, se purificó sobre columna de cromatografía sobre gel de sílice con 20-40% de EtOAc/Hexanos dando como resultado el intermedio de pirimidina.

60 65 Se disolvió el intermedio de pirimidina en MeOH (1,0 mL) y THF (0,5 mL) y se trató con NaOH (1,5 mL, 2,0 M) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se neutralizó la mezcla a pH = 6 con HCl (5 N) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2), y se secaron los extractos orgánicos combinados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentraron y se purificaron en columna de cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/Hexanos(HOAc (50/50/2) dando como resultado el ácido como un sólido blanco (14 mg, 18%). MS (ES): 486,2; se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

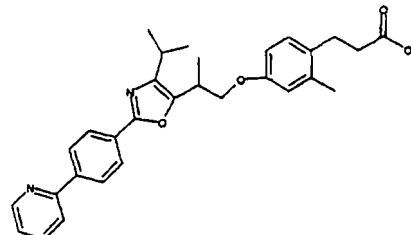
Los siguientes compuestos se fabrican de manera similar:

# ES 2 290 439 T3

Ejemplo 187

*Ácido 3-(4-[1-[4-isopropil-2-(4-piridin-2-il-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

5



10

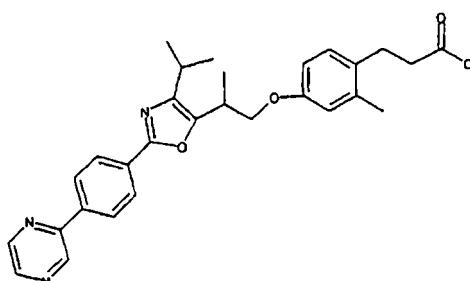
15 MS (ES): 485,2; se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

Ejemplo 188

20

*Ácido 3-(4-[2-[4-isopropil-2-(4-pirazin-2-il-fenil)-oxazol-5-il]-propoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

25



30

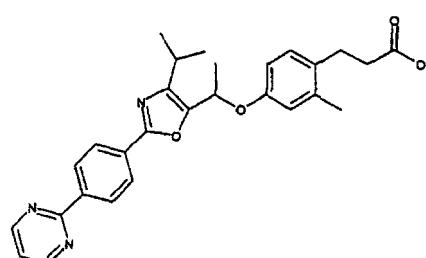
35 MS (ES): 486,2; se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

Ejemplo 189

40

*Ácido 3-(4-[1-[4-isopropil-2-(4-pirimidin-2-il-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

45



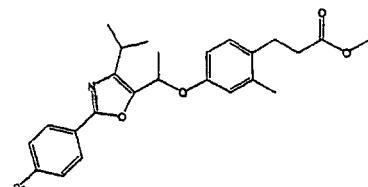
50

Etapa A

55

*Éster metílico del ácido 3-(4-[1-[2-(4-bromo-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

60



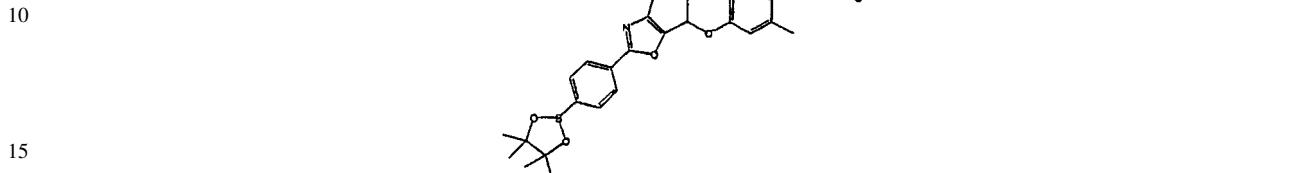
65

Se desgasificó y se rellenó con nitrógeno 3 veces una solución del éster metílico del ácido 3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propiónico (6,30 g, 32,1 mmol) y el 1-[2-(4-bromofenil)-4-isopropil-oxazol-5-il]-etanol (9,05 g, 29,2 mmol) en tolueno (300 mL). Se añadió tributilfosfina (7,70 g, 38,1 mmol) a la mezcla de reacción bajo nitrógeno a 0°C, seguido

# ES 2 290 439 T3

por la adición de la 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (8,84 g, 35,0 mmol). Se dejó calentar la mezcla d reacción a temperatura ambiente y se agitó durante la noche, se cargó la mezcla directamente en la cromatografía en columna sobre gel de sílice con 10-15% de EtOAc/Hexanos dando como resultado el compuesto del título (11,8 g, 790)

5      Etapa B



20      *Éster metílico del ácido 3-[4-[1-[4-isopropil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il]-fenil]-oxazol-5-il]-etoxy]-2-metil-fenil]-propiónico*

25      A una solución del éster metílico del ácido 3-(4-[1-[2-(4-bromo-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-il]-etoxy]-2-metil-fenil)-propiónico (2,50 g, 5,14 mmol) en DMSO (50 mL) se le añadió bis(pinacolato) de diboro (1,88 g, 7,40 mmol) y HOAc (1,94 g, 19,8 mmol). Se burbujeó con nitrógeno gas la suspensión durante 10 minutos y a continuación se trató con Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (100 mg). A continuación se agitó la mezcla y se calentó a 85°C durante 4 horas. Se detuvo rápidamente la reacción con agua y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3) y se secaron los extractos orgánicos combinados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentraron y se purificaron en columna de cromatografía sobre gel de sílice con 10-20% de EtOAc/Hexanos dando como resultado el compuesto del título como un aceite de color amarillo (1,68 g, 61%).

30      Etapa C

*Ácido 3-(4-[1-[4-isopropil-2-(4-pirimidin-2-il-fenil)-oxazol-5-il]-etoxy]-2-metil-fenil)-propiónico*

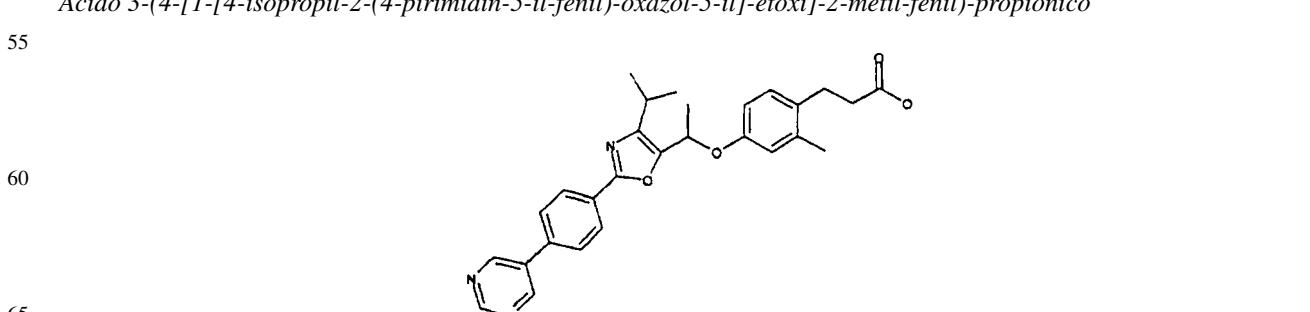
35      Se burbujeó con nitrógeno gas durante 10 minutos una solución del éster metílico del ácido 3-[4-(1-[4-isopropil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il]-fenil]-oxazol-5-il]-etoxy)-2-metil-fenil]-propiónico (130 mg, 0,250 mmol) en tolueno (3 mL). Se añadieron a ésta Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (10 mg), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 mL, 2,0 M), 2-cloropirimidina (43 mg, 0,375 mmol). Se agitó la suspensión resultante y se calentó a 100°C durante 8 horas y se detuvo rápidamente con agua (1,0 mL). Se extrajo la mezcla con EtOAc (20 mL x 2) y se secaron los extractos orgánicos combinados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentraron, y se purificaron en columna de cromatografía sobre gel de sílice con 20-50% de EtOAc/Hexanos dando como resultado el intermedio de pirimidina.

40      Se disolvió el intermedio de pirimidina en MeOH (1,0 mL) y THF (0,5 mL) y se trató con NaOH (1,5 mL, 2,0 M) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se neutralizó la mezcla a pH = 6 con HCl (5 N) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2), y se secaron los extractos orgánicos combinados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentraron dando como resultado el ácido como un sólido blanco (3,0 mg, 2,5%). MS (ES): 472,3; se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

45      Los siguientes compuestos se fabrican de manera similar.

50      Ejemplo 190

*Ácido 3-(4-[1-[4-isopropil-2-(4-pirimidin-5-il-fenil)-oxazol-5-il]-etoxy]-2-metil-fenil)-propiónico*



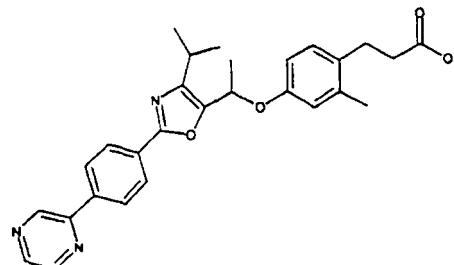
MS (ES); 472,3; se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

## ES 2 290 439 T3

Ejemplo 191

*Ácido 3-(4-[1-[4-isopropil-2-(4-pirazin-2-il-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

5



10

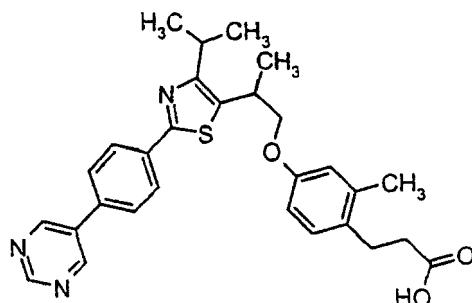
15

MS (ES): 472,3; se confirmó también la estructura mediante la RMN de protón.

20 Ejemplo 192

*Ácido 3-(4-[2-[4-isopropil-2-(4-pirimidin-5-il-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi]-2-metil-fenil)-propiónico*

25



30

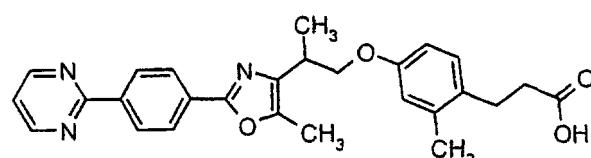
35

MS (ES): 502,1 (M<sup>+</sup>+1).

40 Ejemplo 193

*Ácido 3-(2-metil-4-[2-[5-metil-2-(4-pirimidin-2-il-fenil)-oxazol-4-il]-propoxi]-fenil)-propiónico*

45



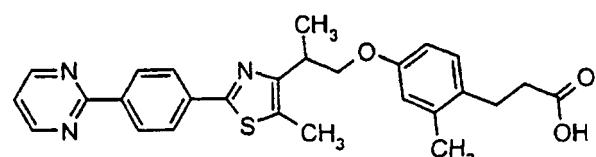
50

MS (ES): 458,2 (M<sup>+</sup>+1).

55 Ejemplo 194

*Ácido 3-(2-metil-4-[2-[5-metil-2-(4-pirimidin-2-il-fenil)-tiazol-4-il]-propoxi]-fenil)-propiónico*

60



65

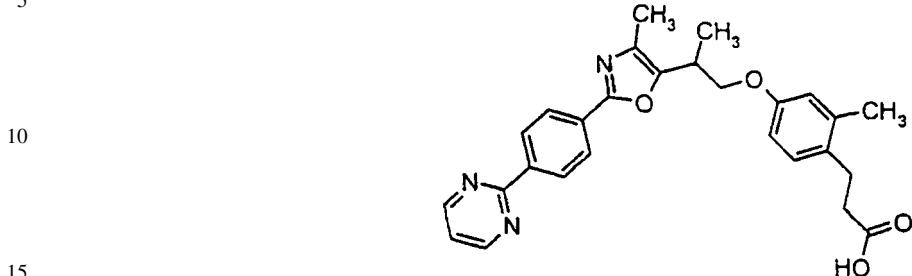
MS (ES): 447,0 (M<sup>+</sup>+1).

ES 2 290 439 T3

Ejemplo 195

*Ácido 3-(2-metil-4-[2-[4-metil-2-(4-pirimidin-2-il-fenil)-oxazol-5-il]-propoxi]-fenil)-propiónico*

5



10

15

MS (ES): 458,3 (M<sup>+</sup>+1).

20 Ejemplo 196

*Ácido 3-(2-metil-4-[2-[4-metil-2-(4-pirimidin-2-il-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi]-fenil)-propiónico*

25

30

35

MS (ES): 474,2 (M<sup>+</sup>+1).

Ejemplo 197

40

*Ácido 3-(2-metil-4-{2-[5-metil-2-(4-pirimidin-2-il-fenil)-oxazol-4-il]-butoxi}-fenil) propiónico*

45

50

MS (ES): 472,3 (M<sup>+</sup>+1).

Ejemplo 198

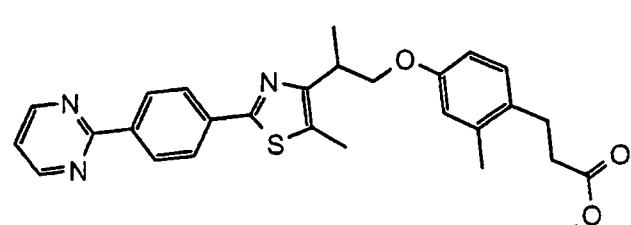
55

*Ácido 3-(2-metil-4-{2-[5-metil-2-(4-pirimidin-2-il-fenil)-tiazol-4-il]-propoxi}-fenil) propiónico*

60

65

Quiral



## ES 2 290 439 T3

El éster metílico del ácido 3-(2-metil-4-{2-[5-metil-2-(4-pirimidin-2-il-fenil)-tiazol-4-il]-propoxi}-fenil) propiónico se resolvió en una columna Chiralpack AD (4,6 x 250 mm). Se eluyó con 3A en heptano al 15% con dimetilamina al 0,2% a 1 ml por minuto con detección a 300 nM, y se concentraron las fracciones dando los ésteres de los enantiómeros puros (isómero 1, 99,8% ee, isómero 2, 97,8% ee).

5

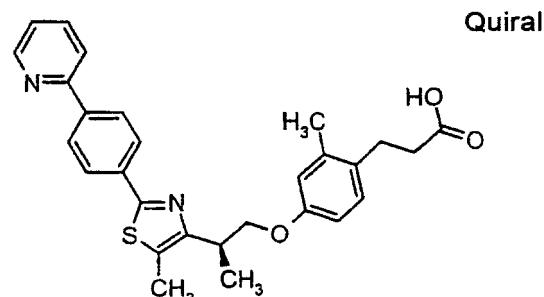
Los siguientes compuestos se fabricaron de forma similar

Ejemplo 199

10

*Ácido (R)-3-(2-metil-4-{2-[5-metil-2-(4-piridin-2-il-fenil)-tiazol-4-il]-propoxi}-fenil) propiónico*

15



20

25

MS (ES): 473,2 ( $M^++1$ ).

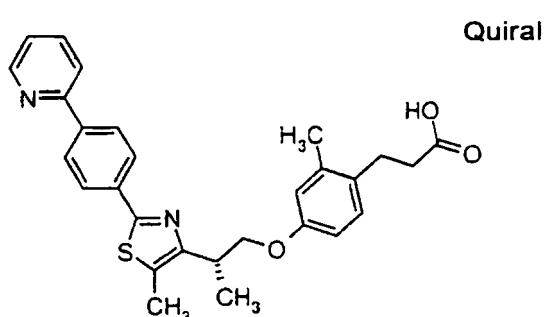
30

Ejemplo 200

35

*Ácido (S)-3-(2-metil-4-{2-[5-metil-2-(4-piridin-2-il-fenil)-tiazol-4-il]-propoxi}-fenil) propiónico*

40



45

50

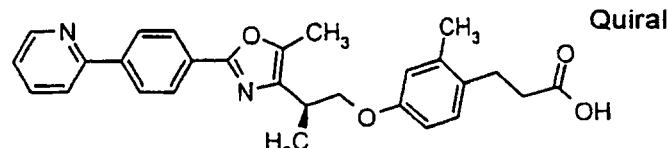
MS (ES): 473,2 ( $M^++1$ ).

Ejemplo 201

55

*Ácido (R)-3-(2-metil-4-{2-[5-metil-2-(4-piridin-2-il-fenil)-oxazol-4-il]-propoxi}-fenil) propiónico*

60

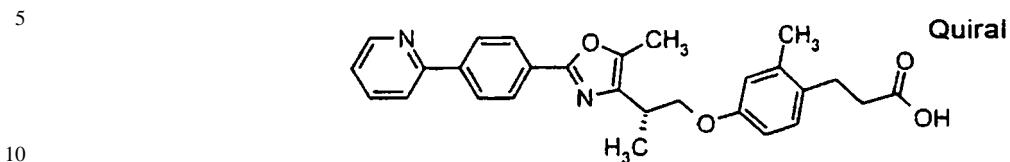


65

MS (ES): 457,3 ( $M^++1$ ).

Ejemplo 202

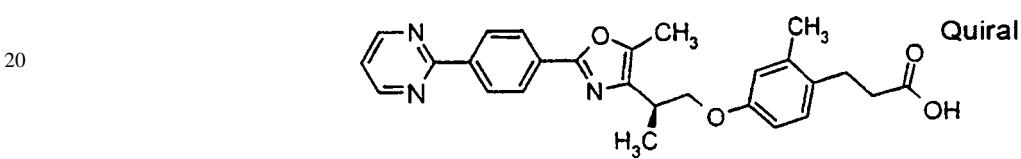
*Ácido (S)-3-(2-metil-4-{2-[5-metil-2-(4-piridin-2-il-fenil)-oxazol-4-il]-propoxi}-fenil) propiónico*



MS (ES): 457,3 ( $M^{+}+1$ ).

Ejemplo 203

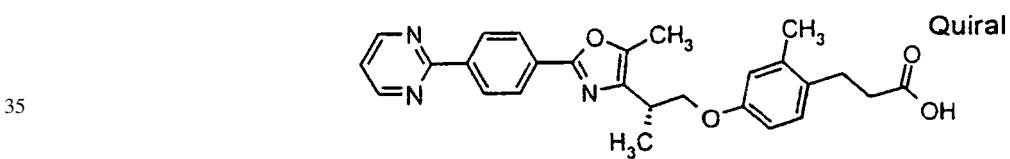
*Ácido (R)-3-(2-metil-4-{2-[5-metil-2-(4-pirimidin-2-il-fenil)-oxazol-4-il]-propoxi}-fenil) propiónico*



MS (ES): 458,3 ( $M^{+}+1$ ).

Ejemplo 204

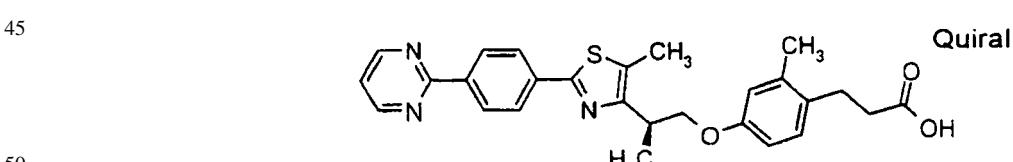
30 *Ácido (S)-3-(2-metil-4-{2-[5-metil-2-(4-pirimidin-2-il-fenil)-oxazol-4-il]-propoxi}-fenil) propiónico*



MS (ES): 458,3 ( $M^{+}+1$ ).

Ejemplo 205

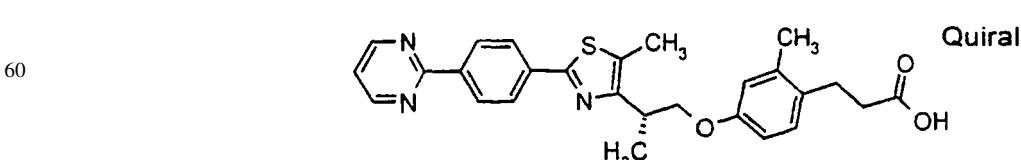
*Ácido (R)-3-(2-metil-4-{2-[5-metil-2-(4-pirimidin-2-il-fenil)-oxazol-4-il]-propoxi}-fenil) propiónico*



MS (ES): 474,3 ( $M^{+}+1$ ).

Ejemplo 206

*Ácido (S)-3-(2-metil-4-{2-[5-metil-2-(4-pirimidin-2-il-fenil)-tiazol-4-il]-propoxi}-fenil) propiónico*



MS (ES): 474,3 ( $M^{+}+1$ ).

## Ensayos biológicos

### *Estudios de unión y cotransfección*

5 Se determinó la potencia *in vitro* de los compuestos para modular los receptores PPAR mediante los procedimientos que se detallan a continuación. La unión dependiente de ADN (unión (ABCD) se lleva a cabo usando tecnología SPA con los receptores PPAR. Se usan agonistas selectivos de PPAR marcados con tritio como radioligandos para generar curvas de desplazamiento y valores de  $\text{CI}_{50}$  con los compuestos de la invención. Los ensayos de cotransfección se llevaron a cabo en células CV-1. El plásmido informador contenía una acilCoA oxidasa (AOX) PPRE y un promotor TK corriente arriba del ADNc del informador de la luciferasa. Los PPAR apropiados se expresaron de forma constitutiva usando plásmidos que contenían el promotor CMV. Para el PPAR $\alpha$ , un problema es la interferencia debida al PPAR $\gamma$  endógeno en las células CV-1. Con el fin de eliminar dicha interferencia, se usó un sistema químico GAL4 en el que el dominio de unión a ADN del PPAR transfectado se sustituye por el del GAL4, y se utiliza el elemento de respuesta a GAL4 en lugar del AOX PPRE. Se determinó la eficacia de cotransfección en relación a moléculas de referencia 10 agonistas de PPAR $\alpha$ . Las eficacias se determinaron mediante ajuste por ordenador a una curva concentración- respuesta, o en algunos casos, a una única concentración elevada del agonista (10  $\mu\text{M}$ ). Se llevaron a cabo estos estudios para evaluar la capacidad de los compuestos de la invención para unirse a y/o activar diversos factores de transcripción nuclear, en particular huPPAR $\alpha$  ("hu" indica "humano"). Estos estudios proporcionan datos *in vitro* que conciernen a la eficacia y selectividad de los compuestos de la invención. Además, los datos de unión y cotransfección de los 15 compuestos de la invención se comparan con los datos correspondientes de los compuestos comerciales que actúan sobre huPPAR $\alpha$ . Los valores de eficacia de unión y cotransfección encontrados, para los compuestos de la invención y los compuestos de esta invención que son útiles para modular un receptor PPAR alfa, son < 100 nM y  $\geq 50\%$ , respectivamente.

20

### *Ensayo de unión*

25 Se llevó a cabo la unión dependiente de ADN usando tecnología de ensayo de centelleo por proximidad (SPA) (Amersham Pharmacia Biotech). Los receptores PPAR $\bullet$ , PPAR $\bullet$  y PPAR $\bullet$ , así como su compañero heterodimérico, el receptor RXR $\bullet\bullet$ , se prepararon usando un sistema de expresión en baculovirus. Se usó el oligonucleótido biotinilado 30  $^5\text{TAAATGTAGGTAATAGTTCAATAGGTCAAAGGG}^3'$  para unir los dímeros receptores a perlas SPA de silicato de litio recubiertas de estreptavidina. El ligando marcado PPAR $\bullet$  tienen referencia  $^3\text{H}$  y los ligandos marcados PPAR $\bullet$  y PPAR $\bullet\bullet$  tienen referencia  $^3\text{H}$  con una actividad específica de 52 Ci/mmol y 90 Ci/mmol, respectivamente. Las reacciones de unión por competición se llevaron a cabo en HEPES 10 mM pH 7,8, KCl 80 mM, MgCl<sub>2</sub> 0,5 mM, DTT 1 mM, CHAPS al 0,5%, glicerol al 14%, usando 2,5  $\mu\text{g}$  de cada uno de los receptores PPAR $\bullet$ ,  $\bullet\bullet$  y RXR $\bullet$ , de 5 nM 35 a 10  $\bullet\text{M}$  de los compuestos competitivos y 30.000 cpm del correspondiente ligando marcado.

### *Ensayo de cotransfección*

40 Los ensayos de cotransfección se llevaron a cabo en células CV-1 usando la coprecipitación con fosfato de calcio tal como se ha descrito más arriba (Berger y col., Steroid Biochem. Mol. Biol. 41:733, 1992; Mukherjee y col., Nature 386:407-410, 1997). El plásmido informador contenía una acilCoA oxidasa (AOX) PPRE y un promotor TK corriente arriba del ADNc del informador de la luciferasa. Los PPAR y RXR $\bullet$  se expresaron de forma constitutiva usando plásmidos que contenían el promotor CMV. Para el PPAR  $\bullet\bullet\bullet$  la interferencia por los PPAR endógenos en las 45 células CV-1 se eliminó usando un sistema químico GAL4 en el que el dominio de unión a ADN del PPAR $\bullet\bullet\bullet$  transfectado se sustituye por el del GAL4, y se utiliza el elemento de respuesta del GAL4 en lugar del AOX PPRE. Las células CV-1 se transfecionaron en frascos T de 225 cm<sup>2</sup> en DMEM con suero fetal bovino (FBS) al 10%. Tras incubación durante toda la noche, las células transfectadas se triplicaron y se plaquearon en placas de 96 pocillos en medio DMEM que contenía FBS limpiado en carbón activo al 10%. Tras 6 h de incubación, las células se expusieron a los compuestos de ensayo de 0,1 nM a 10  $\bullet\text{M}$ . Se determinó la eficacia de la cotransfección usando compuestos de 50 referencia. Los compuestos de esta invención que son selectivos por PPAR  $\bullet$  son al menos 10 veces selectivos por PPAR  $\bullet\bullet$  sobre PPAR $\alpha$  y PPAR $\gamma$ .

### *Evaluación de la reducción de triglicéridos y elevación del colesterol HDL en ratones transgénicos HuapoAI*

55 Se llevaron a cabo diecisiete series diferentes de estudios para evaluar el efecto de los compuestos de la presente invención sobre los niveles de HDL y triglicérido en ratón apoAI humanizado. Para cada compuesto ensayado, ratones macho de entre siete y ocho semanas de edad, transgénicos para el apoAI humano (C57BL/6-tgn(apoai)irub, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me) se aclimataron en jaulas individuales durante dos semanas con dieta de pienso estándar (Purina 5001) y agua proporcionadas a voluntad. Tras la aclimatación, se pesaron ratones y alimento, y se asignaron a grupos de ensayo ( $n = 5$ ) aleatorizados respecto del peso corporal. Se dosificó diariamente a los ratones mediante sonda oral durante 8 días usando una aguja curvada para alimentación de calibre 29 de 1-1/2 pulgadas (2,54-1,27 cm) (Popper & Sons). El vehículo para los controles, compuestos de ensayo y control positivo (fenofibrato, 100 mg/kg) es carboximetilcelulosa al 1% (p/v) con tween 80 al 0,25% (p/v). Todos los ratones se dosificaron diariamente entre 6 y 8 a.m. con un volumen de dosificación de 0,2 ml. Antes de la finalización, se pesaron animales y dietas, y se calculó la variación del peso corporal y el consumo de alimento. Tres horas después de la última dosis, los ratones se sometieron a eutanasia con CO<sub>2</sub> y se extrajo sangre (0,5-1,0 ml) mediante punción cardíaca. Tras el sacrificio, el corazón, hígado y grasa epididimial se retiraron y pesaron. Se dejó coagular la sangre, y se separó el suero de la sangre por centrifugación.

## ES 2 290 439 T3

Se midieron el colesterol y los triglicéridos colorimétricamente usando reactivos preparados comerciales (por ejemplo, los que comercializan Sigma n°339-1000 y Roche n°450061 para triglicéridos y colesterol, respectivamente). Los procedimientos se modificaron a partir de los trabajos publicados (McGowan M. W. y col., Clin Chem 29:538-542, 1983; Allain C. C. y col., Clin Chem 20:470-475, 1974). Se midieron por duplicado patrones comercialmente disponibles para triglicéridos y colesterol total, respectivamente, plasma comercial para control de calidad y las muestras usando 200 µl de reactivo. Una alícuota adicional de muestra, añadida a un pocillo que contenía 200 µl de agua, proporcionó un blanco para cada muestra. Las placas se incubaron a temperatura ambiente en un agitador de placas, y se leyó la absorbancia a 500 nm y 540 nm para evaluar colesterol total y triglicéridos, respectivamente. Los valores del control positivo estuvieron siempre dentro del intervalo esperado, y el coeficiente de variación de las muestras es inferior al 10%. Todas las muestras procedentes de un experimento se ensayaron a la vez para minimizar la variabilidad interensayo.

Se separaron las lipoproteínas del suero y se cuantificó el colesterol mediante cromatografía líquida rápida para proteínas (FPLC) acoplada a un sistema de detección en línea. Las muestras se aplicaron a una columna de exclusión por tamaños Superose 6 HR (Amersham Pharmacia Biotech) y se eluyeron con EDTA- solución salina tamponada con fosfato a 0,5 ml/min. El reactivo de colesterol (por ejemplo, Roche Diagnostics Chol/HP 704036) se mezcló con el afluente de la columna a 0,16 ml/min a través de una conexión en T, y la mezcla se pasó a través de un reactor tubular de 15 m x 0,5 mm d.i. sumergido en un baño de agua a 37°C. El producto coloreado producido en presencia de colesterol se controló en el caudal a 505 nm y el voltaje analógico del controlador se convirtió en una señal digital para recogida y análisis. La variación en el voltaje correspondiente a la variación en la concentración de colesterol se representó gráficamente frente al tiempo, y se calculó el área bajo la curva correspondiente a la elución de lipoproteína de densidad muy baja (VLDL), lipoproteína de densidad baja (LDL), y lipoproteína de densidad alta (HDL) mediante el software Perkin Elmer Turbochrome.

Los niveles de triglicérido en suero en los ratones dosificados con un compuesto de la invención se compararon con los de los ratones dosificados con vehículo para identificar los compuestos que podrían ser particularmente útiles para disminuir los triglicéridos. Por lo general, el triglicérido disminuyó más o igual al 30% (treinta por ciento) en comparación con el control tras una dosis de 30 mg/kg lo que sugiere que el compuesto puede ser especialmente útil para disminuir los niveles de triglicérido.

El incremento porcentual de los niveles de HDLc en suero en los ratones que recibieron un compuesto de la invención se comparó con el de los ratones dosificados con vehículo para identificar los compuestos que podrían ser particularmente útiles para elevar los niveles de HDL. Por lo general, un incremento de más o igual al 25% (veinticinco por ciento) de aumento en el nivel de HDLc tras una dosis de 30 mg/kg sugiere que el compuesto puede ser especialmente útil para elevar los niveles de HDLc.

Puede ser particularmente deseable seleccionar compuestos de esta invención para al mismo tiempo disminuir los niveles de triglicérido y elevar los niveles de HDLc. Sin embargo, también pueden ser deseables los compuestos que bien disminuyan los niveles de triglicérido bien eleven los niveles de HDLc.

### Evaluación de los niveles de glucosa en ratones db/db

Se estudiaron los efectos, sobre la glucosa en plasma, de administrar diferentes niveles de dosificación de cinco diferentes compuestos de la presente invención y el agonista del PPAR gamma rosiglitazona o el agonista del PPAR alfa fenofibrato, y el control, a ratones macho db/db.

Ratones (db/db) diabéticos macho de cinco semanas de edad [por ejemplo, C57BLks/j-m +/- Lepr(db), Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME] o compañeros de camada negros se alojaron a razón de 6 por jaula, con alimento y agua disponibles todo el tiempo. Tras un periodo de aclimatación de dos semanas, los animales se identificaron individualmente con crotalos en la orejas, se pesaron y se les extrajo sangre mediante la vena de la cola para la determinación de los niveles iniciales de glucosa. Se recogió la sangre (100 µl) de los animales sin ayunar envolviendo cada animal en una toalla, cortando la punta de la cola con un escalpelo, y dejando caer la sangre desde la cola a un tubo capilar heparinizado. La muestra se descargó en un microtainer heparinizado con separador de gel y retenido en hielo. Se obtuvo el plasma por centrifugación a 4°C, y se midió inmediatamente la glucosa. El resto del plasma se congeló hasta la finalización del experimento, una vez ensayados glucosa y triglicéridos en todas las muestras. Los animales se agruparon según los niveles iniciales de glucosa y pesos corporales. A partir de la mañana siguiente, se dosificó diariamente a los ratones durante 7 días mediante una sonda oral. Los tratamientos son compuestos de ensayo (30 mg/kg), un agente de control positivo (30 mg/kg) o vehículo [carboximetilcelulosa al 1% (p/v)/Tween 80 al 0,25% (p/v); 0,3 ml/ratón]. El día 7, los ratones se pesaron y se les extrajo sangre (vena de la cola) 3 horas tras la dosificación. Veinticuatro horas después de la 7<sup>a</sup> dosis, (es decir, el día 8) se volvió a extraer sangre de los animales (vena de la cola). Las muestras extraídas de los animales conscientes los días 0, 7 y 8 se ensayaron respecto de la glucosa. Tras la extracción a las 24 horas, los animales se pesaron y dosificaron una última vez. Tres horas después de la dosificación del día 8, los animales se anestesiaron por inhalación con isoflurano y se obtuvo sangre por punción cardíaca (0,5-0,7 ml). La sangre completa se transfirió a tubos de separación de suero, se enfriaron sobre hielo, y se dejaron coagular. Se obtuvo el suero tras centrifugación a 4°C, y se congeló hasta el análisis para determinar los niveles de compuesto. Tras sacrificio por dislocación cervical, se retiraron y pesaron el hígado, corazón y grasa epididimial.

## ES 2 290 439 T3

La glucosa se midió colorimétricamente usando reactivos comerciales. De acuerdo con los fabricantes, los procedimientos se modificaron a partir de los trabajos publicados (McGowan M. W., Artiss, J.D., Strandbergh, D.R. el Zak, B. Clin Chem 20:470-5, (1974) y Keston, A. Specific colorimetric enzymatic analytical reagents for glucose. Abstract of papers 129th Meeting ACS, 31C (1956).); y dependiendo de la liberación de un mol de peróxido de hidrógeno por cada 5 mol de analito, acoplado con una reacción de color descrita por primera vez por Trinder (Trinder, P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. Ann Clin Biochem, 6:24 (1969)). La absorbancia del tinte producida está linealmente relacionada con el analito en la muestra. Los ensayos se modificaron de forma adicional en nuestro laboratorio para uso en formato de placa de 96 pocillos. Los patrones comercialmente disponibles de glucosa, plasma comercialmente disponible para control de calidad y las muestras (2 ó 5  $\mu$ l/pocillo) 10 se midieron por duplicado usando 200  $\mu$ l de reactivo. Una alícuota adicional de la muestra, pipeteada en un tercer pocillo, y diluida con 200  $\mu$ l de agua proporcionó un blanco para cada muestra. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 18 minutos para la glucosa en un agitador de placas (DPC Micormix 5) y se leyó la absorbancia a 500 nm en un lector de placas. Se compararon las absorbancias de la muestra con una curva patrón (100-800 para 15 glucosa). Los valores para la muestra de control de calidad estuvieron siempre comprendidos en el intervalo esperado, y el coeficiente de variación entre las muestras fue inferior al 10%. Todas las muestras procedentes de un experimento se ensayaron a la vez para minimizar la variabilidad interensayo.

Los resultados del estudio sugieren compuestos de la presente invención que disminuyen de forma significativa los niveles de glucosa en plasma en ratones db/db mientras dan como resultado ganancias en el peso corporal que por lo 20 general son inferiores a las que se observan con la rosiglitazona.

### Evaluación de los efectos de los Compuestos de la presente invención sobre el colesterol y peso corporal, masa de grasa, y los niveles de glucosa e insulina en ratones A<sup>y</sup>

#### 25 Hembras de ratón A<sup>y</sup>

Ratones A<sup>y</sup> hembra se alojaron en jaulas individuales mantenidas en condiciones normalizadas (22°C, ciclo luz:oscuridad de 12 h), y se les proporcionó acceso libre a agua y comida durante toda la duración del estudio. A las veinte semanas de edad, las ratonas se asignaron aleatoriamente a grupos de tratamiento y de control con vehículo, en 30 función del peso corporal y nivel de grasa corporal evaluado por escáner DEXA (N = 6). Las ratonas se dosificaron mediante sonda oral bien con vehículo o con un compuesto de esta invención (50 mg/kg) una hora después del inicio del ciclo de luz (por ejemplo, aproximadamente 7 A.M.) durante 18 días. Se midieron los pesos corporales diariamente a lo largo del estudio. En el día 14, las ratonas se mantuvieron en cámaras metabólicas individuales para evaluación 35 por calorimetría indirecta del gasto energético y utilización de combustible. En el día 18, las ratonas se sometieron de nuevo a escáner DEXA para medida de la composición corporal después del tratamiento.

Se evaluaron los resultados de la dosificación p.o. del compuesto durante 18 días sobre el peso corporal, masa de grasa y masa magra, y sugieren aquellos compuestos de esta invención que pueden ser especialmente útiles para mantener un peso deseable y/o promover un índice deseado de masa magra a grasa.

40 Las medidas de calorimetría indirecta revelaron una reducción significativa en el cociente respiratorio (RQ) de los animales tratados durante el ciclo de oscuridad [0,864 ± 0,013 (Control) frente a 0,803 ± 0,007 (tratados); p<0,001]. Esta reducción en RQ es indicativa de un incremento en la utilización de grasa durante el ciclo de actividad de los animales (diurno). Adicionalmente, los animales tratados mostraron índices significativamente más elevados de gasto 45 energético que los animales de control (17,40 ± 0,49 vs. 13,62 ± 0,26 kcal/kg/h, respectivamente).

#### Machos de ratón KK/A<sup>y</sup>

Ratones KK/A<sup>y</sup> macho se alojaron en jaulas individuales mantenidas en condiciones normalizadas (22°C, ciclo 50 luz:oscuridad de 12 h), y se les proporcionó acceso libre a agua y comida durante toda la duración del estudio. A las veintidós semanas de edad, los ratones se asignaron aleatoriamente a grupos de tratamiento y de control con vehículo, en función de los niveles de glucosa en plasma. Los ratones se dosificaron mediante sonda oral bien con vehículo o con un compuesto de esta invención (30 mg/kg) una hora después del inicio del ciclo de luz (7 A.M.) durante 14 días. En el día 14, se midieron los niveles de glucosa, triglicéridos e insulina en plasma.

55 Se evaluaron los resultados de la dosificación p.o. del compuesto durante 14 días sobre niveles de glucosa, triglicéridos e insulina en plasma, para identificar los compuestos de esta invención que pueden ser especialmente deseados.

#### 60 Procedimiento para dilucidar el efecto de disminución del colesterol LDL, del colesterol total y de triglicérido

Hámsteres Syrian macho (Harlan Sprague Dawley) que pesaban 80-120 g se colocaron con una dieta rica en colesterol y grasa elevada durante dos a tres semanas antes del uso. Se les proporcionó acceso libre a agua y comida durante toda la duración del estudio. En estas condiciones, los hámsteres se volvieron hipercolesterolémicos, mostrando niveles de colesterol en plasma entre 180-280 mg/dl (los hámsteres que se alimentaron con pienso normal mostraron 65 un nivel de colesterol total en plasma entre 100-150 mg/dl). Los hámsteres con el colesterol en plasma elevado (180 mg/dl y más) se aleatorizaron en grupos de tratamiento en función de su nivel de colesterol total usando el programa GroupOptimizeV211.xls

# ES 2 290 439 T3

Se disolvió un compuesto de esta invención en vehículo acuoso (que contenía CMC con Tween 80) de forma que cada hámster recibió una vez al día aprox. 1 ml de solución mediante sonda a dosis de 3 y 30 mg/kg de peso corporal. Se administró fenofibrato (Sigma Chemical, en forma de suspensión en el mismo vehículo) como alfa-agonista de control conocido a una dosis de 200 mg/kg, y el blanco control fue vehículo únicamente. La administración se realizó 5 diariamente a primera hora de la mañana durante 14 días.

## *Cuantificación de los lípidos del plasma*

En el último día del ensayo, se extrajo sangre a los hámsters (400 µl) procedente del seno suborbital bajo anestesia 10 con isoflurano 2 h después de la dosificación. Se recogieron las muestras de sangre en tubos de microfuga heparinizados enfriados en un baño de hielo. Las muestras de plasma se separaron de las células sanguíneas por centrifugación breve.

El colesterol total y los triglicéridos se determinaron mediante ensayos enzimáticos llevados a cabo automáticamente 15 en un equipo Monarch (Instrumentation Laboratory) siguiendo las instrucciones del fabricante. Se resolvieron las lipoproteínas del plasma (VLDL, LDL y HDL) inyectando 25 µl de las muestras de plasma combinadas en un sistema FPLC eluído con solución salina tamponada con fosfato a 0,5 ml/min mediante una columna Superose 6 HR 10/30 (Pharmacia) mantenida a temperatura ambiente. Se llevó a cabo la detección y caracterización de los lípidos en 20 plasma aislados mediante incubación postcolumna del efluente con un reactivo Cholesterol/HP (por ejemplo, Roche Lab System; en infusión a 0,12 ml/min) en un reactor de pistón mantenido a 37°C. La intensidad del color formada es proporcional a la concentración de colesterol, y se mide fotométricamente a 505 nm.

El efecto de la administración de un compuesto de esta invención durante 14 días se estudió respecto de la reducción porcentual en el nivel de LDL con referencia al grupo de vehículo. La eficacia de disminución de LDL para algunos 25 compuestos de esta invención es marcadamente más potente que para el fenofibrato. Los compuestos de esta invención que disminuyeron el LDL más o igual a un 30% (treinta por ciento) en comparación con el vehículo pueden ser especialmente deseados.

Se estudiaron también los efectos de disminución del colesterol total y triglicéridos de un compuesto de esta 30 invención. Los datos de reducción en los niveles de colesterol total y del triglicérido tras el tratamiento con un compuesto de esta invención durante 14 días se comparan con los del vehículo para sugerir los compuestos que pueden ser especialmente deseados.

## *Procedimiento para dilucidar el efecto de disminución del fibrinógeno de los moduladores del PPAR •*

### *Modelo de rata Zucker gorda*

La fase de vida del estudio sobre el efecto de disminución del fibrinógeno de los compuestos de esta invención es parte de los procedimientos de fase de vida para los estudios antidiabéticos de dichos compuestos. En el último día 40 (14º) del periodo de tratamiento, con los animales bajo anestesia quirúrgica, se recogieron ~ 3 ml de sangre mediante punción cardíaca, en una jeringuilla que contenía tampón citrato. La muestra de sangre se refrigeró y se centrifugó a 4°C para aislar el plasma que se almacenó a -70°C antes del ensayo del fibrinógeno.

## *Cuantificación del fibrinógeno en plasma de rata*

45 Se cuantificaron los niveles de fibrinógeno en plasma de rata usando un sistema comercial de ensayo constituido por un instrumento de coagulación siguiendo las instrucciones del fabricante. En esencia, 100 µl de plasma se muestraron de cada muestra, y se preparó una dilución en tampón 1/20. El plasma diluido se incubó a 37°C durante 240 segundos. Se añadieron a continuación cincuenta microlitros de solución de trombina como reactivo de coagulación 50 (proporcionado por el fabricante del instrumento a una concentración estándar). El instrumento controla el tiempo de coagulación, una función de la concentración de fibrinógeno cuantificada con referencia a muestras patrón.

## *Resultados*

55 Los compuestos de esta invención son capaces de disminuir los niveles de fibrinógeno *in vivo*. Los compuestos que disminuyen el nivel de fibrinógeno más que el vehículo pueden ser especialmente deseados.

También se produjeron efectos de disminución de colesterol y triglicéridos mediante los compuestos de esta invención en las ratas Zucker.

## *Procedimiento para dilucidar los efectos de los compuestos de esta invención anti ganancia de peso corporal y anti-apetito*

### *Estudio de catorce días en modelos de ratas Zucker gordas<sup>1</sup> o ratas ZDF<sup>2</sup>*

65 Ratas Zucker macho gordas no diabéticas (Charles River Laboratories, Wilmington, MA) o ratas ZDF macho (Genetic Models, Inc, Indianapolis, IN) de edad y peso comparables se aclimataron durante una semana antes del tratamiento. Se proporcionó a las ratas pienso normal y agua a voluntad durante el curso del experimento.

## ES 2 290 439 T3

Los compuestos de ensayo se disolvieron en vehículo acuoso de forma que cada rata recibió una vez al día aprox. 1 ml de solución mediante sonda a dosis de 0,1, 0,3, 1 y 3 mg/kg de peso corporal. Se administró fenofibrato (Sigma Chemical, en forma de suspensión en el mismo vehículo) como alfa-agonista conocido a una dosis de 300 mg/kg, así como vehículo como controles. La administración se realizó diariamente a primera hora de la mañana durante 14 días.

5 Durante el curso del experimento se controlaron el peso corporal y el consumo de alimento.

Usando este ensayo, los compuestos de esta invención pueden ocasionar una reducción significativa en el peso.

### *Equivalentes*

10

Aunque esta invención se ha mostrado y descrito de manera particular con referencia a las formas de realización preferidas de la misma, se entenderá por aquellas personas expertas en la técnica que se pueden realizar diferentes cambios en la forma y detalles de las mismas sin separarse del alcance de la invención definida en las reivindicaciones adjuntas.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

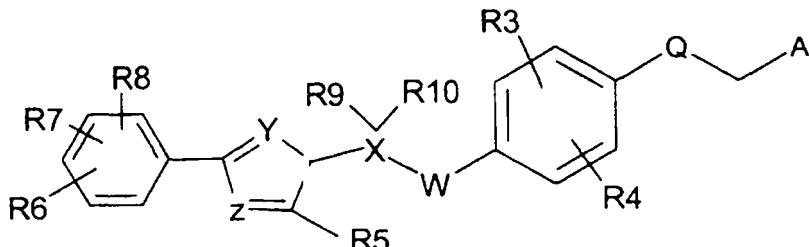
60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I

5



15

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

(a) R3 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R4 es metilo;

20

(b) R5 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido, ariloxialquilo (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido, ariltioalquilo (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido, arilalquilo (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) no sustituido, ariloxialquilo (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) no sustituido y ariltioalquilo (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) no sustituido;

25

(c) R6 se selecciona entre el grupo constituido por trihalometilo, -C(O) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)N alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquil-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-CO<sub>2</sub>H, cicloalquiloxi (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>), heterocíclico (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)

(d) R7 y R8 se seleccionan cada uno de manera independiente entre el grupo constituido por hidrógeno, CF<sub>3</sub>, y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

30

(e) R9 se selecciona entre el grupo constituido por alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, arilalquilo C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> no sustituido, arilalquilo C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub> sustituido, ariltioalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido, ariltioalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> no sustituido, ariloxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido, ariloxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> no sustituido y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

35

(f) R10 es hidrógeno;

(g) Q se selecciona entre el grupo constituido por O y C;

(h) W se selecciona entre el grupo constituido por O, S, y SO<sub>2</sub>;

40

(i) X se selecciona entre el grupo constituido por CH, CH<sub>2</sub>CH, y CHCH<sub>2</sub>;

(j) Y y Z se seleccionan cada uno de manera independiente entre el grupo constituido por O, N y S, en el que al menos uno de Y y Z se selecciona entre el grupo constituido por O y S;

45

(a) A es un grupo funcional seleccionado entre el grupo constituido por carboxilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> nitrilo, carboxamida, y (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> COOR19;

(b) n es 0, 1, 2 ó 3; y

50

(c) R19 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido de manera opcional y arilmethyl sustituido de manera opcional.

Y con la condición adicional de que cuando Q es O y R5 es metilo, entonces R9 es benceno.

55

2. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1 en el que W es O.

3. Un compuesto como se reivindica en la Reivindicación 1 en el que W es S.

60

4. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2 ó 3 en el que Q es O.

5. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2 ó 3 en el que Q es C.

6. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 en el que R3 es metilo.

65

7. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6 en el que X es C.

8. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6 en el que X es CH<sub>2</sub>C.

ES 2 290 439 T3

# ES 2 290 439 T3

rometil-fenil)-oxazol-5-il]-etilsulfanil]-2-metilfenoxi)-acético, ácido (4-[1S-[4-ethyl-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etilsulfanil]-2-metil-fenoxy)-acético, ácido 3-(2-metil-4-[1S-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-2-fenil-etoxi]-fenil)-propiónico, ácido 3-(2-metil-4-[1R-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-2-fenil-etoxi]-fenil)-propiónico, ácido 3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]- etoxi]-fenil)-propiónico, ácido 3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-propoxi]-fenoxy)-acético, ácido 3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-propoxi]-fenil)-propiónico, ácido 3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-but-3-eniloxi]-fenil)-propiónico, ácido 3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-pentiloxi]-fenil)-propiónico, ácido 3-(4-[1-[4-terc-butyl-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico ácido 3-(4-[1-[4-isopropyl-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metilfenil)-propiónico, ácido 3-(4-[2-[4-isopropyl-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-propoxi]-2-metil-fenil)-propiónico, ácido (R)-3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-fenil)-propiónico, ácido 3-(2-metil-4-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-butoxi]-fenil)-propiónico, ácido 3-(4-[1-[2-(3-ciclopentiloxi-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico, ácido 3-(4-[1-[4-isopropil-2-(4-ciclopentiloxi-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico, ácido 3-(4-[1-[4-isopropil-2-(3-ciclopentiloxi-fenil)-4-isopropil-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico, ácido 3-(4-[1-[4-isopropil-2-(3-piperidin-1-il-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico, ácido 3-(4-[1-[4-isopropil-2-(3-piperidin-1-il-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico, y ácido 3-(4-[1-[2-(4-hexilcarbamoylfenil)-4-isopropil-oxazol-5-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico.

20 21. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1-20 en el que el compuesto tiene la conformación S.

22. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1-20 en el que el compuesto tiene la conformación R.

25 23. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 22.

30 24. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 22 para su uso como agente farmacéutico.

25 25. El uso de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 22 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus en un mamífero.

35 26. El uso de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 22 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome X en un mamífero.

40 27. El uso de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 22 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la atherosclerosis en un mamífero.

45

50

55

60

65