



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 291 688**

51 Int. Cl.:
C07D 263/32 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03762516 .7**
86 Fecha de presentación : **26.06.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1519925**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **06.04.2005**

54 Título: **Derivados de oxazol y su empleo como sensibilizadores a la insulina.**

30 Prioridad: **03.07.2002 EP 02014828**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2008

73 Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4002 Basel, CH

72 Inventor/es: **Brodbeck, Bernd;**
Hilpert, Hans y
Humm, Roland

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

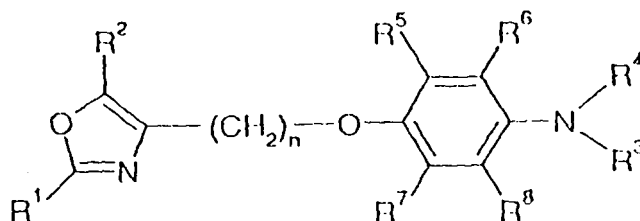
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de oxazol y su empleo como sensibilizadores a la insulina.

La presente invención se refiere a derivados de oxazol novedosos útiles como sensibilizadores a la insulina, particularmente a activadores de PPAR.

La invención se refiere especialmente a compuestos de la fórmula I



(I)

y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la cual

R¹ es arilo

R² es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R³ es hidrógeno, alquilo, aralquilo, arilo, alquil-carbonilo, arilcarbonilo, alquil-S(O)₂- o aril-S(O)₂-;

R⁴ es aralquilo;

R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo o cicloalquilo; y

n es 1, 2, 3, 4 ó 5.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables son novedosos y tienen propiedades farmacológicas valiosas. Los mismos son sensibilizadores a la insulina, particularmente activadores de PPAR.

Los receptores activados de proliferador de peroxisoma (PPAR's) son miembros de la superfamilia de los receptores hormonales nucleares, que son factores de transcripción activados por ligando que regulan la expresión de genes. Varios subtipos de los mismos han sido identificados y clonados. Estos incluyen PPAR α , PPAR β (también conocidos como PPAR δ), y PPAR γ . Existen al menos dos formas isoformas principales de PPAR γ . Mientras que el PPAR γ 1 es expresado de modo ubicuo en la mayoría de los tejidos, la isoforma más larga PPAR γ 2 se encuentra casi exclusivamente en adipositos. En contraste, PPAR α es expresado predominantemente en el hígado, riñón y corazón. Los PPAR's modulan una variedad de respuestas corporales incluyendo homeostasis de lípidos y glucosa, diferenciación celular, respuestas inflamatorias y episodios cardiovasculares.

La diabetes es una enfermedad en la cual está afectada la capacidad del paciente para controlar los niveles de glucosa en sangre, debido a que él ha perdido parcialmente la aptitud de responder apropiadamente a la acción de la insulina. En la diabetes tipo II (T2D), a la que se hace referencia a menudo como diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM), que es padecida por el 80-90 de todos los pacientes diabéticos en países desarrollados, las islas de Langerhans en el páncreas aún producen insulina. Sin embargo, los órganos a los que está dirigida, principalmente músculo, hígado y tejido adiposo, exhiben una profunda resistencia a la estimulación de insulina, y el cuerpo compensa esto produciendo niveles incompatiblemente elevados desde el punto de vista fisiológico de insulina. En una etapa posterior de la enfermedad, sin embargo, la secreción de insulina decrece debido al agotamiento del páncreas. Además de eso la T2D es un síndrome de enfermedad metabólica cardiovascular. Entre los morbos concomitantes asociados con la T2D se encuentran, por ejemplo, la resistencia a la insulina, la dislipidemia, la hipertensión, la disfunción endotelial y la aterosclerosis inflamatoria.

El tratamiento de primera línea habitual en el caso de la diabetes implica generalmente dieta baja en grasas y glucosa y ejercicio. Sin embargo, el acatamiento puede ser moderado y a medida que la enfermedad progresa se hace necesario el tratamiento con fármacos hipoglucemiantes, por ejemplo, sulfonilureas o metformin. Una nueva clase promisorio de fármacos se ha introducido recientemente que resensibilizan al paciente respecto de su propia insulina (sensibilizadores a la insulina), volviendo a llevar con ello los niveles de glucosa y triglicéridos en sangre a valores normales, eliminando de este modo, o al menos reduciendo, el requerimiento de insulina exógena. La pioglitazona (Actos[®]) y la rosiglitazona (Avandia[®]) pertenecen a la clase de las tiazolidindionas (TZD) agonistas de PPAR γ y fue-

ron los primeros representantes que fueron aprobados para NIDDM en diversos países. Estos compuestos, sin embargo, adolecen de efectos colaterales que incluyen toxicidad hepática rara pero severa (como se ha visto con la troglitazona), e incrementan el peso corporal en humanos. Por consiguiente, son requeridos con urgencia nuevos fármacos mejores y más eficaces para el tratamiento de NIDDM. Estudios recientes proporcionan evidencia que un coagonismo sobre PPAR α y PPAR γ daría como resultado compuestos con potencial terapéutico intensificado, es decir, con un efecto de perfil de lípidos mejorado además de la normalización de los niveles de glucosa e insulina (Keller y Wahli: Trends Endocrin. Metab., 1993, 4:291-296; Macdonald y Lane: Current Biology, vol. 5, páginas 618-621 (1995)).

La WO 01/00603 describe derivados de tiazol y oxazol útiles como activadores del PPAR delta.

Los compuestos novedosos de la presente invención exceden a los compuestos conocidos en la especialidad, en la medida en que ellos se unen a y activan tanto el PPAR α como el PPAR γ , simultáneamente y de forma muy eficiente. Por consiguiente, estos compuestos combinan el efecto anti-glucémico de la activación del PPAR γ con el efecto anti-dislipidémico de la activación del PPAR α . Consecuentemente la glucosa e insulina en plasma son reducidas (= sensibilización a la insulina), los triglicéridos disminuidos, siendo incrementado el colesterol HDL (= perfil de lípidos mejorado). Además, tales compuestos pueden también reducir el colesterol LDL, disminuir la presión sanguínea y contrarrestar la aterosclerosis inflamatoria. Debido a que múltiples facetas del síndrome de enfermedad de T2D son dirigidas por coagonistas de PPAR α y γ , se espera que los mismos tengan un potencial terapéutico incrementado en comparación con los compuestos ya conocidos en la especialidad.

En concordancia, los compuestos de la fórmula I pueden ser empleados en la profilaxis y/o tratamiento de diabetes, particularmente de diabetes mellitus no insulino dependiente, presión sanguínea elevada, niveles aumentados de lípidos y de colesterol, trastornos ateroscleróticos o síndrome metabólico.

Objetivos de la presente invención son los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables anteriormente mencionados en sí mismos y su empleo como sustancias terapéuticamente activas, un procedimiento para la preparación de dichos compuestos, intermediarios, composiciones farmacéuticas, medicamentos que comprenden dichos compuestos, sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, el uso de dichos compuestos, ésteres y sales para la profilaxis y/o terapia de enfermedades, especialmente en el tratamiento y/o profilaxis de diabetes, diabetes mellitus no insulino dependiente, presión sanguínea elevada niveles aumentados de lípidos y de colesterol, trastornos ateroscleróticos o síndrome metabólico y en especial para la profilaxis y/o terapia de diabetes mellitus no insulino dependiente, y el uso de dichos compuestos, sales y ésteres para la producción de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, especialmente en el tratamiento y/o profilaxis de diabetes, diabetes mellitus no insulino dependiente, presión sanguínea elevada, niveles aumentados de lípidos y de colesterol, trastornos ateroscleróticos o síndrome metabólico.

En la presente descripción el término “alquilo”, solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena recta o de cadena ramificada con de 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con de 1 a 6 átomos de carbono y de modo particularmente preferido un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo C₁-C₈ de cadena recta o ramificada son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo, los pentilos isoméricos, los hexilos isoméricos, los heptilos isoméricos y los octilos isoméricos, preferentemente metilo y etilo y del modo más preferido metilo.

El término “cicloalquilo”, sólo o en combinación, significa un anillo de cicloalquilo con de 3 a 8 átomos de carbono y preferentemente un anillo de cicloalquilo con de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo C₃-C₈ son ciclopropilo, metil-ciclopropilo, dimetil-diclopropilo, ciclobutilo, metil-ciclobutilo, ciclo-pentilo, metil-ciclo-pentilo, ciclohexilo, metil-ciclohexilo, dimetil-ciclo-hexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, preferentemente ciclo-pentilo.

El término “alcoxilo”, solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula alquil-O- en la cual el término “alquilo” tiene la significación anteriormente expuesta, tal como metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, iso-butoxilo, sec.-butoxilo y terc.-butoxilo, 2-hidroxietoxilo, 2-metoxietoxilo, preferentemente metoxilo y etoxilo y del modo más preferido metoxilo.

El término “ariloxilo”, sólo o en combinación, significa un grupo de la fórmula aril-O- en la cual el término “arilo” tiene la significación que se brinda más adelante, tal como feniloxilo.

El término “arilo”, sólo o en combinación, significa un grupo fenilo o naftilo, preferentemente un grupo fenilo que lleva opcionalmente uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de modo independiente de halógeno, trifluorometilo, amino, alquilo, alcoxilo, alquilcarbonilo, ciano, carbamoilo, alcoxicarbamoilo, metilen-dioxilo, carbóxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilamino-carbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxilo, nitro y similares, tales como fenilo, clorofenilo, trifluoro-metilfenilo, clorofluorofenilo, aminofenilo, metilcarbonil-fenilo, metoxifenilo, metilendioxifenilo, 1-naftilo y 2-naftilo. Preferido es el fenilo, 3-clorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-aminofenilo, 4-metilcarbonilfenilo, 4-metoxifenilo y particularmente fenilo.

El término “aralquilo”, solo o en combinación, significa un grupo alquilo o cicloalquilo tal como se ha definido previamente en el cual uno o más, preferentemente un, átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo arilo como se ha definido previamente. Preferidos son bencilo, bencilo sustituido con hidroxilo, alcoxilo o halógeno, preferentemente flúor. Particularmente preferido es bencilo.

ES 2 291 688 T3

El término “amino”, solo o en combinación, significa un grupo amino primario, secundario o terciario, unido a través del átomo de nitrógeno, llevando el grupo amino secundario un sustituyente de alquilo o cicloalquilo y llevando el grupo amino terciario dos sustituyentes de alquilo o cicloalquilo similares o diferentes o formando los dos sustituyentes de nitrógeno conjuntamente un anillo, tal como, por ejemplo, -NH₂, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metil-etilamino, pirrolidin-1-ilo o piperidino, etc., preferentemente amino, dimetilamino y dietilamino y particularmente amino primario.

El término “halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo y preferentemente flúor, cloro o bromo.

El término “carbonilo”, solo o en combinación, significa el grupo -C(O)-.

El término “ciano”, solo o en combinación, significa el grupo -CN-.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” hace referencia a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de las bases libres o de los ácidos libres, que no son indeseables biológicamente o por alguna otra razón. Las sales se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, preferentemente ácido clorhídrico y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además estas sales pueden ser preparadas a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero sin limitarse a las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero sin limitarse a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de existencia natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietil-amina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliamina y similares. El compuesto de la fórmula I puede también estar presente en la forma de zwitteriones. Sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula I particularmente preferidas son las sales de clorhidrato.

Los compuestos de la fórmula I pueden también estar solvatados, es decir, hidratados. La solvatación puede realizarse en el curso del proceso de fabricación o puede tener lugar, por ejemplo, como una consecuencia de propiedades higroscópicas de un compuesto de la fórmula I inicialmente anhidro (hidratación). El término sales farmacéuticamente aceptables incluyen también solvatos fisiológicamente aceptables.

“Esteres farmacéuticamente aceptables” significa que los compuestos de la fórmula general (I) pueden ser derivatizados en los grupos funcionales para proporcionar derivados que sean capaces de volver a convertirse en los compuestos de origen *in vivo*. Ejemplos de tales compuestos incluyen derivados estéricos fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres de metoximetilo, ésteres de metiltiommetilo y ésteres de pivaloiloximetilo. Adicionalmente, cualesquiera equivalentes fisiológicamente aceptables de los compuestos de la fórmula general I, similares a los ésteres metabólicamente lábiles, que sean capaces de producir los compuestos de origen de la fórmula (I) *in vivo*, se encuentran comprendidos dentro de los alcances de esta invención.

El término “inhibidor de lipasa” hace referencia a compuestos que son capaces de inhibir la acción de lipasas, por ejemplo, lipasas gástricas o pancreáticas. Por ejemplo el orlistat y el lipstatin, como se describen en la patente estadounidense nº 4.598.089, son potentes inhibidores de lipasas. El lipstatin es un producto natural de origen microbiano, y el orlistat es el resultado de una hidrogenación del lipstatin. Otros inhibidores de lipasas incluyen una clase de compuestos a los que se hace referencia comúnmente como panclicinas. Las panclicinas son análogos del orlistat (Mutoh y otro(s), 1994). El término “inhibidor de lipasa” se refiere también a inhibidores de lipasa unidos a polímero descritos por ejemplo en la solicitud de patente internacional WO 99/34786 (Geltex Pharmaceuticals Inc.). Estos polímeros se caracterizan porque han sido sustituidos con uno o más grupos que inhiben lipasas. El término “inhibidor de lipasa” comprende también sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. El término “inhibidor de lipasa” se refiere preferentemente al orlistat.

El orlistat es un compuesto conocido útil para el control o prevención de obesidad e hiperlipidemia. Ver la patente estadounidense nº 4.598.089, concedida el 1º de julio de 1986, que también da a conocer procesos para la preparación del orlistat y la patente estadounidense nº 6.004.996 que da a conocer composiciones farmacéuticas apropiadas. Otras composiciones farmacéuticas adecuadas se describen por ejemplo en las solicitudes de patente internacional WO 00/09122 y WO 00/09123. Procesos adicionales para la preparación del orlistat se dan a conocer en las publicaciones de patente europea nº 185.359; 189.577; 443.449 y 524.495.

El orlistat es administrado preferentemente de forma oral desde 60 a 720 mg por día en dosis divididas en dos a tres veces por día. Preferido es en este caso de 180 a 360 mg, siendo administrado del modo más preferido 360 mg por día de un inhibidor de lipasa a un sujeto, preferentemente en dosis divididas dos o, en especial, tres veces por día. El sujeto es preferentemente un humano obeso o con sobrepeso, es decir, un humano con un índice de masa corporal de 25 o mayor. Generalmente, se prefiere que el inhibidor de lipasa sea administrado dentro de aproximadamente una o dos horas de la ingestión de un alimento que contenga grasa. Normalmente, para la administración de un inhibidor de lipasa como se ha definido anteriormente se prefiere que el tratamiento sea proporcionado a un humano que tenga una importante historia familiar de obesidad y haya obtenido un índice de masa corporal de 25 o mayor.

ES 2 291 688 T3

El orlistat puede ser administrado a humanos en composiciones orales convencionales, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina blandas o duras, emulsiones o suspensiones.

Ejemplos de vehículos que se pueden utilizar para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras, son lactosa, otros azúcares y alcoholes de azúcar como sorbitol, manitol, maltodextrina u otros rellenos; agentes tensioactivos tales como lauril sulfato de sodio, Brij 96 o Tween 80, desintegrantes como glicolato de almidón sódico, almidón de maíz o derivados del mismo; polímeros como povidona, crospovidona; talco, ácido esteárico o sus sales y similares. Vehículos adecuados para cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-sólidos y líquidos y similares. Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener agentes preservadores, solubilizadores, agentes estabilizadores, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento y antioxidantes. Estas pueden contener también incluso otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las formulaciones pueden ser presentadas convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden ser preparadas por cualesquiera métodos conocidos en la especialidad farmacéutica. Preferentemente, el orlistat es administrado de acuerdo con la formulación mostrada en los Ejemplos y en la patente estadounidense nº 6.004.996, respectivamente.

Los compuestos de la fórmula I pueden contener diversos centros de asimetría y pueden estar presentes en la forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

Son preferidos los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en particular los compuestos de la fórmula I.

Son además preferidos los compuestos de la fórmula I, en la cual R¹ es fenilo.

Una realización preferida de la presente invención son compuestos de la fórmula I, en la cual R² es alquilo, preferentemente metilo.

También son preferidos compuestos de la fórmula I, en la cual R³ es alquilo, aralquilo, arilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquil-S(O)₂- o aril-S(O)₂-. Preferidos son además aquellos compuestos, en los cuales R³ es metilo, propilo, bencilo, metilcarbonilo, fenilcarbonilo, metil-S(O)₂-, fenil-S(O)₂-, fenilo o fenilo sustituido con uno o más, preferentemente uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, halógeno, trifluorometilo y alcóxido.

Otro aspecto preferido de la presente invención son compuestos de la fórmula I, en la cual R³ es alquilo o fenilo, estando el fenilo opcionalmente mono o disustituido con halógeno. Particularmente preferidos son aquellos compuestos de la fórmula I, en los cuales R³ es propilo, fenilo, fluorofenilo o difluorofenilo.

Otros compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos en la cual R⁴ es arilmetilo. Particularmente preferidos son los compuestos de la fórmula I, en la cual R⁴ es bencilo sustituido con carboxilo y opcionalmente sustituido adicionalmente con flúor, cloro, trifluorometilo y alcóxido.

También preferidos son compuestos de acuerdo con la fórmula I, en la cual R⁵ es hidrógeno.

Además preferidos son compuestos de acuerdo con la fórmula I, en la cual R⁶ es hidrógeno.

Otro aspecto preferido de la presente invención son compuestos de la fórmula I, en la cual R⁷ es hidrógeno.

También preferidos son compuestos de acuerdo con la fórmula I, en la cual R⁸ es hidrógeno.

Compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la fórmula I son aquellos en la cual R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno.

Otra realización preferida de la presente invención son los compuestos de la fórmula I, en la cual n es 1, 2 ó 3. Compuestos particularmente preferidos de la fórmula I son aquellos en donde n es 2.

Ejemplos de compuestos preferidos de la fórmula (I) son:

1. ácido 2-[(acetil-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico;
2. ácido 2-[(benzoil-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico;
3. ácido 2-[(metanosulfonil-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico;
4. ácido 2-[(bencenosulfonil-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico;
5. ácido 2-[(metil-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico;

ES 2 291 688 T3

6. ácido 2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-propil-amino)-metil]-benzoico;
7. ácido 2-[(bencil-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico;
8. ácido 2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-o-tolil-amino)-metil]-benzoico;
9. ácido 2-[(3-fluoro-fenil)-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico;
10. ácido 2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-m-tolil-amino)-metil]-benzoico;
11. ácido 2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-(3-trifluorometil-fenil)-amino)-metil]-benzoico;
12. ácido 2-[(4-fluoro-fenil)-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico;
13. ácido 2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-p-tolil-amino)-metil]-benzoico;
14. ácido 2-[(4-metoxi-fenil)-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico;
15. ácido 2-[(3,4-dimetil-fenil)-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico;
16. ácido 2-[(3,4-difluoro-fenil)-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico;
17. ácido 2-[(4-fluoro-3-metil-fenil)-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico;
18. ácido 3-fluoro-2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenil-amino)-metil]-benzoico;
19. ácido 3-cloro-2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenil-amino)-metil]-benzoico;
20. ácido 2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenil-amino)-metil]-3-trifluorometil-benzoico;
21. ácido 3-metoxi-2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenil-amino)-metil]-benzoico;
22. ácido 4-cloro-2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenil-amino)-metil]-benzoico;
23. ácido 4-metoxi-2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenil-amino)-metil]-benzoico;
24. ácido 5-fluoro-2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenil-amino)-metil]-benzoico;
25. ácido 2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenil-amino)-metil]-benzoico; y
26. ácido 2-metoxi-6-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenil-amino)-metil]-benzoico.

Ejemplos de compuestos particularmente preferidos de la fórmula (I) son

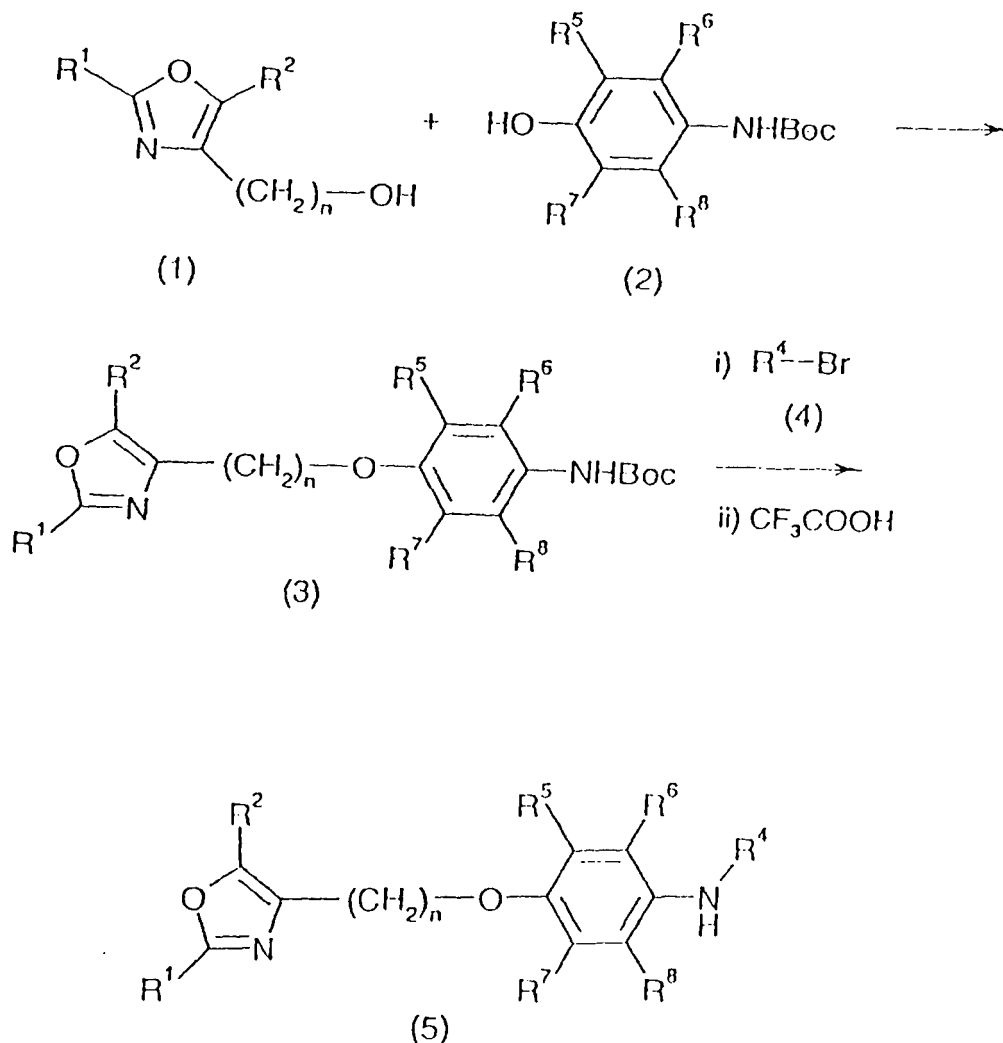
- ácido 2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenil-amino)-metil]-benzoico
ácido 2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-propil-amino)-metil]-benzoico;
ácido 2-[(3-fluoro-fenil)-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico;
ácido 2-[(3,4-difluoro-fenil)-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico;
ácido 3-fluoro-2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenil-amino)-metil]-benzoico; y
ácido 5-fluoro-2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenil-amino)-metil]-benzoico.

Procedimientos para la preparación de compuestos de la fórmula I son una finalidad de la presente invención.

Los sustituyentes e índices utilizados en la siguiente descripción de los procesos tienen la significación expuesta anteriormente a menos que se indique lo contrario.

Compuestos de la fórmula general I, en la que R^1 , R^2 , R^4 a R^8 y n son como se ha definido previamente y en la cual R^3 es hidrógeno, alquilo, aralquilo, arilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquil-S(O)₂- o aril-S(O)₂- pueden prepararse de acuerdo con los esquemas I y II:

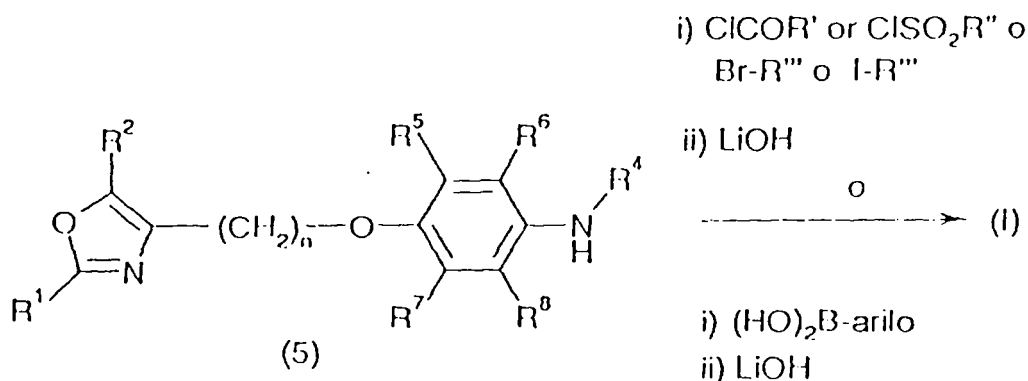
Esquema I



Boc significa terc.-butoxicarbonilo

El éter de oxazol (3) puede ser preparado mediante el acoplamiento del alcohol (1) y la anilina monoprottegida (2) bajo condiciones de Mitsunobu en THF (O. Mitsunobu, Synthesis, 1, 1981). La alquilación de (3) con (4) puede lograrse con KOH en DMSO seguida por desprotección del grupo Boc utilizando CF_3COOH para dar el compuesto (5).

Esquema II



R' es alquilo o arilo,

R'' es alquilo o arilo,

R''' es alquilo o aralquilo.

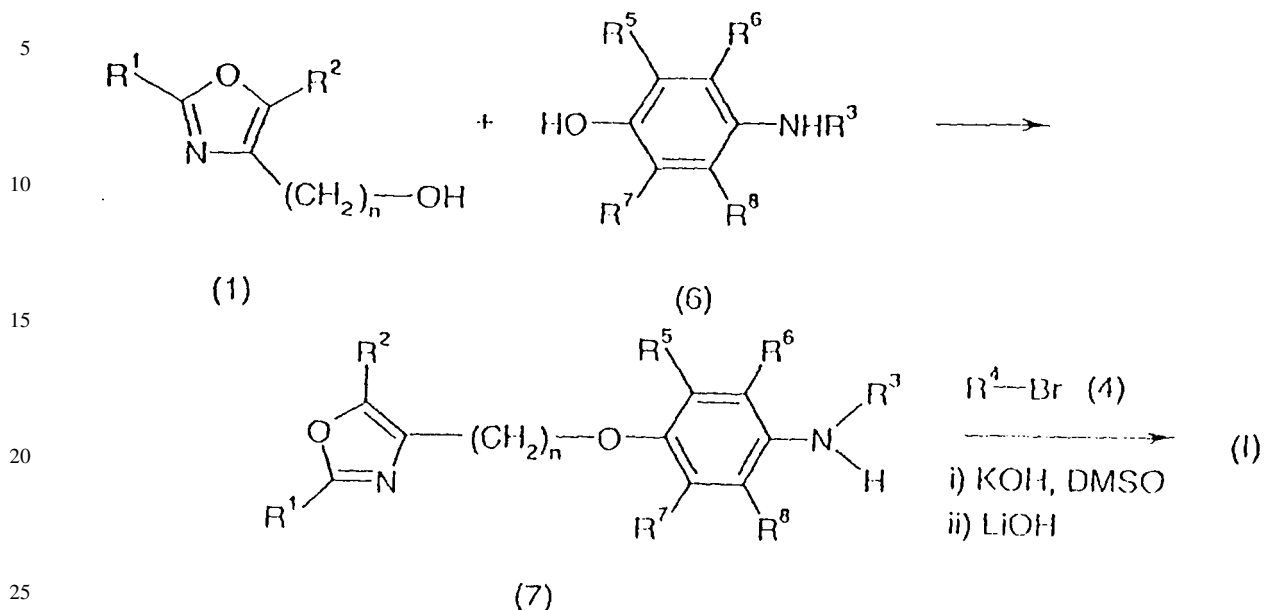
Las acilaciones y sulfonaciones de la amina (5) pueden ser llevadas a cabo con los cloruros correspondientes. Las alquilaciones de (5) requieren preferentemente los yoduros de alquilo o bromuro de bencilo correspondientes. Todas las reacciones pueden ser realizadas en presencia de una base, por ejemplo, NEt_3 en THF para dar el precursor (I) como los ésteres. En una segunda etapa los ésteres pueden ser hidrolizados con LiOH en una mezcla de solventes de THF, MeOH y agua, suministrando los compuestos deseados (I). Las arilaciones de la amina (5) pueden ser llevadas a cabo con los ácidos borónicos correspondientes de acuerdo con el método de Lam (P. Y. S. Lam, G. Vincent, C. G. Clark, S. Deudon, P. K. Jadhav, Tetrahedron Lett. 42, 3415, 2001) para dar el precursor de (I) como los ésteres que pueden ser hidrolizados como se ha descrito anteriormente.

En el caso de que esté presente un grupo carboxilo libre, por ejemplo, en el sustituyente R^4 este grupo carboxilo puede ser protegido mediante métodos conocidos en la especialidad, por ejemplo, como éster de etilo. Los radicales OH presentes pueden ser protegidos utilizando grupos protectores adecuados como, por ejemplo, éster etílico.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula general I, en la cual R^1 , R^2 , R^4 a R^8 y n son como se ha definido previamente y en la cual R^3 es hidrógeno, alquilo, aralquilo, arilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquil- $\text{S}(\text{O})_2$ - o aril- $\text{S}(\text{O})_2$ - pueden prepararse de acuerdo con el esquema III:

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema III

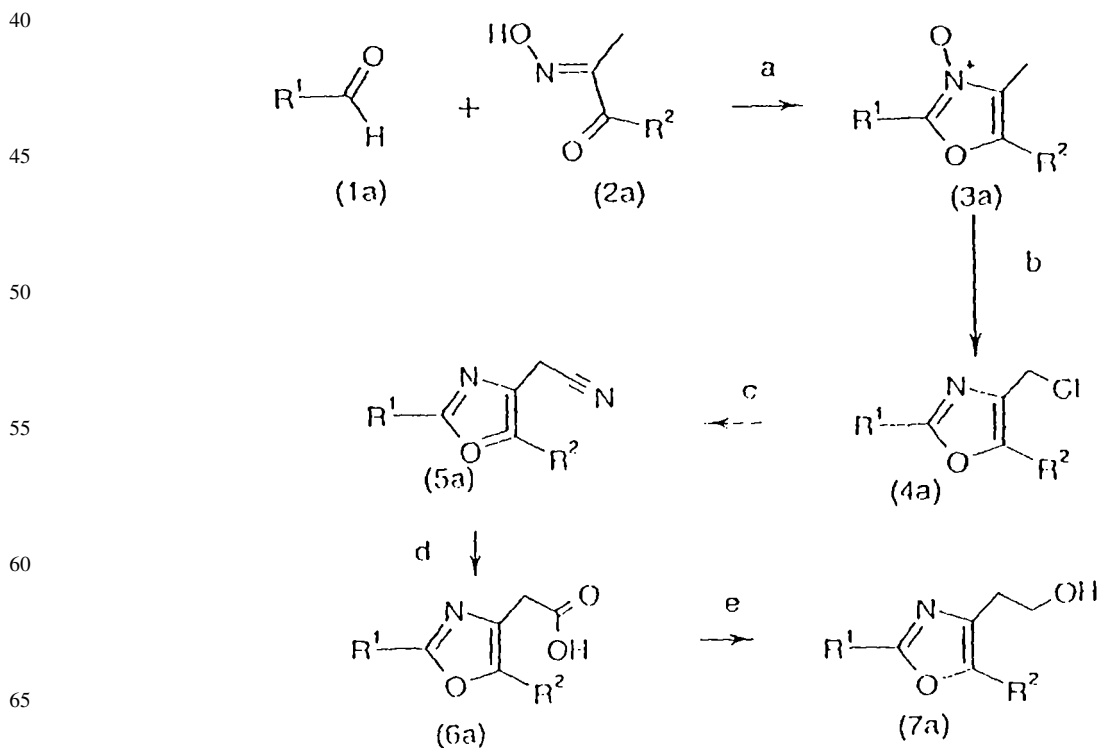


La preparación alternativa de (I) de acuerdo con el Esquema III que se usa preferentemente cuando R^3 es fijo y R^4 será variado sigue el mismo tipo de reacciones como se ha descrito en el Esquema I y II.

En el caso de que esté presente un grupo carboxilo libre, por ejemplo en el sustituyente R^4 este grupo carboxilo libre puede ser protegido mediante métodos conocidos en la especialidad, por ejemplo, como éster etílico.

Los compuestos de partida (1) pueden ser obtenidos, por ejemplo de acuerdo con el esquema IV o V:

Esquema IV

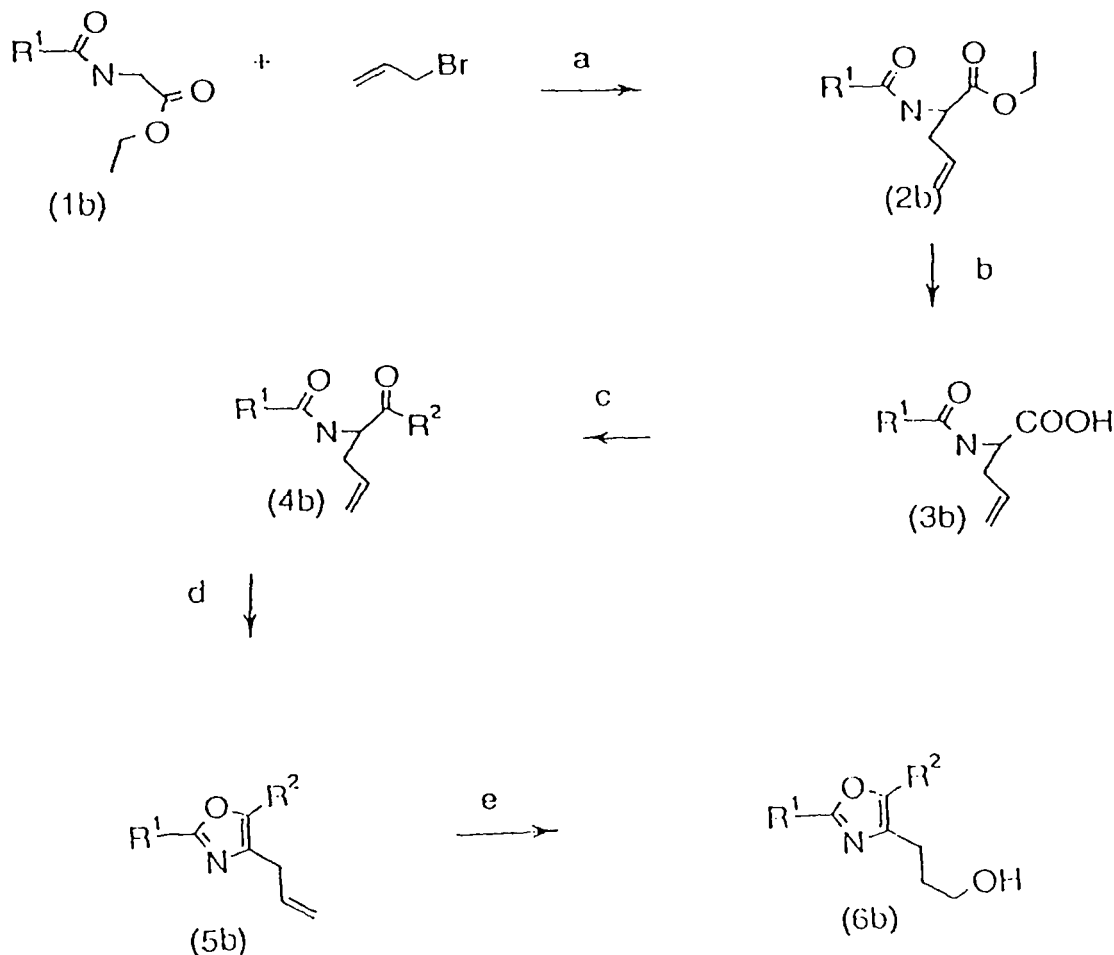


Los aldehídos (1a) son asequibles comercialmente o conocidos. Estos son condensados con dicetomonoximas (2a) de acuerdo con precedentes de la literatura (Goto, Y.; Yamazaki, M.; Hamana, M.; Chem. Pharm. Bull. (1971), 19, 2050) en presencia de un ácido fuerte, típicamente HCl en un solvente polar como AcOH para suministrar los N-óxidos de oxazol (3a) (etapa a). El tratamiento subsiguiente con POCl₃ en diclorometano bajo reflujo proporciona los cloruros primarios correspondientes (4a) (Goto, Y.; Yamazaki, M.; Hamana, M.; Chem. Pharm. Bull. (1971), 19, 2050, etapa b). Estos intermedios se pueden utilizar ya sea como tales, transformados de acuerdo con métodos bien establecidos en los correspondientes alcoholes o alcoholes activados como mesilatos o tosilatos o en los bromuros o yoduros, o bien finalmente ser transformados adicionalmente por medio de reacción de S_N2 con NaCN para dar, a través de los nitrilos 5 (etapa c), hidrólisis exhaustiva (etapa d) y reducción (etapa e), por ejemplo, con borano en tetrahydrofurano, los bloques constitutivos (7a).

Los 4-clorometil-2-aril o 2-heteroaril-oxazoles (4a) con R² igual a hidrógeno son preparados preferentemente a partir de las correspondientes aril- o heteroaril-carboxamidas y 1,3-dicloroacetona como se describe, por ejemplo, en Bioorg. Med. Chem. Lett. (2000), 10(17), 2041-2044.

Los compuestos de la fórmula (I), en la cual n es 1 pueden ser obtenidos haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula 4a con un compuesto de la fórmula 6 de manera análoga a las reacciones mostradas en el esquema III.

Esquema V



Los ésteres de N-acil-glicina (1b) son o bien conocidos o comercialmente asequibles, o pueden ser preparados mediante operaciones standard de N-acilación. Los ésteres mono-alilados (2b) pueden ser fácilmente obtenidos mediante doble desprotonización de (1b) con una base fuerte, no nucleófila como LiHMDS en un solvente aprótico como THF, típicamente a -78°C, seguida de tratamiento con bromuro de alilo para producir selectivamente los productos C-alquilados (2b) (etapa a). La hidrólisis standard genera ácidos intermedios (3b) (etapa b), que son luego transformados, siguiendo precedentes de la literatura bien establecidos (J. Med. Chem. (1996), 39, 3897), en compuestos (4b) (etapa c). El cierre del anillo para dar el oxazol utilizando ácido trifluoroacético y anhídrido trifluoroacético como reactivos genera intermediarios clave (5b) (etapa d) que finalmente son transformados por medio de hidrobioración para dar los alcoholes deseados (6b), por ejemplo, con 9-BBN en THF a lo que le sigue procesamiento oxidativo con H₂O₂ y NaOH (etapa e).

ES 2 291 688 T3

Los compuestos de partida de la fórmula (1), en la cual n es 4 pueden ser obtenidos de la siguiente manera:

- 1) mesilación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (6b).
- 2) Reacción de SN2 con NaCN a fin de obtener el nitrilo correspondiente,
- 3) hidrólisis del nitrilo,
- 4) reducción, por ejemplo, con borano.

Los compuestos de partida de la fórmula (1), en la cual n es 5 pueden ser obtenidos de la siguiente manera:

- 1) mesilación de un compuesto de acuerdo con la fórmula 1, en la cual n es 4;
- 2) reacción de SN2 con NaCN a fin de obtener el nitrilo correspondiente,
- 3) hidrólisis del nitrilo,
- 4) reducción, por ejemplo, con borano.

Los compuestos de partida (2) y (6) son conocidos o pueden ser sintetizados mediante métodos conocidos en la especialidad, por ejemplo, por nitración del fenol utilizando ácido sulfúrico y nítrico seguida de reducción del correspondiente nitrofenil utilizando hidrogenación catalítica o hierro en ácido clorhídrico. La protección con Boc de la amina primaria se puede lograr con anhídrido de Boc en piridina para dar (2), o alternativamente, la anilina desprotegida puede ser convertida en el compuesto (6) utilizando el procedimiento de arilación desarrollado con Lam (P. Y. S. Lam, G. Vincent, C. G. Clark, S. Deudon, P. K. Jadhav, Tetrahedron Lett. 42, 3415, 2001).

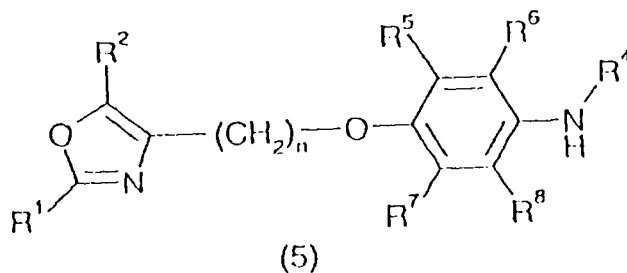
Los compuestos de acuerdo con la fórmula (4) y los análogos protegidos en forma correspondiente pueden ser preparados de la siguiente manera: El ácido toluol carbónico sustituido es protegido como el éster empleando procedimientos bien conocidos, por ejemplo, esterificación con un alcohol y ácido clorhídrico. La bromación del grupo metilo sigue también procedimientos bien establecidos, por ejemplo, utilizando N-bromo succinimida y una cantidad catalítica de peróxido de dibenzoilo en un solvente halogenado tal como CCl₄.

La conversión de un compuesto de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable puede ser llevada a cabo mediante tratamiento de tal compuesto con un ácido inorgánico, por ejemplo, un ácido halogenhídrico, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico; ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc., o con un ácido orgánico tal como, por ejemplo, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Las sales de carboxilato correspondientes pueden también ser preparadas a partir de los compuestos de la fórmula I mediante tratamiento con bases fisiológicamente compatibles.

La conversión de compuestos de la fórmula I en ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables puede ser realizada, por ejemplo, mediante tratamiento de grupos amino o hidroxilo adecuados presentes en las moléculas con un ácido carboxílico tal como ácido acético, con un reactivo de condensación tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP) o N,N-diciclohexil-carbodiimida (DCCI) para producir el éster carboxílico o la amida carboxílica.

Preferido es además un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula I que comprende una de las siguientes reacciones:

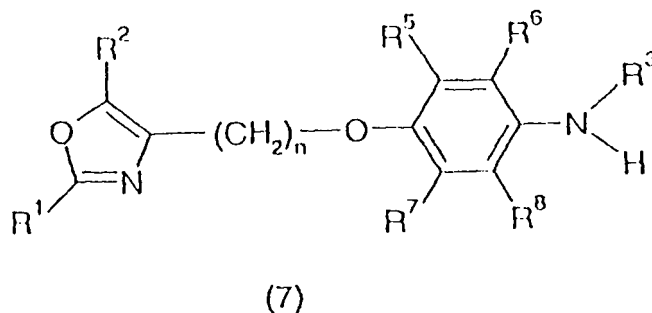
- a) reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula (5)



en presencia de R³-Hal y siguiente reacción en presencia de un hidróxido, preferentemente LiOH, a fin de obtener un compuesto de la fórmula I, en la cual Hal significa cloro, bromo o yodo, siendo R¹ a R⁸ y n como se han definido anteriormente. Particularmente preferida es la reacción anterior, en la cual R³ significa alquilcarbonilo o arilcarbonilo y Hal significa cloro. Preferida es además la reacción anterior, en la cual R³ significa alquilo o aralquilo y Hal significa bromo o yodo;

b) reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula (5) en presencia de $(\text{HO})_2\text{B}$ -arilo y siguiente reacción en presencia de un hidróxido, preferentemente LiOH, a fin de obtener un compuesto de la fórmula I, en la cual R^1 , R^2 , R^4 a R^8 y n son como se ha definido anteriormente;

c) reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula (7)



en presencia de $\text{R}^4\text{-Hal}$ y siguiente reacción en presencia de un hidróxido, preferentemente LiOH, a fin de obtener un compuesto de la fórmula I, en la cual Hal significa cloro, bromo o yodo y R^1 a R^8 y n son como se ha definido anteriormente. Preferida es la reacción anterior en la cual Hal significa bromo.

Intermediarios preferidos son:

éster terc.-butilo del ácido {4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-carbámico;

éster etílico del ácido 2-[(terc.-butoxicarbonil-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico;

éster etílico del ácido 2-({4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenilamino}-metil)-benzoico; y

{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-fenil-amina.

Los compuestos de la fórmula I descritos anteriormente para empleo como sustancias terapéuticamente activas son otra finalidad de la invención. Preferido es el uso como sustancias terapéuticamente activas para la profilaxis y/o tratamiento de diabetes, diabetes mellitus no insulino dependiente, presión sanguínea elevada, niveles aumentados de lípidos y colesterol, trastornos ateroscleróticos o síndrome metabólico y de modo particularmente preferido diabetes mellitus no insulino dependiente.

También una finalidad de la invención son los compuestos descritos anteriormente para la preparación de medicamentos para la profilaxis y/o terapia de enfermedades que son moduladas por agonistas de $\text{PPAR}\alpha$ y/o $\text{PPAR}\gamma$, preferentemente para la producción de medicamentos para la profilaxis y/o terapia de diabetes, diabetes mellitus no insulino dependiente, presión sanguínea elevada, niveles aumentados de lípidos y colesterol, trastornos ateroscleróticos o síndrome metabólico y de modo particularmente preferido diabetes mellitus no insulino dependiente.

Asimismo constituyen una finalidad de la invención composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula I descrito anteriormente y un vehículo terapéuticamente inerte. Otra finalidad de la presente invención es la composición farmacéutica anterior que comprende además una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de lipasa, particularmente en la cual el inhibidor de lipasa es orlistato.

Una finalidad de la invención es también el empleo de los compuestos descritos anteriormente para la producción de medicamentos, particularmente para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que son moduladas por agonistas de $\text{PPAR}\alpha$ y/o $\text{PPAR}\gamma$, preferentemente diabetes, diabetes mellitus no insulino dependiente, presión sanguínea elevada, niveles aumentados de lípidos y colesterol, trastornos ateroscleróticos o síndrome metabólico y de modo particularmente preferido diabetes mellitus no insulino dependiente.

Otra finalidad de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que son moduladas por agonistas de $\text{PPAR}\alpha$ y/o $\text{PPAR}\gamma$ en un paciente que está recibiendo también tratamiento con un inhibidor de lipasa. Preferido es el uso anterior en el cual el inhibidor de lipasa es orlistat. Particularmente preferido es el uso anterior para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, en donde las enfermedades son diabetes, diabetes mellitus no insulino dependiente, presión sanguínea elevada, niveles aumentados de lípidos y colesterol, trastornos ateroscleróticos o síndrome metabólico y de modo particularmente preferido diabetes mellitus no insulino dependiente.

Otra finalidad de la invención comprende compuestos que son preparados de acuerdo con uno de los procesos descritos.

Procedimiento de ensayo

Los siguientes ensayos pueden ser utilizados a fin de determinar la actividad de los compuestos de la fórmula I.

5 Información básica acerca de los ensayos realizados puede ser encontrada en: Nichols J. S. y otro(s) "Development of a scintillation proximity assay for peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand binding domain" ["Desarrollo de un ensayo de proximidad de centelleo para dominio de unión de ligando gamma de receptor activado por proliferador de peroxisoma"], (1998), Anal. Biochem., 257: 112-119.

10 Se obtuvieron clones de ADNc de longitud completa para PPAR α humano y PPAR γ de ratón mediante RT-PCR a partir de ARNc adiposo humano y hepático de ratón, respectivamente, clonados en vectores de plásmido y verificados por secuenciamiento de ADN. Los vectores de expresión bacterianos y de mamíferos se construyeron para producir proteínas de dominio de unión de ADN de glutatión-s-transferasa (GST) y Gal4 fusionadas a los dominios de unión de ligando (LBD) de PPAR γ (aa 174 a 476) y PPAR α (aa 167 a 469). Para lograr esto, las porciones de las secuencias
15 clonadas que codificaban los LBD's se amplificaron a partir de los clones de longitud completa por PCR, siendo luego subclonadas en los vectores de plásmido. Los clones finales se verificaron por análisis de secuencia de ADN.

La inducción, expresión y purificación de proteínas de fusión de GST-LBD se llevó a cabo en células de *E. coli* de cepa BL21 (pLysS) mediante métodos convencionales (Ref.: Current Protocols in Molecular Biology ["Protocolos
20 corrientes en biología molecular"], Wiley Press, editado por Ausubel y otro(s).

Ensayo de unión de radioligando

La unión de receptor de PPAR α se ensayó en TKE10 (Tris-HCl 10 mM, pH 8; KCl 50 mM; EDTA 2 mM; 0,1 mg/ml de BSA exento de ácidos grasos y DTT 10 mM). Por cada uno de los 96 pocillos se incubaron equivalentes de 2,4 ug de proteína de fusión de GST-PPAR α -LBS y radioligando, por ejemplo, 40.000 dpm de ácidos 2(S)-(2-benzoil-fenilamino)-3-{4-[1,1-di-tritio-2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico en un volumen de 100 ul a temperatura ambiente durante 2 horas. El ligando unido se separó del ligando no unido mediante separación en fase sólida utilizando placas MultiScreen (Milipore) llenadas con 80 ul de SG25 de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.
30

La unión de receptor de PPAR γ se ensayó en TKE50 (Tris-HCl 50 mM, pH 8; KCl 50 mM; EDTA 2 mM; 0,1 mg/ml de BSA exento de ácidos grasos y DTT 10 mM). Por cada reacción se unió un equivalente de 140 ng de proteína de fusión GST-PPAR γ -LBD a 10 ug de gránulos SPA (Pharmacia, Ámsterdam) en un volumen final de 50 ul mediante agitación. La suspensión resultante fue incubada durante 1 hora a temperatura ambiente y centrifugada durante 2 minutos a 1.300 g. El sobrenadante que contenía la proteína sin ligar se eliminó y la pella semiseca que contenía los gránulos recubiertos de receptor se redisolvió en 50 ul de TKE. Para la unión de radioligando se adicionaron, por ejemplo, 10.000 dpm de ácido 2(S)-(2-benzoil-fenilamino)-3-{4-[1,1-ditritio-2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico en 50 ul, la reacción fue incubada a temperatura ambiente durante 1 hora y se realizó el recuento de proximidad de centelleo. Todos los ensayos de unión se llevaron a cabo en placas de 96 receptáculos, siendo medida la cantidad de ligando unida en un Packard TopCount utilizando OptiPlates (Packard). La unión no específica se determinó en presencia de compuesto sin marcar 10^{-4} M. Las curvas de respuesta de dosis se efectuaron en triplicados dentro de un intervalo de concentración de 10^{-10} M a 10^{-4} M.

Ensayos de gen reportero transcripcional de luciferasa

Se desarrollaron células de riñón de hámster bebé (BHK21 ATCC CCL10) en medio de DMEM que contenía 10% de FBS a 37°C en una atmósfera de 95% de O₂: 5% de CO₂. Las células se sembraron en placas de 6 pocillos con una densidad de 10^5 células/receptáculo y se transfectaron luego por tandas con ya sea los plásmidos de expresión de pFA-PPAR γ -LBD o bien pFA-PPAR α -LBD más el plásmido reportero de pFR-luc y un plásmido de expresión que codificaba la forma de fosfatasa alcalina (SEAP) secretable como un control de normalización. La transfección se llevó a cabo con el reactivo Eugene 6 (Roche Molecular Biochemicals) de acuerdo con el protocolo sugerido. Seis horas después de la transfección, las células se recolectaron mediante tripsinización y se sembraron en placas de 96 pocillos con una densidad de 10^4 células/pocillo. Después de 24 horas para permitir la adhesión de las células, el medio se descartó y se reemplazó con 100 ul de medio exento de rojo fenil que contenía las sustancias de ensayo o ligandos de control (final 0,1% de DMSO). Después de la incubación de las células durante 24 horas con sustancias, se recuperaron 50 ul de sobrenadante y se analizó para determinar la actividad de SEAP (Roche Molecular Biochemicals). El remanente del sobrenadante fue desechado, se agregaron 50 ul de PBS por receptáculo seguido por un volumen de reactivo de luciferasa de luz constante [Luciferase Constant-Light Reagent] (Roche Molecular Biochemicals) para lisar las células e iniciar la reacción de luciferasa. La luminiscencia tanto para la SEAP como para la luciferasa se midió en un Packard TopCount. La actividad de luciferasa se normalizó respecto del control de SEAP y la activación transcripcional en presencia de una sustancia de ensayo se expresó como tantas veces la activación respecto de células incubadas en ausencia de la sustancia. Los valores de EC₅₀ se calcularon utilizando el programa XLfit (ID Business Solutions Ltd., Reino Unido).
60

65 Los compuestos de la presente invención exhiben valores de IC₅₀ de 0,1 nM a 50 μ M, preferentemente de 1 nM a 10 μ M, particularmente 1-3500 nM, de modo más preferido 1 a 500 nM, para PPAR α y PPAR γ . Los compuestos exhiben además valores de EC₅₀ de 0,1 nM a 50 μ M, preferentemente de 1 nM a 10 μ M, de modo más preferido de 1 a 3500 nM, particularmente de 1 a 500 nM, para PPAR α y PPAR γ .

	PPAR γ IC ₅₀ (μ M)	PPAR α EC ₅₀ (μ M)	PPAR γ EC ₅₀ (μ M)
Ejemplo 6	0,93	2,70	1,32
Ejemplo 12	1,08	2,59	2,32
Ejemplo 18	0,24	10	1,98
Ejemplo 26	0,98	2,05	1,41
Rosiglitazone	0,465	Inactivo	0,025

Los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden emplearse como medicamentos, por ejemplo, en la forma de preparaciones farmacéuticas para administración enteral, parenteral o tópica. Los mismos pueden ser administrados, por ejemplo, por vía peroral, a saber, en la forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, por ejemplo, en la forma de supositorios, por vía parenteral, por ejemplo, en la forma de soluciones de inyección o de soluciones de infusión, o por vía tópica, por ejemplo, en la forma de ungüentos, cremas o aceites.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede ser realizada de una manera que es familiar para cualquier persona con experiencia en la especialidad llevando a los compuestos descritos de la fórmula I y sus derivados farmacéuticamente aceptables a una forma de administración galénica conjuntamente con materiales portadores sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, en caso deseado, adyuvantes farmacéuticos usuales.

Materiales portadores apropiados no son solamente materiales portadores inorgánicos, sino también materiales portadores orgánicos. De este modo, por ejemplo, se puede emplear lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales como material portadores para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras. Materiales portadores adecuados para cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semilíquidos y sólidos (dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo pueden no ser requeridos, sin embargo, materiales portadores en el caso de cápsulas de gelatina blandas). Materiales portadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y similares. Materiales portadores apropiados para soluciones de inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Materiales portadores adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semi-líquidos o líquidos. Materiales portadores adecuados para preparaciones tópicas son glicéridos, glicéridos sintéticos o semi-sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilen glicoles y derivados de celulosa.

Se toman en consideración como adyuvantes farmacéuticos estabilizadores, preservadores, agentes humectantes y emulsionantes, agentes mejoradores de la consistencia, agentes mejoradores del sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias tamponantes, solubilizantes, colorantes y agentes de enmascaramiento y antioxidantes usuales.

La dosis de los compuestos de la fórmula I puede variar dentro de amplios límites en función de la enfermedad a ser controlada, la edad y la condición individual del paciente y el modo de administración, y deberá ser adecuada naturalmente a los requerimientos individuales en cada caso en particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosis de desde alrededor de 1 mg a aproximadamente 1.000 mg, especialmente de desde alrededor de 1 mg a aproximadamente 100 mg. Dependiendo de la dosis es conveniente administrar la dosis diaria en varias unidades de dosificación.

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

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención en más detalle. Los mismos no están concebidos de ningún modo, sin embargo, para limitar sus alcances.

Ejemplos

Preparación de los materiales de partida de los Ejemplo 1-17

5 a) Éster terc.-butílico del ácido {4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-carbámico

A una solución de 5,00 g de éster terc.-butílico del ácido (4-hidroxi-fenil)-carbámico, 7,28 g de 2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etan-1-ol y 0,40 g de trifenilfosfina en 100 ml de THF se le añadió a 0°C una solución de 7,25 g de azodicarboxilato de diisopropilo en 50 ml de THF a lo largo de 30 minutos y se continuó la agitación a 22°C durante 16 horas. Se agregó a 0° una porción adicional de 1,88 g de trifenilfosfina y 1,45 g de azodicarboxilato de diisopropilo en 10 ml de THF y se continuó la agitación a 22°C durante 2 horas, habiéndose completado la conversión después de transcurrido este tiempo. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, n-hexano/AcOEt 4 : 1) para proporcionar 7,5 g del compuesto del título como un sólido incoloro. MS: (M+H)⁺ 395,4.

15 b) Éster etílico del ácido 2-[(terc.-butoxicarbonil-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico

A una suspensión de 3,41 g de KOH en polvo en 110 ml de DMSO se le agregaron a 22°C 6,00 g de éster terc.-butílico de ácido {4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-carbámico, siendo la suspensión agitada durante 25 minutos. Se agregó lentamente manteniendo la temperatura a 15-20°C una solución de 7,40 g de éster etílico de ácido 2-bromometil-benzoico en 10 ml de DMSO y se continuó la agitación a 22°C durante 2,5 horas. La mezcla oscura se repartió entre 500 ml de una solución saturada acuosa de NH₄Cl y 200 ml de AcOEt, siendo la capa orgánica lavada con solución saturada acuosa de NH₄Cl y agua, secada y evaporada. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, n-hexano/AcOEt 4 : 1) para proporcionar 7,96 g del compuesto del título como un aceite amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 557,3.

30 c) Éster etílico del ácido 2-({4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenilamino}-metil)-benzoico

A una solución de 7,00 g de éster etílico del ácido 2-[(terc.-butoxicarbonil-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico en 40 ml de dicloro-metano se le agregaron 9,6 ml de ácido trifluoroacético y se continuó la agitación a 22°C durante 2,5 horas. La mezcla se repartió entre solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y diclorometano, siendo la capa orgánica secada y evaporada. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, n-hexano/AcOEt 4 : 1) para proporcionar 3,14 g del compuesto del título como un aceite amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 457,5.

40 Descripción general para la preparación de los ejemplos 1-7

A una solución de 0,2 mmol de éster etílico del ácido 2-({4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenilamino}-metil)-benzoico preparado como se describió con anterioridad y 0,4 mmol de trietilamina en 2 ml de THF se agregó 0,22 mmol del cloruro o sulfato correspondiente o 0,22-2 mmol del yoduro de alquilo o bromuro de bencilo seguido por la adición de una cantidad catalítica de dimetilamino piridina en casos de conversiones lentas. La mezcla de reacción se agitó a 22-55°C hasta completar la conversión. La suspensión se filtró, se evaporó el filtrado y el residuo se purificó por medio de cromatografía HPLC preparativa (RP-18, gradiente de CH₃CN/H₂O) para dar el producto como el éter.

Los ésteres (0,1 mmol) se hidrolizaron con 0,33 mmol de LiOH · H₂O en 1 ml de THF, 0,5 ml de MeOH y 0,5 ml de agua, purificándose seguidamente mediante cromatografía HPLC preparativa (RP-18, gradiente de CH₃CN/H₂O).

Ejemplo 1

Se obtuvo éster etílico del ácido 2-[(acetil-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 66% como una goma de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 499,3. Luego de hidrólisis, se obtuvo ácido 2-[(acetil-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 61% como un sólido blanco. MS: (M-H) 469,2.

Ejemplo 2

Se obtuvo éster etílico del ácido 2-[(benzoil-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 65% como una goma incolora. MS: (M+H)⁺ 561,4. Luego de hidrólisis, se obtuvo ácido 2-[(benzoil-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 71% como un sólido blanco. MS: (M-H) 531,1.

ES 2 291 688 T3

Ejemplo 3

Se obtuvo éster etílico del ácido 2-[(metanosulfonil-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 57% como una goma amarilla. MS: (M+H)⁺ 535,3. Luego de hidrólisis, se obtuvo ácido 2-[(metanosulfonil-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 75% como un sólido blanco. MS: (M-H) 505,2.

Ejemplo 4

Se obtuvo éster etílico del ácido 2-[(bencenosulfonil-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 89% como una goma de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 597,1. Luego de hidrólisis, se obtuvo ácido 2-[(bencenosulfonil-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 66% como un sólido blanco. MS: (M-H) 567,1.

Ejemplo 5

Se obtuvo éster etílico del ácido 2-[(metil-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 29% como una goma de color marrón pálido. MS: (M + H)⁺ 471,1. Luego de hidrólisis, se obtuvo ácido 2-[(metil-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 64% como una goma de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 443,4.

Ejemplo 6

Se obtuvo éster etílico del ácido 2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-propil-amino)metil]-benzoico con un rendimiento del 59% como una goma amarilla. MS: (M+H)⁺ 499,3. Luego de hidrólisis, se obtuvo ácido 2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-propil-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 83% como una goma de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 471,3.

Ejemplo 7

Se obtuvo éster etílico del ácido 2-[(bencil-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 55% como una goma de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 547,2. Luego de hidrólisis, se obtuvo ácido 2-[(bencil-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 59% como una goma de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 519,3.

Descripción general para la preparación de los Ejemplos 8-17

De acuerdo con el método descrito por P. Y. S. Lam y otro(s), Tetrahedron Letters 42, 3415, 2001, una suspensión de 0,44 mmol del ácido borónico correspondiente y 0,25 g de tamices moleculares en 3 ml de diclorometano se trató subsecuentemente con 0,22 mmol de éster etílico del ácido 2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenilamino)-metil]-benzoico preparado como se ha descrito con anterioridad, 0,22 mmol de acetato de cobre(II), 0,24 mmol de 2,2,6,6-tetrametilpiridin-1-oxilo (TEMPO) y 0,44 mmol de NEt₃ siendo la mezcla agitada a 22°C sin cerrar el frasco herméticamente (se requería oxígeno) durante 16 horas. La mezcla se filtró sobre una almohadilla corta de sílice y se purificó el filtrado por cromatografía HPLC preparativa (RP-18, gradiente de CH₃CN/H₂O) para proporcionar el producto como el éster. El éster fue hidrolizado como se describió anteriormente.

Ejemplo 8

Se obtuvo éster etílico del ácido 2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-o-tolil-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 22% como una goma de color marrón. MS: (M+H)⁺ 547,3. Luego de hidrólisis, se obtuvo ácido 2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-o-tolil-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 78% como una goma de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 519,3.

Ejemplo 9

Se obtuvo éster etílico del ácido 2-[(3-fluoro-fenil)-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 22% como una goma de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 551,1. Luego de hidrólisis, se obtuvo ácido 2-[(3-fluoro-fenil)-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 29% como una goma de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 523,2.

Ejemplo 10

Se obtuvo éster etílico del ácido 2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-m-tolil-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 33% como una goma de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 547,2. Luego de hidrólisis, se obtuvo ácido 2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-m-tolil-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 43% como una goma de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 519,3.

ES 2 291 688 T3

Ejemplo 11

- Se obtuvo éster etílico del ácido 2-[[{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-(3-trifluorometil-fenil)-amino]-metil]-benzoico con un rendimiento del 19% como una goma de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 601,1. Luego de hidrólisis, se obtuvo ácido 2-[[{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-(3-trifluorometil-fenil)-amino]-metil]-benzoico con un rendimiento del 31% como una goma de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 573,1.

Ejemplo 12

- Se obtuvo éster etílico del ácido 2-[(4-fluoro-fenil)-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 17% como una goma de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 551,3. Luego de hidrólisis, se obtuvo ácido 2-[(4-fluoro-fenil)-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 70% como una goma de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 523,2.

Ejemplo 13

- Se obtuvo éster etílico del ácido 2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-p-tolil-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 31% como una goma de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 547,2. Luego de hidrólisis, se obtuvo ácido 2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-p-tolil-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 81% como una goma de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 519,2.

Ejemplo 14

- Se obtuvo éster etílico del ácido 2-[(4-metoxi-fenil)-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 37% como una goma de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 563,4. Luego de hidrólisis, se obtuvo ácido 2-[(4-metoxi-fenil)-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 43% como una goma de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 535,3.

Ejemplo 15

- Se obtuvo éster etílico del ácido 2-[(3,4-dimetil-fenil)-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 31% como una goma de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 561,4. Luego de hidrólisis, se obtuvo ácido 2-[(3,4-dimetil-fenil)-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 12% como una goma de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 533,3.

Ejemplo 16

- Se obtuvo éster etílico del ácido 2-[(3,4-difluoro-fenil)-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 9% como una goma de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 569,2. Luego de hidrólisis, se obtuvo ácido 2-[(3,4-difluoro-fenil)-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 57% como una goma de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 541,2.

Ejemplo 17

- Se obtuvo éster etílico del ácido 2-[(4-fluoro-3-metil-fenil)-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 10% como una goma de color amarillo. MS: (M+H)⁺ 565,4. Luego de hidrólisis, se obtuvo ácido 2-[(4-fluoro-3-metil-fenil)-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 39% como un sólido blanco. MS: (M+H)⁺ 537,5.

Preparación del material de partida de los Ejemplos 18-26

{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-fenil-amina

- A una solución de 0,50 g de 4-hidroxi-fenil-anilina, 0,83 g de 2-(5-metil-2-fenil-1,3-oxazol-4-il)-etan-1-ol y 1,06 g de trifenilfosfina en 20 ml de THF se le añadió a 0°C una solución de 0,82 g de azodicarboxilato de diisopropilo en 10 ml de THF en el transcurso de 30 minutos, continuando la agitación a 22°C durante 5 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, n-hexano/AcOEt 6:1) para dar 0,62 g del compuesto del título como un sólido incoloro. MS: (M+H)⁺ 371,4.

Descripción general para la preparación de los Ejemplos 18-26

- A una suspensión de 0,76 mmol de KOH en polvo en 2,5 ml de DMSO se le agregó a 22°C 0,19 mmol de la amina y la suspensión se agitó durante 5 minutos. Se agregó lentamente una solución de 0,38 mmol del bromuro de bencilo correspondiente en 0,5 ml de DMSO manteniendo la temperatura a 15-20°C, continuando la agitación a 22°C hasta que la conversión se completó. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 2-3 empleando ácido fórmico y el producto se purificó mediante cromatografía HPLC preparativa (RP-18, gradiente de CH₃CN/H₂O) para dar el producto como el éster.

ES 2 291 688 T3

Los ésteres se hidrolizaron como se describió para los Ejemplos 1-7.

Ejemplo 18

Partiendo de la amina y del éster metílico del ácido 2-bromometil-3-fluoro-benzoico, se obtuvo el éster metílico del ácido 3-fluoro-2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenil-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 55% como un aceite de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 537,3. Después de hidrólisis se obtuvo ácido 3-fluoro-2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenil-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 90% como un sólido de color pardo pálido. MS: (M+H)⁺ 523,1.

Ejemplo 19

Partiendo de la amina y del éster metílico del ácido 2-bromometil-3-cloro-benzoico, se obtuvo el éster metílico del ácido 3-cloro-2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenil-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 43% como un aceite de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 553,1 y 555,3 (isótopos de Cl). Después de hidrólisis se obtuvo ácido 3-cloro-2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenil-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 74% como un sólido incoloro. MS: (M-H) 537,1 y 539,3 (isótopos de Cl).

Ejemplo 20

Partiendo de la amina y del éster metílico del ácido 2-bromometil-3-trifluorometil-benzoico, se obtuvo el éster metílico del ácido 2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenil-amino)-metil]-3-trifluorometil-benzoico con un rendimiento del 59% como un aceite incoloro. MS: (M+H)⁺ 587,2. Después de hidrólisis se obtuvo ácido 2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenil-amino)-metil]-3-trifluorometil-benzoico con un rendimiento del 87% como un sólido incoloro. MS: (M-H) 571,0.

Ejemplo 21

Partiendo de la amina y del éster metílico del ácido 2-bromometil-3-metoxi-benzoico, se obtuvo el éster metílico del ácido 3-metoxi-2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenil-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 36% como un aceite incoloro. MS: (M+H)⁺ 549,2. Después de hidrólisis se obtuvo ácido 3-metoxi-2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenil-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 77% como un sólido de color amarillo pálido. MS: (M+H) 533,2.

Ejemplo 22

Partiendo de la amina y del éster metílico del ácido 2-bromometil-4-cloro-benzoico, se obtuvo el éster metílico del ácido 4-cloro-2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenil-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 15% como un aceite de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 553,2 y 555,1 (isótopos de Cl). Después de hidrólisis se obtuvo ácido 4-cloro-2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenil-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 72% como un sólido amarillo. MS: (M-H) 537,1 y 539,2 (isótopos de Cl).

Ejemplo 23

Partiendo de la amina y del éster metílico del ácido 2-bromometil-4-metoxi-benzoico, se obtuvo el éster metílico del ácido 4-metoxi-2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenil-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 14% como un aceite incoloro. MS: (M+H)⁺ 549,2. Después de hidrólisis se obtuvo ácido 4-metoxi-2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenil-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 93% como un sólido de color pardo pálido. MS: (M-H) 533,2.

Ejemplo 24

Partiendo de la amina y del éster metílico del ácido 2-bromometil-5-fluoro-benzoico, se obtuvo el éster metílico del ácido 5-fluoro-2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenil-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 44% como un aceite incoloro. MS: (M+H)⁺ 573,3. Después de hidrólisis se obtuvo ácido 5-fluoro-3-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenil-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 96% como una espuma de color amarillo pálido. MS: (M-H) 521,1.

Ejemplo 25

Partiendo de la amina y del éster etílico del ácido 2-bromometil-benzoico, se obtuvo el éster etílico del ácido 2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenil-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 48% como un aceite de color amarillo pálido. (M+H)⁺ 533,4. Después de hidrólisis se obtuvo ácido 2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenil-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 29% como un sólido incoloro. MS: (M-H) 503,2.

ES 2 291 688 T3

Ejemplo 26

Partiendo de la amina y del éster etílico del ácido 2-bromometil-6-metoxi-benzoico, se obtuvo el éster etílico del ácido 2-metoxi-6-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenil-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 67% como un aceite incoloro. (M+H)⁺ 563,3. Después de hidrólisis se obtuvo ácido 2-metoxi-6-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenil-amino)-metil]-benzoico con un rendimiento del 29% como un aceite incoloro. (M+H)⁺ 535,3.

Ejemplo A

Los comprimidos que comprenden los siguientes ingredientes pueden ser fabricados de una manera convencional:

Ingredientes	Por comprimido
Compuesto de la fórmula I	10,0-100,0 mg
Lactosa	125,0 mg
Almidón de maíz	75,0 mg
Talco	4,0 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg

Ejemplo B

Se pueden fabricar cápsulas que comprenden los siguientes ingredientes de una manera convencional:

Ingredientes	Por cápsula
Compuesto de la fórmula I	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

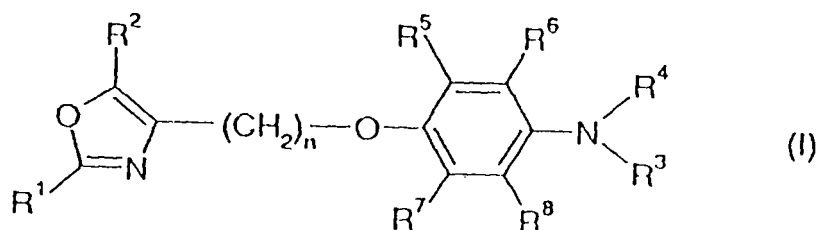
Ejemplo C

Soluciones de inyección pueden tener la siguiente composición:

Ingredientes	Por cápsula
Compuesto de la fórmula I	3,0 mg
Gelatina	150,0 mg
Fenol	4,7 mg
Agua para soluciones de inyección	hasta 1,0 ml

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula



en la cual

R^1 es arilo

R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 o cicloalquilo C_3-C_8 ;

R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , aril-alquilo C_1-C_8 , arilo, alquilcarbonilo C_1-C_8 , arilcarbonilo, alquil- C_1-C_8 $S(O)_2$ - o aril- $S(O)_2$ -;

R^4 es aril-alquilo C_1-C_8 ;

R^5 , R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8 o cicloalquilo C_3-C_8 ;

n es 1, 2, 3, 4 ó 5.

y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde el término "arilo" significa un grupo de fenilo o naftilo que comporta, opcionalmente, uno o más sustituyentes cada uno elegido independientemente entre halógeno, trifluorometilo, amino, alquilo C_1-C_8 , alcoxilo C_1-C_8 , alquilcarbonilo C_1-C_8 , ciano, carbamoilo, alcoxicarbamoilo C_1-C_8 , metilendioxilo, carboxilo, alcoxicarbonilo C_1-C_8 , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_1-C_8 , di-alquilamino-carbonilo C_1-C_8 , hidroxilo, nitro.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es fenilo.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 en donde R^2 es alquilo C_1-C_8 .

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^2 es metilo.

5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los cuales R^3 es alquilo C_1-C_8 o fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente mono- o disustituido con halógeno.

6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R^3 es propilo, fenilo, fluorofenilo o difluorofenilo.

7. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^4 es arilmetilo.

8. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R^4 es bencilo sustituido con carboxilo y opcionalmente sustituido además con flúor, cloro, trifluorometilo o alcoxilo.

9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son hidrógeno.

10. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde n es 2.

11. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 seleccionados de

ácido 2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)fenil-amino)metil]-benzoico;

ácido 2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-propil-amino)-metil]-benzoico;

ácido 2-[(3-fluoro-fenil)-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico;

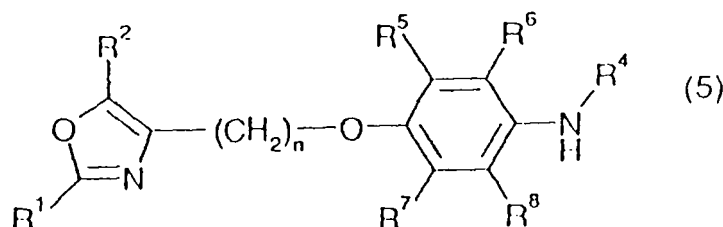
ácido 2-[(3,4-difluoro-fenil)-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-amino)-metil]-benzoico;

ácido 3-fluoro-2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-fenilo-amino)-metil]-benzoico; y

ácido 5-fluoro-2-[(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-fenil-amino)-metil]-benzoico.

12. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que comprende una de las siguientes reacciones:

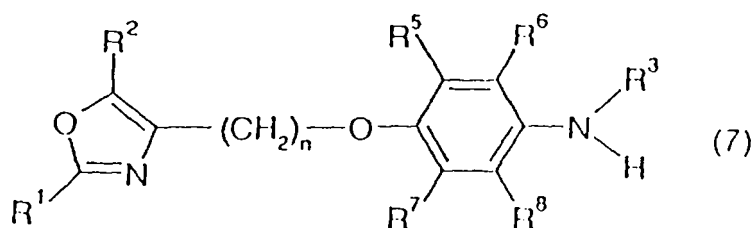
a) reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula (5)



en presencia de R³-Hal y reacción subsiguiente en presencia de un hidróxido a fin de obtener un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde Hal significa cloro, bromo o yodo y R¹ a R⁸ y n son como se ha definido en la reivindicación 1;

b) reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula (5) en presencia de (HO)₂B-arilo y reacción subsiguiente en presencia de un hidróxido a fin de obtener un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R¹, R², R⁴ a R⁸ y n son como se ha definido en la reivindicación 1;

c) reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula (7)



en presencia de R⁴-Hal y reacción subsiguiente en presencia de un hidróxido a fin de obtener un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde Hal significa cloro, bromo o yodo y R¹ a R⁸ y n son como se ha definido en la reivindicación 1.

13. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para empleo como sustancia terapéuticamente activa.

14. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la preparación de medicamentos para la profilaxis y/o terapia de enfermedades que son moduladas por agonistas de PPAR α y/o PPAR γ .

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un vehículo terapéuticamente inerte.

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15 que comprende además una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de lipasa.

17. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, en la cual el inhibidor de lipasa es orlistat.

18. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que son moduladas por agonistas de PPAR α y/o PPAR γ .

19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, cuando es fabricado de acuerdo a un proceso de la reivindicación 12.

20. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que son moduladas por agonistas de PPAR α y/o PPAR γ en un paciente que está también recibiendo tratamiento con un inhibidor de lipasa.

21. El uso de acuerdo con la reivindicación 20, en el cual el inhibidor de lipasa es orlistat.

ES 2 291 688 T3

22. El uso y/o el método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 21 en donde la enfermedad es diabetes, diabetes mellitus no insulino dependiente, presión sanguínea elevada, niveles aumentados de lípidos y colesterol, trastornos ateroscleróticos o síndrome metabólico.

5 23. El uso y/o método de la reivindicación 22 en donde la enfermedad es diabetes mellitus no insulino dependiente.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65