



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 316 736**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/426** (2006.01)    **C07D 277/26** (2006.01)  
**C07D 277/24** (2006.01)    **C07D 263/32** (2006.01)  
**C07D 417/04** (2006.01)    **C07D 413/04** (2006.01)  
**C07D 417/10** (2006.01)    **C07D 413/10** (2006.01)  
**A61K 31/421** (2006.01)    **A61K 31/443** (2006.01)  
**A61K 31/4436** (2006.01)    **A61K 31/506** (2006.01)

(12)

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03710780 .2**

(96) Fecha de presentación : **13.02.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1480642**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **01.12.2004**

(54) Título: **Moduladores de receptores activados por proliferador de peroxisoma.**

(30) Prioridad: **25.02.2002 US 359807 P**

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

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.04.2009**

(72) Inventor/es: **Conner, Scott, Eugene;  
Mantlo, Nathan, Bryan y  
Zhu, Guoxin**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.04.2009**

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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 de receptores activados por proliferador de peroxisoma.

**5 Antecedentes de la invención**

Los receptores activados por proliferador de peroxisomas (PPAR) son miembros de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares, que son factores de transcripción activados por ligando que regulan la expresión génica. Se han descubierto varios subtipos de PPAR. Entre estos se incluyen PPAR $\alpha$ , NUC1, PPAR $\gamma$  y PPAR $\delta$ .

10 Se ha publicado que los subtipos de receptor PPAR $\alpha$  son activados por 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, de los que se ha informado que producen una reducción considerable de los triglicéridos en plasma y una reducción moderada del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL).

15 Los receptores PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  y PPAR $\delta$  están implicados en la diabetes mellitus, la enfermedad cardiovascular, la obesidad, el síndrome X y la enfermedad gastrointestinal, tal como la enfermedad intestinal inflamatoria. El síndrome X es la combinación de síntomas que incluyen hiperinsulinemia combinada con hipertensión, peso corporal elevado, triglicéridos elevados y LDL elevados.

20 El documento WO-A-0218355 describe derivados del ácido oxazolil-ariloxiacético y su uso como agonistas de PPAR.

El documento WO-A-0100603 describe derivados de tiazol y oxazol y su uso farmacéutico como activadores selectivos del PPAR delta humano.

25 El documento WO-A-02062774 describe derivados de tiazol para tratar trastornos relacionados con el PPAR.

El documento EP-A-0930299 describe derivados del ácido propiónico como agentes terapéuticos para la diabetes y las complicaciones de la diabetes, así como enfermedades relacionadas tales como la hiperlipidemia.

30 El documento WO-A-0116120 describe derivados de biaril-oxa(tia)zol y su uso como moduladores de PPAR.

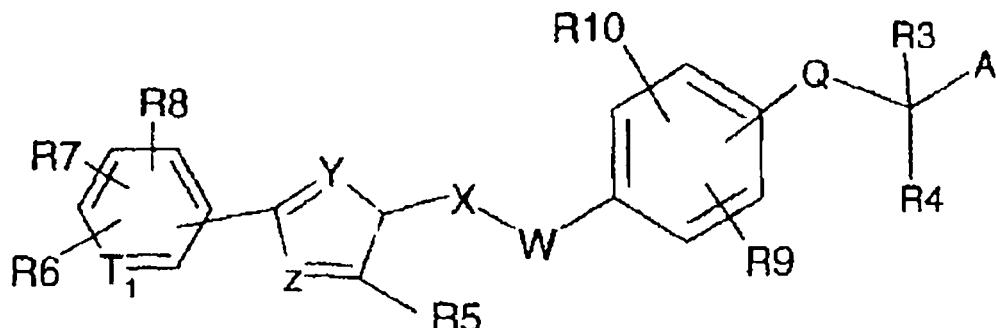
El documento WO-A-02092084 describe derivados de oxazol sustituidos con ácido carboxílico para usar como activadores de PPAR-alfa y PPAR-gamma en el tratamiento de la diabetes.

35 El documento WO-A-02059098 describe derivados de tiazol y de oxazol como activadores de los receptores activados por proliferador de peroxisoma humano.

40 El tratamiento actual con agonistas de PPAR para el síndrome X se refiere al uso de tiazolidindionas (TZD) u otros potenciadores de la sensibilidad a la insulina (ISE). Las TZD son una clase de agonistas del PPAR-gamma que se ha demostrado que incrementan la sensibilidad de las células sensibles a la insulina. El incremento de la sensibilidad a la insulina en lugar de la cantidad de insulina en sangre reduce la probabilidad de que se produzca un coma hipoglucémico. No obstante, normalmente, las TZD y los ISE tienen poco efecto en la prevención de la parte cardiovascular del síndrome X en cuanto a que su administración no suele tener como resultado la disminución de los niveles de triglicéridos y de LDL-colesterol, mientras que aumenta los de HDL-colesterol. Además, los efectos secundarios normalmente asociados con el tratamiento con TZD incluyen una significativa ganancia de peso y, para la troglitazona, toxicidad hepática. Por tanto, existe la necesidad de nuevos agentes farmacéuticos que afecten, traten o prevengan la enfermedad cardiovascular, en particular la asociada con el síndrome X, al tiempo que previene o minimiza la ganancia de peso y, más preferentemente, al tiempo que mejora la sensibilidad a la insulina. Puede ser especialmente deseable cuando el agente farmacéutico activo modula de forma selectiva un subtipo de receptor PPAR para proporcionar un perfil farmacológico especialmente deseable.

**Resumen de la invención**

55 La presente invención está dirigida a compuestos representados por la siguiente Fórmula estructural I:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

- (a) R3 es hidrógeno;
  - 5 (b) R4 es hidrógeno;
  - (c) R5 se selecciona de alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquenilo ( $C_1-C_6$ ), arilo alquilo ( $C_0-C_4$ ), ariloxi alquilo ( $C_0-C_4$ ), ariltio alquilo ( $C_0-C_4$ ), en el que dicho arilo alquilo ( $C_0-C_4$ ), ariloxi alquilo ( $C_0-C_4$ ) y ariltio alquilo ( $C_0-C_4$ ) están cada uno independiente y opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de R5';
  - 10 (d) R5' se seleccionan cada uno de forma independiente de halo, -(O)-alquilo( $C_1-C_5$ )COOH, alquilo  $C_1-C_5$ , alquilo  $C_1-C_5$ COOH y  $CF_3$ ;
  - 15 (e) R6 se selecciona de piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo, en el que dicho piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente de R6';
  - 20 (f) R6' se selecciona de forma independiente de  $CF_3$ , alquilo  $C_1-C_4$ , halo, hidroxi alquilo ( $C_1-C_3$ ), alcoxi  $C_1-C_3$  y -C(O)CH<sub>3</sub>;
  - (g) R7 y R8 se seleccionan, cada uno de forma independiente, de hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ) y trifluorometilo;
  - 25 (h) R9 y R10 se seleccionan, cada uno de forma independiente, de hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquenilo ( $C_1-C_3$ ), halo y alcoxi ( $C_1-C_4$ );
  - 30 (i) T<sub>1</sub> es N o C;
  - (j) Q se selecciona de un enlace sencillo y C;
  - (k) W se selecciona de O y S;
  - (l) X es  $C_mH_{2m}$ ;
  - 35 (m) m se selecciona de 0, 1 y 2;
  - (n) Y y Z se seleccionan, cada uno de forma independiente, de N, S y O, con la condición de que al menos uno de Y y Z se selecciona de S y O;
  - 40 (o) A es COOH;
- con la condición de que cuando R3 y R4 son, cada uno, hidrógeno y al menos uno seleccionado de R7 y R8 es  $CF_3$ , R5 se selecciona de alquilo ( $C_3-C_6$ ), alquenilo ( $C_1-C_6$ ), arilalquilo ( $C_0-C_4$ ) sustituido, ariloxi alquilo ( $C_0-C_4$ ) sustituido, ariltio alquilo ( $C_0-C_4$ ) sustituido, arilalquilo ( $C_0-C_4$ ) insustituido, ariloxi alquilo ( $C_0-C_4$ ) insustituido y ariltio alquilo ( $C_0-C_4$ ) insustituido.

En otra característica de esta invención, se radiomarca un compuesto reivindicado en la presente memoria descriptiva.

- 50 En una forma de realización, la presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 55 En otra forma de realización, la presente invención se refiere a un procedimiento de modular de forma selectiva un receptor PPAR alfa poniendo en contacto el receptor con al menos un compuesto representado por la Fórmula estructural I, y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 60 En otra forma de realización, la presente invención se refiere a un procedimiento de modular uno o más de los receptores PPAR alfa, gamma y/o delta.
- En otra forma de realización, la presente invención contempla el uso de uno o más compuestos de Fórmula I para modular de forma selectiva un receptor delta.
- 65 En otra forma de realización más, la presente invención se refiere a un procedimiento de fabricar un compuesto representado por la Fórmula estructural I.

# ES 2 316 736 T3

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a un compuesto según se reivindica mediante una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para usar como producto farmacéutico.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección modulada por un receptor activado por proliferador de peroxisomas.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus en un mamífero.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la aterosclerosis en un mamífero.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para el tratamiento de una afección modulada por un receptor activado por proliferador de peroxisomas.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para el tratamiento de la diabetes mellitus en un mamífero.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para el tratamiento de la aterosclerosis en un mamífero.

Los compuestos de la presente invención pueden ser eficaces en el tratamiento y la prevención del síndrome X, la diabetes de tipo II, la hiperglucemia, la hiperlipidemia, la obesidad, la coagulopatía, la hipertensión, la aterosclerosis y otros trastornos relacionados con el síndrome X y enfermedades cardiovasculares. Además, los compuestos pueden estar asociados con menos efectos secundarios clínicos que los compuestos actualmente usados para tratar estas afecciones. Además, los compuestos de esta invención pueden ser útiles para disminuir los niveles de fibrinógeno, incrementar los niveles de HDL, tratar enfermedades renales, controlar el peso deseable, tratar enfermedades desmielinizantes, tratar ciertas infecciones víricas y tratar enfermedades hepáticas.

## Descripción detallada de la invención

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

Como se usa en la presente memoria descriptiva, cuando m es 0, X no está.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, cuando Q es un enlace o un enlace sencillo, Q no está.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, los grupos alquilo incluyen hidrocarburos de cadena lineal o ramificada, que están completamente saturados.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, los grupos cicloalquilo incluyen hidratos de carbono cíclicos, que están completa o parcialmente saturados.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, los grupos arilo incluyen sistemas de anillos aromáticos carbocíclicos (p. ej., fenilo), sistemas de anillos aromáticos policíclicos condensados (p. ej., naftilo y antracenilo) y sistemas de anillos aromáticos condensados a sistemas de anillo no aromáticos carbocíclicos (p. ej., 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y benzodioxilo). Un arilo especialmente preferido es fenilo.

Cuando R5 o R6 están sustituidos, se prefiere especialmente que haya 1 ó 2 sustituyentes independientes en dicho grupo R5 o R6.

Cuando un compuesto representado por la Fórmula estructural I tiene más de un sustituyente quiral, puede existir en formas diaestereoisoméricas. Los pares diastereoisoméricos pueden separarse mediante procedimientos conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo cromatografía o cristalización, y los enantiómeros individuales dentro de cada par pueden separarse usando procedimientos familiares para el experto en la técnica. La presente invención incluye cada diaestereoisómero de compuestos de Fórmula Estructural I y mezclas de los mismos.

Ciertos compuestos de la Fórmula Estructural I pueden existir en diferentes formas conformacionales estables, que pueden ser separables. La asimetría torsional debido a la rotación restringida alrededor de un enlace sencillo asimétrico a causa de, por ejemplo, hidrancia estérica o tensión del anillo, puede permitir la separación de diferentes confórmeros.

La presente invención incluye cada isómero conformacional de compuestos de Fórmula Estructural I y mezclas de los mismos.

# ES 2 316 736 T3

Ciertos compuestos de Fórmula Estructural I pueden existir en forma zwiterónica y la presente invención incluye cada forma zwiterónica de compuestos de Fórmula Estructural I y mezclas de los mismos.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, la frase “modular de forma selectiva” quiere decir un compuesto 5 cuya CE50 para el receptor PPAR indicado es al menos diez veces menor que su CE50 para los otros subtipos de receptores PPAR.

“Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a las sales de los compuestos de Fórmula Estructural I que son sustancialmente no tóxicos para los mamíferos. Entre las sales farmacéuticamente aceptables típicas se incluyen las sales 10 preparadas mediante la reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico o una base orgánica o inorgánica. Tales sales se conocen como sales de adición de base, respectivamente. Debe reconocerse que el contraíon concreto que forma una parte de cualquier sal de esta invención no es de naturaleza crítica, siempre que la sal, como un todo, sea farmacéuticamente aceptable y siempre que el contraíon no contribuya a la sal como un todo con cualidades no deseadas.

15 En virtud de su fracción ácida, un compuesto de Fórmula Estructural I forma sales con bases farmacéuticamente aceptables.

Compuestos de Fórmula Estructural I, que están sustituidos con un grupo básico, pueden existir en forma de sales 20 con ácidos farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye tales sales. Estas sales se pueden preparar mediante procedimientos conocidos para los expertos en la técnica.

El término ingrediente activo quiere decir los compuestos genéricamente descritos por la Fórmula Estructural I, así como las sales de dichos compuestos.

25 El término farmacéuticamente aceptable quiere decir que el portador, diluyente, los excipientes y la sal deben ser compatibles con los demás ingredientes de la composición y no son perjudiciales para el receptor de los mismos. Composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan mediante procedimientos conocidos en la técnica usando ingredientes conocidos y disponibles fácilmente.

30 Prevenir se refiere a reducir la probabilidad de que el receptor sufra o desarrolle cualquiera de las afecciones patológicas descritas en la presente memoria descriptiva. El término prevenir es particularmente aplicable a un paciente susceptible a la afección patológica concreta.

35 Tratar se refiere a mediar en una enfermedad o afección, y prevenir, o mitigar, su posterior progresión, o mejorar los síntomas asociados con la enfermedad o afección.

“Cantidad farmacéuticamente eficaz” quiere decir la cantidad de un compuesto, o su sal, que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o mamífero. Tal cantidad se puede administrar profilácticamente a un paciente que se piensa que es susceptible a desarrollar una enfermedad o afección. Tal cantidad, cuando se administra profilácticamente a un paciente, también puede ser eficaz para prevenir o disminuir la gravedad de la afección medida. Se pretende que tal cantidad incluya una cantidad suficiente para modular un receptor PPAR seleccionado o para prevenir o mediar en una enfermedad o afección. Las afecciones prevenidas o tratadas mediante modulación de uno 40 o más receptores PPAR incluyen diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, síndrome X, obesidad y enfermedades gastrointestinales. En general, la cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I será entre 0,02 hasta 5000 mg al día. Preferentemente, de 1 hasta 1.500 mg al día. La dosis deseada puede presentarse en una dosis única o en forma de dosis divididas administradas a intervalos adecuados.

50 Un “mamífero” es un animal individual que es un miembro de la clase taxonómica de los Mammalia. La clase Mammalia incluye seres humanos, monos, chimpancés, gorilas, ganado vacuno, cerdos, caballos, ovejas, perros, gatos, ratones y ratas.

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 elevar los niveles séricos de colesterol 55 HDL, para disminuir los niveles séricos de triglicéridos y para disminuir los niveles séricos de colesterol LDL. Niveles elevados de triglicéridos y de LDL y niveles bajos de HDL son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardíaca, ictus 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.

60 Además, estos compuestos y composiciones son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes mellitus no insulinodependiente (DMNID) con menor o ninguna ganancia de peso corporal. Además, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para tratar o prevenir trastornos agudos o transitorios en la sensibilidad a la insulina, tal como los que en ocasiones se producen tras cirugía, traumatismo, infarto de miocardio y similares. El facultativo experto sabrá identificar los seres humanos que se beneficiarán de la administración de los compuestos y composiciones de la presente invención.

# ES 2 316 736 T3

La presente invención proporciona además una cantidad eficaz no tóxica de un compuesto de la fórmula general (I), o una forma tautomérica del mismo y/o su sal farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento y/o profilaxis de la hiperglucemia en un ser humano o un mamífero no humano.

5 La invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I como se ha descrito antes, para la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de una afección mediada por un receptor PPAR.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula Estructural I se puede usar para la preparación de un medicamento útil para tratar el síndrome X, la diabetes, tratar la obesidad, disminuir los niveles de triglicéridos, 10 disminuir los niveles séricos de LDL, elevar los niveles plasmáticos de las lipoproteínas de alta densidad, y para tratar, prevenir o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis, y para prevenir o reducir el riesgo de sufrir un primer, o posterior, episodio de enfermedad aterosclerótica en mamíferos, particularmente en seres humanos. En general. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención normalmente reduce los niveles séricos de triglicéridos de un paciente en aproximadamente un 20% o más, e incrementa los niveles séricos de HDL en un 15 paciente. Preferentemente, los niveles de HDL aumentarán en aproximadamente un 30% o más. Además, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, usado para prevenir o tratar la DMNID, normalmente reduce los niveles de glucosa en suero, o más específicamente de HbA1c, de un paciente en aproximadamente un 0,7% o más.

De forma ventajosa, las composiciones que contienen el compuesto de Fórmula Estructural I o sus sales pueden proporcionarse en forma de unidad de dosificación, preferentemente cada unidad de dosificación contiene de 20 aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg. Por supuesto, se sobreentenderá fácilmente que la cantidad de los compuesto(s) de Fórmula Estructural I que se administrará realmente será determinada por un facultativo, a la luz de todas las circunstancias relevantes.

25 Cuando se usa en la presente memoria descriptiva, el Síndrome X incluye el síndrome prediabético de resistencia a la insulina y sus complicaciones resultantes, la resistencia a la insulina, la diabetes no dependiente de insulina, la dislipidemia, la hiperglucemia, la obesidad, la coagulopatía, la hipertensión y otras complicaciones asociadas con la diabetes. Los procedimientos y tratamientos mencionados en la presente memoria descriptiva incluyen los anteriores y abarcan el tratamiento y/o profilaxis de una cualquiera, o cualquier combinación, de los siguientes: síndrome prediabético de resistencia a la insulina, sus complicaciones resultantes, resistencia a la insulina, la diabetes mellitus de tipo II o 30 no dependiente de insulina, dislipidemia, hiperglucemia, afecciones autoinmunitarias, obesidad y las complicaciones asociadas con la diabetes, incluida la enfermedad cardiovascular, especialmente la aterosclerosis.

35 Las composiciones se formulan y administran del mismo modo general que se detalla en la presente memoria descriptiva. Los compuestos de la presente invención pueden usarse de forma eficaz solos o en combinación con uno o más agentes activos adicionales, en función 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, un compuesto de Fórmula Estructural I y un secretagogo de la insulina tales como biguanidas, tiazolidinadionas, sulfonilureas, insulina, o 40 inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa se pueden administrar al paciente juntos en una composición de dosificación oral única tal como un comprimido o una cápsula, o cada agente activo se puede administrar en formulaciones de dosificación oral separadas. Cuando se usan las formulaciones de dosificación separadas, un compuesto de Fórmula Estructural I y uno o más agentes activos adicionales se pueden administrar esencialmente al mismo tiempo, es decir de forma concurrente, o en tiempos escalonados por separado, es decir secuencialmente; se sobreentiende que la terapia de combinación incluye todos estos regímenes.

50 Un ejemplo de tratamiento de combinación o prevención de la aterosclerosis puede ser en el que un compuesto de Fórmula Estructural I, o sus sales, se administra en combinación con uno o más de los siguientes agentes activos: agentes antihiperlipídicos; agentes que elevan los niveles en plasma de HDL; agentes antihipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas, ácido acetilsalicílico, y similares. Como se ha indicado en lo que antecede, los compuestos de Fórmula Estructural I se pueden administrar en combinación con más de un agente activo adicional.

Otro ejemplo de terapia de combinación se puede ver en el tratamiento de la diabetes y trastornos relacionados, en 55 la que los compuestos de Fórmula Estructural I, sales de los mismos, pueden usarse de forma eficaz en combinación con, por ejemplo, sulfonilureas, biguanidas, tiazolidinadionas, inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa, otros secretagogos de la insulina, insulina, así como los agentes activos mencionados en lo que antecede para tratar la aterosclerosis.

Los compuestos de la presente invención, y las sales farmacéuticamente aceptables, tienen propiedades farmacológicas valiosas y pueden usarse en composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes son sustancias inertes, tales como, sin limitaciones, portadores, diluyentes, cargas, agentes saborizantes, edulcorantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, agentes humectantes, ligantes, agentes disgregantes, material de encapsulación y otros adyuvantes convencionales. La formulación adecuada depende de la vía de administración escogida. Normalmente, las composiciones farmacéuticas contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 99 por ciento en peso del ingrediente activo.

# ES 2 316 736 T3

- Preferentemente, la formulación farmacéutica está en forma de dosificación unitaria. Una “forma de dosificación unitaria” es una unidad físicamente pequeña que contiene una monodosis, adecuada para la administración en sujetos humanos u otros mamíferos. Por ejemplo, una forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula o comprimido, o una serie de cápsulas o comprimidos. Una “monodosis” es una cantidad predeterminada del compuesto activo de la presente invención, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La cantidad de ingrediente activo en una monodosis puede variarse o ajustarse de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 miligramos o más de acuerdo con el tratamiento concreto implicado.
- El régimen de dosificación que utiliza los compuestos de la presente invención será seleccionado por un experto en las materias médica o veterinaria, en vista de diversos factores, incluidos, sin limitaciones, la especie, la edad, el peso, el sexo y la afección médica del receptor, la gravedad de la afección que se va a tratar, la vía de administración, el nivel de función metabólica y excretora del receptor, la forma de dosificación empleada, el compuesto concreto y su sal empleados y similares.
- Preferentemente, los compuestos de la presente invención se administran en una única dosis diaria, o la dosis diaria total puede administrarse en formas divididas, dos, tres o más veces al día. Por supuesto, cuando la administración se realiza mediante vías transdérmicas, la administración es continua.
- Las vías de administración adecuadas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, por ejemplo, la administración oral, gotas oculares, rectal, transmucosa, tópica o intestinal; administración parenteral (en bolo o infusión), incluidas las inyecciones intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así como las inyecciones intratecal, intraventricular directa, intravenosa, intraperitoneal, intranasal o intraocular. Los compuestos de la invención también se pueden administrar en un sistema de administración del fármaco dirigida, tal como, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico de célula endotelial.
- Las formulaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos y cápsulas. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que pueden también actuar como agentes saborizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, ligantes, agentes disgregantes de comprimidos y material de encapsulación.
- Las formulaciones líquidas estériles incluyen suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. El ingrediente activo se puede disolver o suspender en un portador farmacéuticamente aceptable, tal como agua estéril, disolvente orgánico estéril o una mezcla de ambos, agua estéril y disolvente orgánico estéril.
- Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden fabricar de un modo que es en sí mismo conocido, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización.
- Las siguientes formulaciones farmacéuticas 1 y 2 son únicamente ilustrativas. “Ingrediente Activo” se refiere a un compuesto de acuerdo con la Fórmula Estructural I o sus sales.

## Formulación 1

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

|                       | Cantidad (mg/cápsula) |
|-----------------------|-----------------------|
| Ingrediente activo    | 250                   |
| Almidón seco          | 200                   |
| Estearato de magnesio | 10                    |
| Total                 | 460 mg                |

60

65

# ES 2 316 736 T3

## Formulación 2

Se prepara un comprimido usando los ingredientes siguientes:

|                             | Cantidad (mg/comprimido) |
|-----------------------------|--------------------------|
| Ingrediente activo          | 250                      |
| Celulosa microcristalina    | 400                      |
| Dióxido de silicio, ahumado | 10                       |
| Ácido esteárico             | 5                        |
| Total                       | 665 mg                   |

Los componentes se mezclan y comprimen para formar comprimidos, cada uno con un peso de 665 mg.

En otra forma de realización más de los compuestos de la presente invención, el compuesto está radiomarcado, tal como con carbono 14, o tritiado. Dichos compuestos radiomarcados o tritiados son útiles como patrones de referencia para los ensayos *in Vitro* para identificar nuevos agonistas selectivos de receptores PPAR.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles como agentes farmacéuticos y como herramientas de investigación. Se prefieren ciertos compuestos y afecciones dentro del alcance de esta invención. Las siguientes afecciones, formas de realización de la invención y características del compuesto indicados en forma tabular pueden combinarse de forma independiente para producir diversos compuestos y condiciones del proceso preferidos. La siguiente lista de formas de realización de esta invención no pretende limitar el alcance de esta invención de ninguna manera.

Algunas características preferidas de los compuestos de fórmula I son:

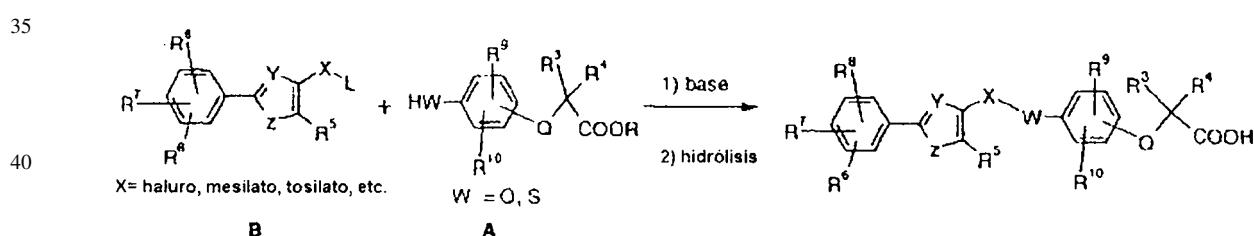
- a) R9 es metilo;
- b) R10 es hidrógeno;
- c) Q es C;
- d) W es O;
- e) X es CH<sub>2</sub>;
- f) Z es N;
- g) Z es O;
- h) Y es O;
- i) Y es S;
- j) R5 es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>;
- k) R5 es ariloxialquilo sustituido;
- l) R5 es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- m) R5 es arilalquilo;
- n) R6 es pirazinilo;
- o) R6 es piradínilo;
- p) R6 es pirimidinilo;
- q) R7 es CF<sub>3</sub>;
- r) R7 es CH<sub>3</sub>;

- s) R<sub>8</sub> es hidrógeno;
- u) T<sub>1</sub> es N;
- 5 t) T<sub>1</sub> es C;
- v) W está unido al anillo de fenilo en posición metal en relación con Q;
- w) Arilo es un grupo fenilo;
- 10 x) Un compuesto de Fórmula I que modula de forma selectiva un receptor delta;
- y) Un compuesto de Fórmula I que es un coagonista de PPAR que modula un receptor gamma y un receptor delta;
- 15 z) Un compuesto de Fórmula I para usar en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular;
- aa) Un compuesto de Fórmula I para usar en el tratamiento del Síndrome X;
- bb) Un compuesto de Fórmula I para usar en el control de la obesidad;
- 20 cc) Un compuesto de Fórmula I para usar en el tratamiento de la diabetes.

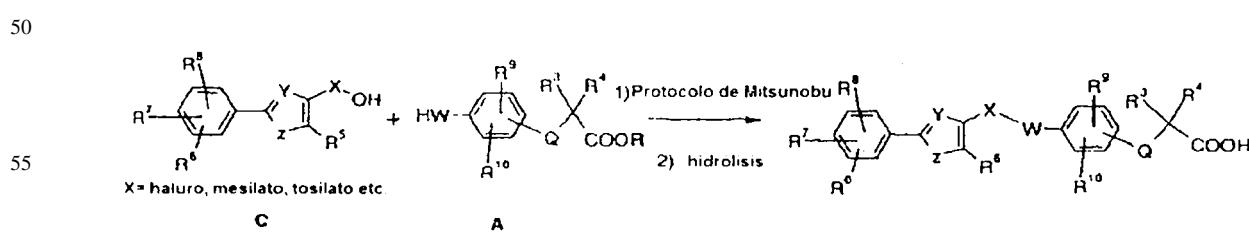
## Síntesis

25 Compuestos de la presente invención se han formado como se describe específicamente en los ejemplos. Además, muchos compuestos se preparan más generalmente como se muestra en los esquemas siguientes. Procedimientos alternativos de síntesis también pueden ser eficaces y conocidos para el experto en la técnica.

30 Por ejemplo, un compuesto intermedio como A se alquila con un haluro de alquilo como el agente B en presencia de una base (p. ej., K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> etc.). La hidrólisis en presencia de NaOH o LiOH acuosos dio el producto ácido.



45 Como alternativa, un compuesto intermedio como A se acopla con un alcohol C en condiciones de reacción de Mitsunobu (DEAD/PPh<sub>3</sub>, ADDP/Pbu<sub>3</sub> etc.). La hidrólisis en presencia de NaOH o LiOH acuosos dio el producto ácido:

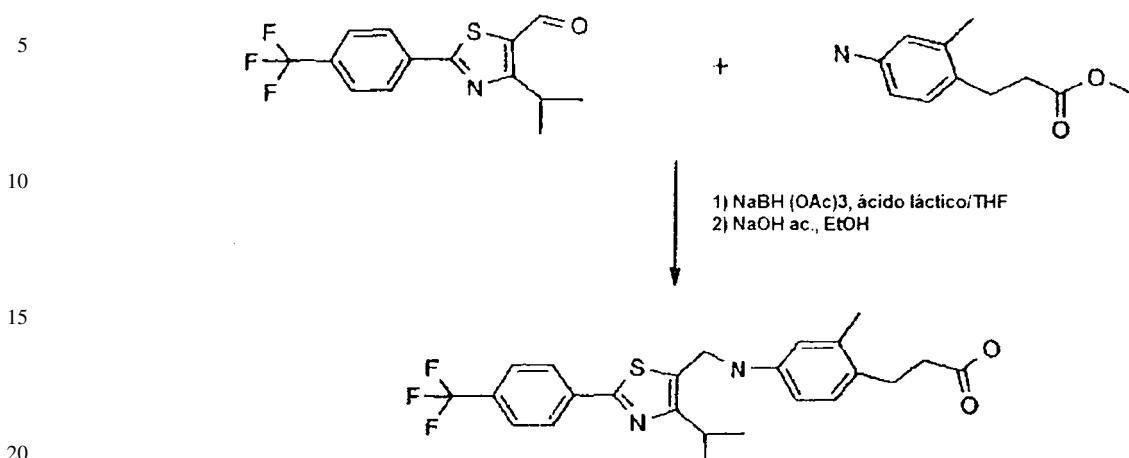


60

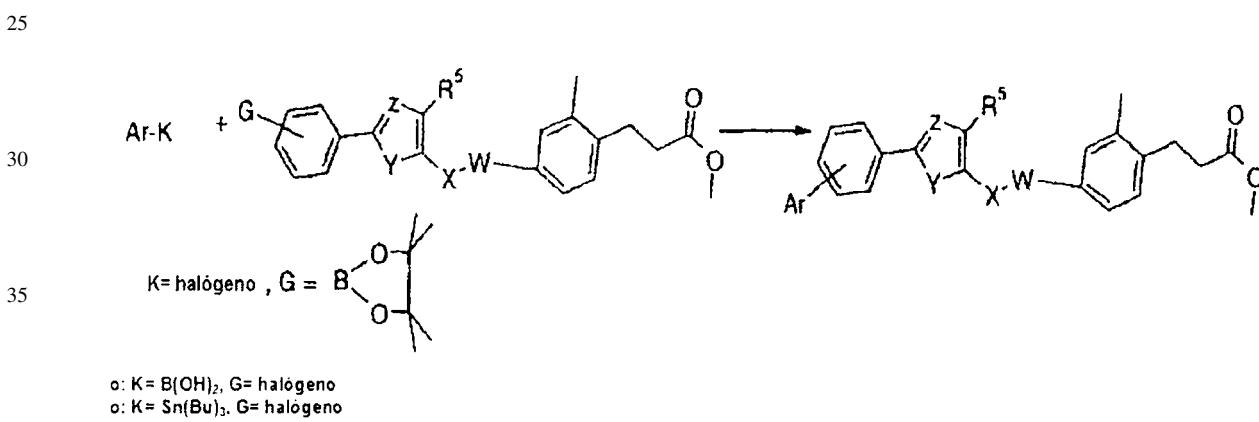
65

# ES 2 316 736 T3

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



Para la síntesis del compuesto biarilo se usan reacciones de acoplamiento de Suzuki o de acoplamiento de Stille:



## Ejemplificación

45 Los ejemplos proporcionados en la presente memoria descriptiva son ilustrativos de la invención que se reivindica en la presente memoria descriptiva y no se pretende que limiten el alcance de la invención reivindicada de ningún modo.

50 Los ejemplos y preparaciones marcados con un asterisco (\*) no son parte de la invención y se facilitan sólo con propósitos de referencia.

## Análisis instrumental

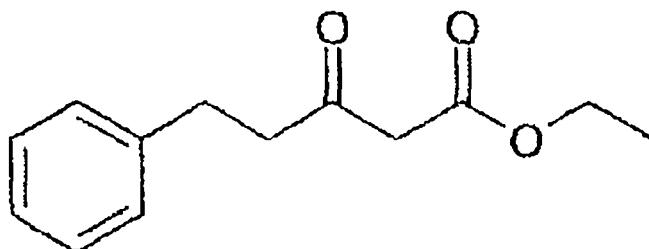
55 Los espectros de infrarrojos se registran en un espectrómetro Perkin Elmer 781. Los espectros RMN <sup>1</sup>H se registran en un espectrómetro de 400 MHz a temperatura ambiente. Los datos se indican del siguiente modo: desplazamiento químico en ppm a partir del patrón interno tetrametilsilano en la escala δ, multiplicidad (a= ancho, s= sencillo, d= doblete, t= triplete, c= cuartete, qn= quintete y m= multiplete), integración, constante de acoplamiento (Hz) y asignación. Los registros RMN <sup>13</sup>C se registran en un espectrofotómetro Varian 400 MHz a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos se indican en ppm a partir de tetrametilsilano en la escala δ, con la resonancia del disolvente empleada como patrón interno (CDCl<sub>3</sub> a 77,0 ppm y DMSO-d<sub>6</sub> a 39,5 ppm). Los espectros de masas de alta resolución se obtienen en espectrofotómetros VGZAB 3F o VG70SE. La cromatografía analítica de capa fina se realiza en reactivo EM 0,25 mm en placas de 60-F en gel de sílice. La visualización se realiza con luz UV.

# ES 2 316 736 T3

\*Preparación 1

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

5



15

A una solución pre-enfriada de LDA (2,0M, 20 ml, 40 mmol) en THE (100 ml) se añade acetoacetato de etilo (2,32 g, 20 mmol) a 0°C. Tras la adición, la mezcla se agita durante 30 min, después se añade, gota a gota, bromuro de bencilo (3,42 g, 20 mmol). Después de agitar a 0°C durante 30 min, la reacción se inactiva mediante HCl 5N, se extrae con éter etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera hasta que llegan a estar neutras.

20

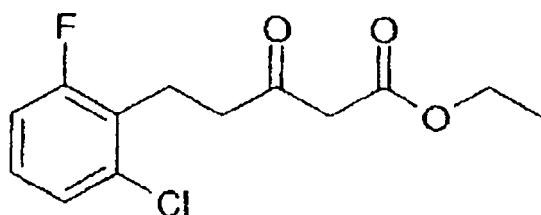
La concentración y la cromatografía en columna dieron 1,6 g del compuesto del título.

Los compuestos siguientes se fabrican de un modo similar:

25 \*Preparación 2

*Éster etílico de ácido 5-(2-cloro-6-fluoro-fenil)3-oxo-pentanoico*

30



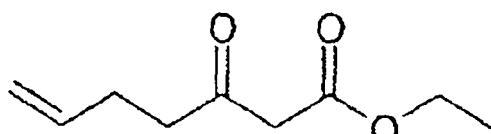
35

\*Preparación 3

40

*Éster etílico de ácido 3-oxo-hepte-6-noico*

45

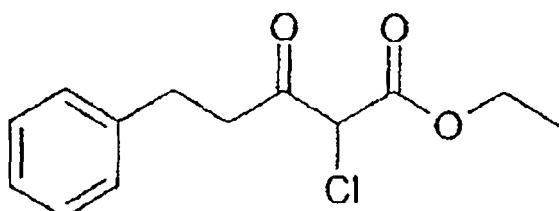


50

\*Preparación 4

*Éster etílico de ácido 2-cloro-3-oxo-5-fenil-pentanoico*

55



60

65

A una solución de éster etílico de ácido 3-oxo-5-fenil-pentanoico (1,6 g, 7,76 mmol) en cloruro de metileno (18 ml) se añade cloruro de sulfurilo (1,15 g, 8,53 mmol) gota a gota. Tras agitar a temperatura ambiente durante 6 horas, la mezcla de reacción se vierte en agua, se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico. La concentración dio los compuestos del título brutos, que se usan para la siguiente etapa sin posterior purificación.

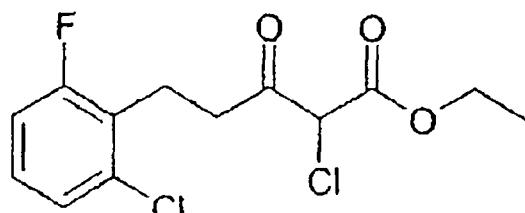
ES 2 316 736 T3

Los siguientes compuestos se preparan de un modo similar:

\*Preparación 5

5 *Éster etílico de ácido 5-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-2-cloro-3-oxo-pentanoico*

10



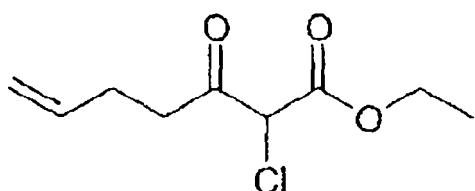
15

\*Preparación 6

Éster etílico de ácido 2-cloro-3-oxo-hept-6-enoico

20

25

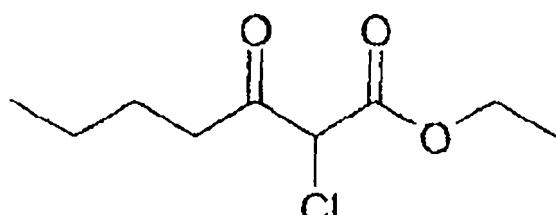


30

\*Preparación 7

Éster etílico de ácido 2-cloro-3-oxo-heptanoico

35



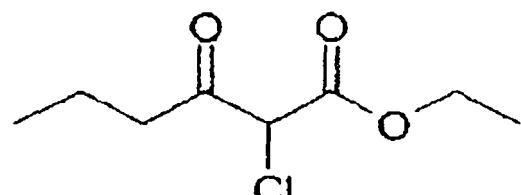
40

\*Preparación 8

45

Éster etílico de ácido 2-cloro-3-oxo-hexanoico

50



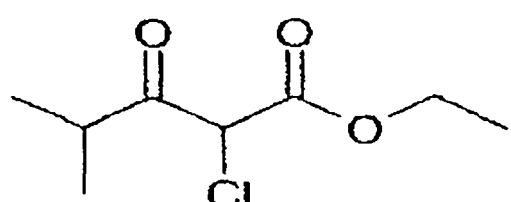
55

\*Preparación 9

Éster etílico de ácido 2-cloro-4-metil-3-oxo-pentanoico

60

65

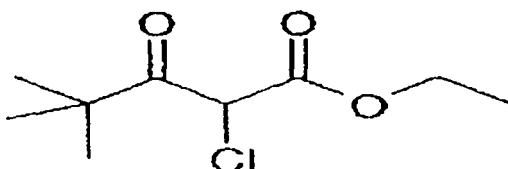


ES 2 316 736 T3

\*Preparación 10

Éster etílico de ácido 2-cloro-4,4-dimetil-3-oxo-pentanoico

5



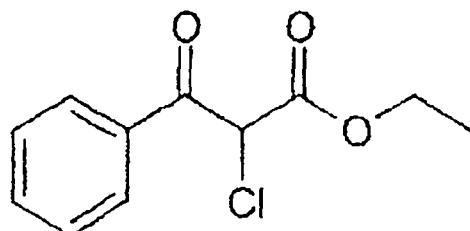
10

\*Preparación 11

15

Éster etílico de ácido 2-cloro-3-oxo-3-fenil-propiónico

20



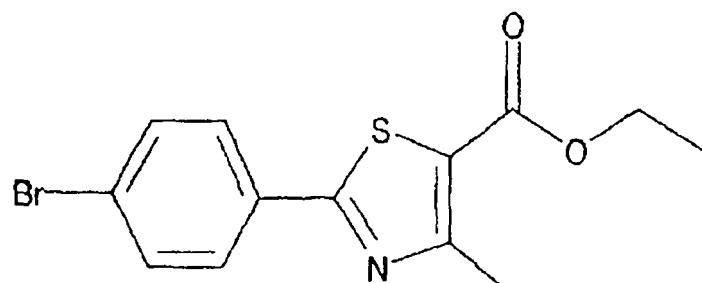
25

\*Preparación 12

30

Éster etílico de ácido 2-(4-bromo-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico

35



40

45

El compuesto 4-bromo-tiobenzamida (5 g) en tolueno se calienta a reflujo durante 1 hora en un matraz equipado con una trampa Dean-Stark. Los compuestos 4-bromo-tioamida (3,4 g, 15 mmol) y 2-cloroacetoacetato de etilo (2,71 g, 16,4 mmol) secos se calientan en etanol (1000 ml) durante la noche. La reacción enfriada se concentra y purifica mediante cromatografía de corto recorrido. Las fracciones que contenían producto puro se concentran para dar 1,5 g (30,6%) del éster en forma de un sólido.

50

Los tiazoles siguientes se preparan de un modo similar:

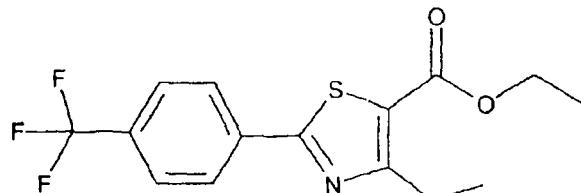
\*Preparación 13

55

Éster etílico de ácido 4-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico

60

65

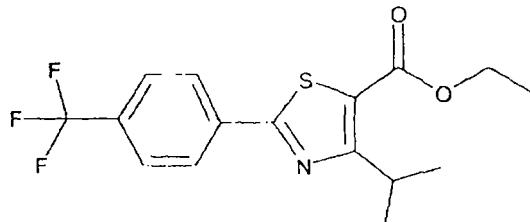


## ES 2 316 736 T3

\*Preparación 14

Éster etílico de ácido 4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico

5

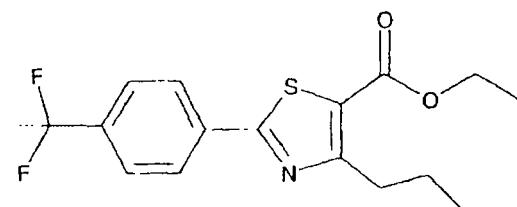


15

\*Preparación 15

Éster etílico de ácido 4-propil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico

20

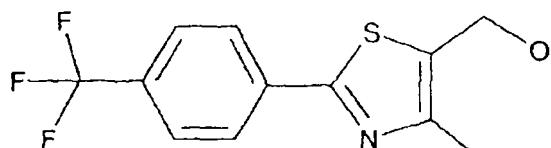


30

\*Preparación 27

35 [4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol

40



45

Una solución de THF (60 ml) de éster etílico de ácido 4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-carboxílico (14,9 g, 47,3 mmol) se enfriá hasta 0°C y lentamente se añade una de LiAlH<sub>4</sub> 1M (47,3 ml, 47,3 mmol). La reacción se calienta hasta la temperatura ambiente lentamente, después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, tlc (15% de EtOAc/hexano) mostró que todo el éster de partida se había consumido. La reacción se enfriá y cuidadosamente se inactiva con 2,4 ml de agua, 2,4 ml de NaOH 5N y 7 ml de agua. El sólido de color marrón claro se filtra a través de celite y se seca para dar 7,70 g del producto bruto. La recristalización en metanol dio alcohol puro.

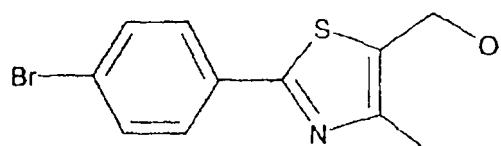
55

Los siguientes compuestos se preparan de un modo similar:

\*Preparación 28

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

60



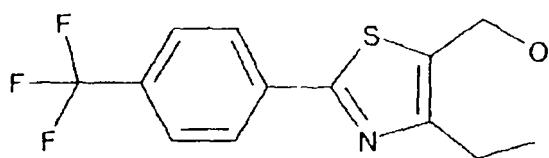
65

ES 2 316 736 T3

\*Preparación 29

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

5

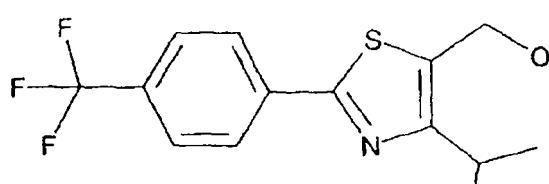


10

\*Preparación 30

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

15

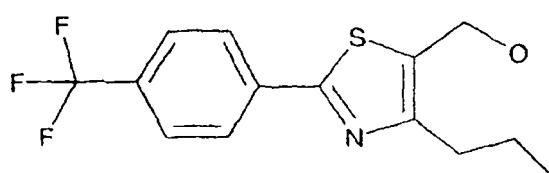


20

25 \*Preparación 31

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

30

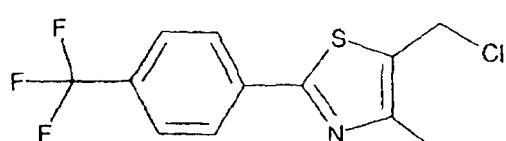


35

\*Preparación 43

5-clorometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol

40



45

Una solución de [4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol (1,03 g, 3,75 mmol) y trietilamina (1,05 ml, 7,5 mmol) en cloruro de metileno (15 ml) se enfriá hasta 0°C, después se añade MeSO2Cl gota a gota. Tras 2 h, la TLC indicó que la reacción no estaba completa y se añadió 10% molar más de trietilamina y MeSO2Cl. Tras 2 horas adicionales, la mezcla de reacción se diluye con cloruro de metileno y se lava con bicarbonato sódico, agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico. La concentración dio el compuesto del título bruto, que se usa para la siguiente etapa sin posterior purificación.

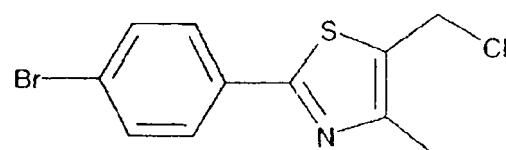
55

Los siguientes compuestos se preparan de un modo similar:

\*Preparación 44

60 5-clorometil-4-metil-2-(4-bromofenil)-tiazol

65

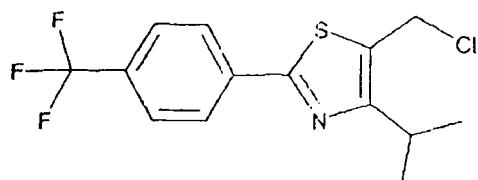


# ES 2 316 736 T3

\*Preparación 45

*5-clorometil-4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol*

5

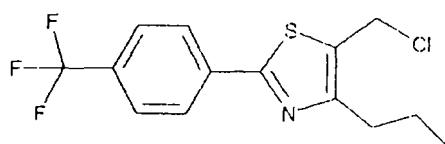


10

\*Preparación 46

*5-clorometil-4-propil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol*

20

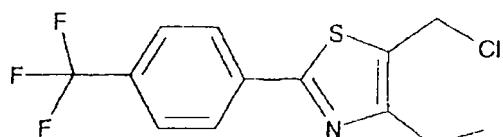


25

\*Preparación 57

*5-clorometil-4-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol*

35

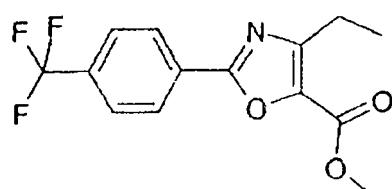


40

\*Preparación 59

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

45



50

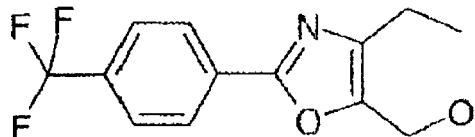
A una solución de ácido 4-trifluorometil benzoico (0,100 g, 0,239 mmol) en metanol (2,0 ml) se añade hidróxido sódico (0,093 g, 0,287 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentra hasta sequedad al vacío para dar 4-trifluorometil-benzoato sódico en forma de un sólido blanco. A continuación, se mezcla con NH<sub>4</sub>OAc (8,32 g, 107,9 mmol) en ácido acético glacial (500 ml) y se calienta a 100°C durante 16 horas. Tras eliminar los disolventes en evaporador rotatorio, el residuo se reparte entre acetato de etilo (300 ml) y bicarbonato sódico saturado (300 ml). Se extrae la capa acuosa con acetato de etilo (300 ml) una vez más. La fase orgánica combinada se lava con salmuera (3 x 500 ml), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se somete a elución por gradiente con de 0 a 10% de acetato de etilo en hexano y se concentra, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. [EI+] de masas 300 (M<sup>+</sup> + H).

\*Preparación 60

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

5

10



A una solución de éster metílico de ácido 4-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol- 5-carboxílico (4,63 g, 15,47 mmol) en THF (100 ml) se añade LiBH4 en una porción a 0°C. La reacción se calienta hasta la temperatura ambiente y se agita durante una hora. Se añade LiBH4 adicional y la reacción se calienta a 60°C durante 30 minutos. La cantidad en exceso de LiBH4 se destruye usando HCl 6N (50 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla se reparte entre acetato de etilo (300 ml) y salmuera (300 ml). La capa orgánica se lava con salmuera (3 x 300 ml), se seca sobre Na2SO4, se filtra y se concentra. El producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 60% en hexano, y se concentra para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. EI+ de masas 272 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

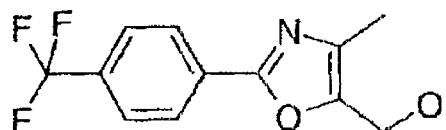
20

\*Preparación 61

25

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

30



Etapa 1

35

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

Los compuestos éster metílico de D,L-alanina (18,5 g, 132 mmol), trietilamina (42 ml, 300 mmol) y diclorometano (300 ml) se agitan en un baño de hielo/agua. Gota a gota se añade cloruro de 4-(trifluorometil)benzoílo (25 g, 120 mmol) y la mezcla resultante se deja agitar durante 20 h a temperatura ambiente. Sucesivamente se añaden 500 ml de agua y 100 ml de ácido clorhídrico 1M. La capa orgánica se separa, se lava con 250 ml cada uno de hidrógeno carbonato de sodio saturado, agua y salmuera, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra hasta un volumen de 100 ml. La mezcla se diluye con 200 ml de hexanos, se enfriá hasta 0°C durante 1 h y el sólido blanco se filtra y se seca al vacío para dar éster metílico de 2-(4-terc-butilbenzoilamino)-propiónico, 26,5 g, 80%, EM (ES): 276 ( $M^+ + 1$ ).

45

Etapa 2

50

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

Una mezcla de éster metílico de ácido 2-(4-terc-butil-benzoilamino)-propiónico (26,3 g, 95,6 mmol), 200 ml de hidróxido sódico 1M y 100 ml de tetrahidrofurano se agita a temperatura ambiente durante 20 h. La solución transparente resultante se enfriá en un baño de hielo/agua y el pH se ajusta a 2 con ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrae con tres porciones de 250 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con 100 ml de cada uno de agua y salmuera, se secan sobre sulfato magnésico anhidro, se filtran y se concentran, para dar ácido 2-(4-terc-butilbenzoilamino)-propiónico en forma de un sólido blanco, 24,6 g, 95%. EM M<sup>+</sup>+1260.

55

Etapa 3

60

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

A una solución de ácido 2-(4-trifluorometil-benzoilamino)-propiónico (33,4 g, 128 mmol) se añade cloruro de oxalilo (111 ml, 1,27 mol) y 1 gota de DMF y la solución se agita durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminan al vacío y se añade tolueno (20 ml). A continuación, el tolueno se elimina al vacío. Al aceite bruto resultante se disuelve en 50 ml de cloruro de metileno, se enfriá hasta 0°C y se añade trietilamina (27 ml, 192 mmol), seguida por metanol (50 ml). Tras 3 h, los componentes volátiles se eliminan al vacío y el aceite bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en columna (20%-50% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 12,6 g (35%) de éster

# ES 2 316 736 T3

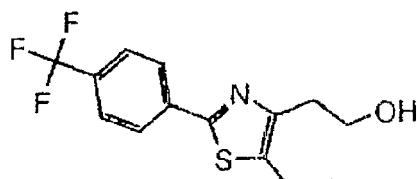
metílico de ácido 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-carboxílico. Este éster (2,0 g, 7,0 mmol) se reduce hasta el alcohol mediante disolución en THF (50 ml) y se añaden 4 eq. de LiBH<sub>4</sub> (0,610 g, 28,0 mmol) para proporcionar 1,8 g (100%) de [4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-metano. EM M<sup>+</sup> + 1258.

5

\*Preparación 62

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

10



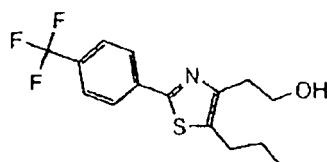
15

\*Preparación 63

20

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

25



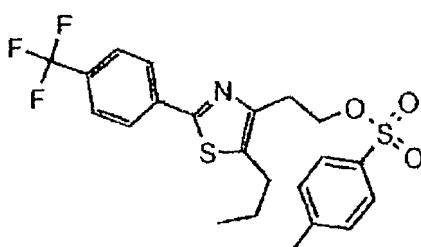
30

\*Preparación 64

Éster 2-[5-propil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]etílico de ácido tolueno-4-sulfónico

35

40



45

## Etapa A

El compuesto éster metílico de ácido 3-oxo-heptanoico (25 g, 0,157 mol) se disuelve en diclorometano anhidro (DCM) (200 ml) y, después, se enfriá hasta 0°C-5°C en agitación. Gota a gota se añade una solución de bromo (25,25 g, 0,160 mol) en DCM (50 ml) durante 2 horas a la solución del beta ceto-éster. Tras la adición, la mezcla se deja agitar durante 0,5 h a 0°C, después se retira el baño de hielo y la mezcla se deja agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. La TLC mostrará un consumo completo del material de partida, después se añade agua helada (200 g) en agitación. Se recoge la capa orgánica y se lava con agua fría (2 veces) y salmuera. La solución filtrada se seca sobre sulfato sódico anhidro, después se concentra hasta obtener un líquido transparente. El éster metílico de ácido 4-bromo-3-oxo-heptanoico bruto (31,5 g, 0,135 mol), rendimiento del 86%, se usa sin posterior purificación.

60

## Etapa B

El compuesto éster metílico de ácido 4-bromo-3-oxo-heptanoico (6,0 g, 25,0 mmol) se disuelve en etanol desnaturalizado (100 ml) y se añade para-trifluorometil benzamida (5,0 g, 24,4 mmol) en una porción. En la reacción se purga el aire y se lava con nitrógeno, después se calienta hasta refluo. La reacción se monitoriza mediante TLC y HPLC y, cuando se complete, se deja enfriar hasta la temperatura ambiente. Se elimina el disolvente y la reacción se diluye con acetato de etilo (200 ml), seguido por lavados con solución de bicarbonato sódico saturado, agua y salmuera. La solución de acetato de etilo se seca sobre sulfato sódico anhidro, después se concentra y se purifica usando cromatografía de columna ultrarrápida (10% de EtOAc/hexanos) para dar éster metílico de ácido [[5-propil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-acético (8,66 g, 24,2 mmol) o un rendimiento del 98%.

# ES 2 316 736 T3

## Etapa C

El éster metílico de ácido [[5-propil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-acético (8,66 g, 24,2 mmol) se disuelve en 100 ml de tetrahidrofurano (THF) anhidro y después se enfriá hasta 0°C en agitación. Lentamente y con jeringuilla 5 se añade hidruro de litio aluminio (24,2 ml 1M en THF, 24,2 mmol) y la reacción se monitoriza mediante TLC. Tras la conversión completa, la reacción se inactiva cuidadosamente usando agua, base y agua. A la reacción se añade celite, seguido pro éter detílico, y, después, la mezcla se filtra a través de un tapón de celite. A continuación se separan las 10 dos fases y la capa orgánica se lava usando agua y salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra. El compuesto 2-[5-propil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etanol puro (5,739 g, 18,2 mmol) se obtiene con un rendimiento del 75% tras la cromatografía de columna ultrarrápida.

## Etapa D

15 El compuesto 2-[5-propil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etanol (5,739 g, 18,2 mmol) se disuelve en diclorometano anhidro (DCM) (100 ml) y se añaden dimetilamino piridina (0,670 g, 5,46 mmol), anhídrido tósico (11,9 g, 36,4 mmol) y piridina (5 ml, 64 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se monitoriza mediante TLC y, tras el consumo completo del alcohol de partida, la reacción se diluye con DCM y se extrae frente a solución de bicarbonato 20 sódico saturado. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, después se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra. El éster 2-[5-propil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etílico de ácido tolueno-4-sulfónico puro (4,46 g, 9,5 mmol) se obtiene tras cromatografía de columna ultrarrápida.

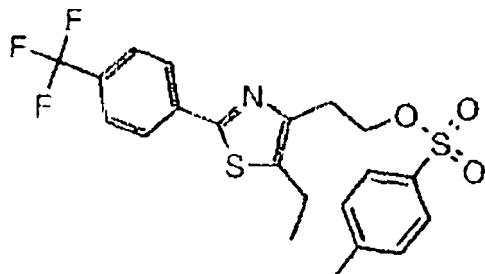
Los compuestos siguientes se preparan de un modo similar:

25 \*Preparación 65

Éster 2-[5-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etílico de ácido tolueno-4-sulfónico

30

35



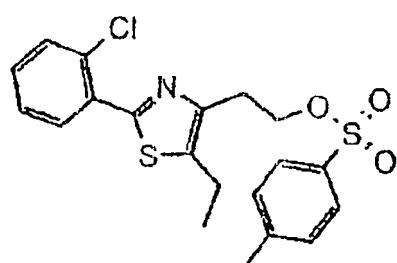
40

45 \*Preparación 66

Éster 2-[2-(2-cloro-fenil)-5-ethylthiazol-4-yl]-ethoxyethanesulfonate

50

55



60

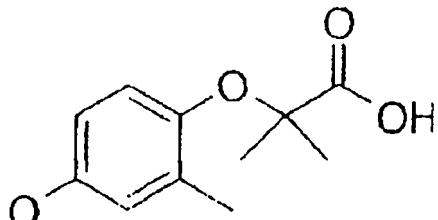
65

# ES 2 316 736 T3

\*Preparación 67

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

5



10

15

### Etapa A

#### Éster etílico de ácido 2-(4-bencíloxi-2-formilfenoxi)-2-metil propiónico

Los compuestos 5-bencíloxi-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) se calientan a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfriá y se reparte entre agua (30 ml) y éter 75 ml). La capa orgánica se lava con salmuera (15 ml). Las capas acuosas se vuelven a extraer con acetato de etilo (30 ml) y la capa orgánica se lava con salmuera (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentran hasta obtener un aceite marrón. El producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida usando hexanos: acetato de etilo (2,5:1) para dar un sólido de color amarillo claro (3,04 g, 89%): Pf: 65°C; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,24 (t, 3H, J= 7,1 Hz), 1,62 (s, 6H), 4,23 (c, 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); EM (ES) m/e 343,1 [M+1].

25

30

### Etapa B

#### Éster etílico de ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenoxy)-2-metil-propiónico

El éster etílico de ácido 2-(4-bencíloxi-2-formila-fenoxy)-2-metil-propiónico (9,00 g, 26,3 mmol) en etanol (250 ml) se trata con Pd/C al 5% (1,25 g) e hidrógeno (413,7 kPa, 60 psi, ta, durante la noche). Se añade Pd/C al 5% adicional (1,25 g) y la reacción continúa durante 6 h a 40°C. La mezcla se filtra y concentra hasta obtener un aceite de color marrón (6,25 g). Este aceite contenía 9%mol de éster etílico de ácido 2-(4-hidroxi-2-hidroximetil-fenoxy)-2-metil-propiónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,26 (t, 3H, J= 7,3 Hz), 1,51 (s, 6H), 2,14 (s, 3H), 4,24 (c, 2H, J= 7,3 Hz), 5,68 (as, 1H), 6,47 (dd, 1H, J= 3,4, 8,8 Hz), 6,59 (d, 1H, J= 8,3 Hz), 6,60 (as, 1H).

45

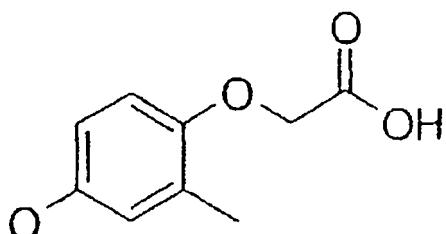
El compuesto siguiente se prepara de un modo similar:

50

\*Preparación 68

## Ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenoxy)-acético

50



55

60

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

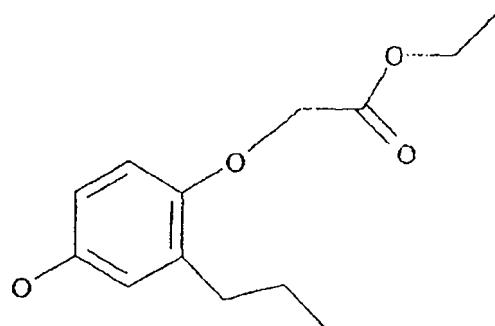
65

# ES 2 316 736 T3

\*Preparación 69

## *Éster etílico de ácido (4-hidroxi-2-propil-fenoxy)-acético*

5



### Etapa A

#### *4-benciloxi-2-propilfenol*

El compuesto 2-alil-4-benciloxifenol (documento WO 9728137 A1 19970807, Adams, A.D. y col.) (5,00 g, 20,8 mmol) en acetato de etilo (40 ml) se trata con Pd/C al 5% (0,25 g) e hidrógeno (101,3 kPa, 1 atm) a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se filtra y se concentra. El producto bruto se purifica en un sistema Biotage de chromatografía a presión media usando un cartucho de fase normal de 40 l y se eluyó con acetato de etilo al 10% en hexanos, para dar un sólido de color marrón (2,8 g, 56%).  $R_f = 0,33$  (25% de EtOAc/Hexanos); RMN  $^1H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,44-7,31 (m, 5H), 6,78 (s, 1H), 6,69 (d, J= 1,5 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 2,55 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 1,64 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 0,97 (t, J= 7,3 Hz, 3H).

### Etapa B

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

35

Una solución de 4-benciloxi-2-propilfenol (0,50 g, 1,94 mmol) en DMF seco (7 ml) se enfriá en un baño de hielo y se trata con NaH (0,15 g, 3,8 mmol, dispersión oleosa al 60%). Se retira el baño de hielo, se añade bromoacetato de etilo (0,43 ml, 3,9 mmol) y la mezcla se coloca en un baño de aceite ( $T = 85^\circ C$ ). Tras 18 h, la mezcla de reacción se enfriá y se concentra al vacío. El residuo se diluye con EtOAc, se lava con salmuera (2 veces), se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra. El producto bruto se purifica mediante cromatografía radial usando acetato de etilo al 10% en hexanos, para dar un sólido marrón (0,62 g, 97%). RMN  $^1H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  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), 4,25 (c, J= 7,0 Hz, 2H), 2,63 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 1,64 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 1,29 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 0,95 (t, J= 7,3 Hz, 3H); EM (FIA) m/e 329 (M+1).

40

### Etapa C

#### *Éster etílico de ácido (4-hidroxi-2-propilfenoxi)acético*

45

50

Una solución de éster etílico de ácido (4-benciloxi-2-propilfenoxi)acético (0,60 g, 1,83 mmol) en THF (15 ml) se trata con Pd/C al 5% (75 mg) e hidrógeno (413,7 kPa, 60 psi) a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se filtra y se concentra. El producto bruto se purifica mediante cromatografía radial usando acetato de etilo al 15% en hexanos, para dar un sólido marrón (0,25 g, 57%). RMN  $^1H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  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 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 2,61 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 1,63 (c, J= 7,5 Hz, 2H), 1,29 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 0,95 (t, J= 7,3 Hz, 3H); EM (FIA) m/e 239 (M+1).

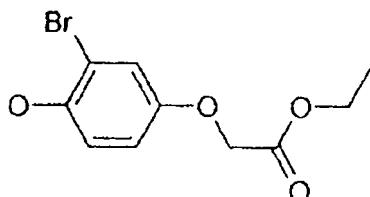
55

\*Preparación 70

#### *Éster etílico de ácido (3-bromo-4-hidroxi-fenoxy)-acético*

60

65



# ES 2 316 736 T3

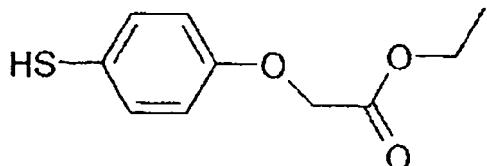
A una solución de éster etílico de ácido (4-hidroxi-fenoxy)-acético (0,59 g, 3 mmol) en ácido acético (1,5 ml) se añade bromo (0,48 g, 9 mmol) en ácido acético (0,5 ml) a temperatura ambiente. Tras 5 minutos, el disolvente se evapora y purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto del título (0,6 g).

5

\*Preparación 71

## Éster etílico de ácido (4-mercaptop-fenoxy)-acético

10



15

### Etapa A

20

## Éster etílico de ácido (4-clorosulfonil-fenoxy)-acético

Al ácido clorosulfónico (15 ml) se añade, gota a gota a 0°C, éster etílico del ácido fenoxy-acético (9,1 ml). La reacción se agita a 0°C durante 30 min, se deja calentar hasta la temperatura ambiente. Tras 2 horas, la mezcla de reacción se vierte en hielo, el producto sólido se recoge mediante filtración y se seca al vacío.

25

### Etapa B

30

## Éster etílico de ácido (4-mercaptop-fenoxy)-acético

A una mezcla de éster etílico de ácido (4-clorosulfonil-fenoxy)-acético (0,98 g, 3,5 mmol) y polvo de estaño (2,1 g) en etanol (4,4 ml) se añade HCl en dioxano (1,0M, 4,4 ml) en nitrógeno. La mezcla se calienta hasta reflujo durante 2 horas, se vierte en hielo y cloruro de metileno y se filtra. Las capas se separan y se extraen con cloruro de metileno, se secan y se concientan. El producto bruto se usa para la siguiente etapa sin purificar.

35

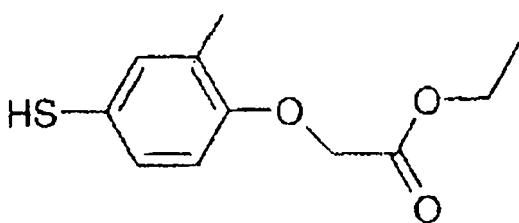
Los compuestos siguientes se fabrican de un modo similar:

40

\*Preparación 72

## Éster etílico de ácido (4-mercaptop-2-metil-fenoxy)-acético

45



50

Este compuesto también se puede preparar mediante el procedimiento siguiente: A una suspensión agitada de polvo de Zn (10 pm, 78,16 g, 1,2 mol) y diclorodimetilsilano (154,30 g, 145,02 ml, 1,2 mol) en 500 ml de dicloroetano se añade una solución de éster etílico de 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 se lleva a cabo a una velocidad de modo que se mantenga la temperatura interna a -52°C, enfriando con agua refrigerada en caso necesario. Una vez que la adición está completa, la mezcla se calienta a 75°C durante 1 hora. Despues se enfria hasta la temperatura ambiente, se filtra y se concienta iv. Se añade MTBE, lavado dos veces con solución de LiCl Saturada, se concienta iv de nuevo. Se suspende el residuo en CH<sub>3</sub>CN, se lava con hexano (4 veces) y se concienta iv para dar una mezcla bifásica. Se deja reposar en un embudo separador y se separan las capas, manteniendo la capa del fondo para obtener el producto. La filtración a través de un tapón de gel de sílice (1 kg, 25% de EtOAc/hexano) y la posterior concentración dio 61 g (79%) de un aceite transparente incoloro.

55

60

65

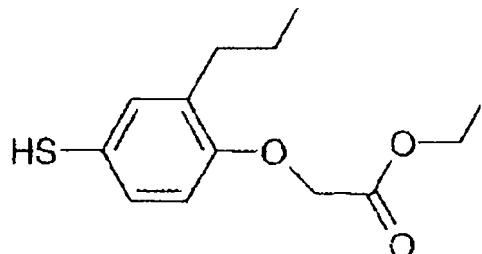
RMN (DMOS-d<sub>6</sub>) δ 7,1 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,15 (c, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,2 (t, 3H).

# ES 2 316 736 T3

\*Preparación 73

Éster etílico de ácido (4-mercaptopropanofenoxi)-acético

5



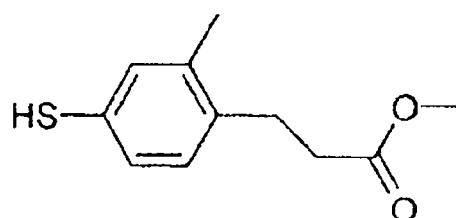
15

\*Preparación 74

Éster metílico de ácido 3-(4-mercaptopropanofenoxi)-propiónico

20

25



30

Etapa A

Éster metílico de ácido 3-(4-dimetiltiocarbamoiloxi-2-metilfenil)-propiónico

35

El éster metílico del ácido 3-(4-hidroxipropanofenoxi)-propiónico (5,0 g, 25,75 mmol) se disuelve en dioxano seco (100 ml) y se combina con 4-dimetilaminopiridina (0,500 g, 2,6 mmol), trietilamina (7,0 ml, 51,5 mmol) y cloruro de dimetilaminotiocarbamoflo (4,5 g, 32,17 mmol). La reacción se calienta hasta reflujo en nitrógeno. La reacción se monitoriza mediante TLC hasta que se consuma todo el fenol, 20 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se diluye con acetato de etilo (200 ml). Se añade agua (75 ml) y se separan las dos capas. La capa orgánica se lava con salmuera (75 ml), después se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se retira el disolvente y el residuo se seca al vacío.

45

Etapa B

Éster metílico de ácido 3-(4-dimethylcarbamoylsulfanil-2-metilfenil)-propiónico

50

El éster metílico de 3-(4-dimetiltiocarbamoiloxi-2-metilfenil)-propiónico, tomado bruto de la etapa anterior, se diluye con 75 ml de tetradecano y se calienta hasta reflujo en nitrógeno. La reacción se monitoriza mediante TLC hasta que se completa toda la conversión, 20 horas. La reacción se deja enfriar hasta la temperatura ambiente, después el tetradecano se decanta del aceite resultante. El residuo se lava varias veces con hexanos. Este aceite se purifica después usando cromatografía ultrarrápida, lo que da 5,01 g o 69% (2 etapas) del producto.

55

Etapa C

Éster metílico de ácido 3-(4-mercaptopropanofenoxi)-propiónico

60

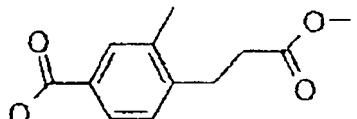
El éster metílico de ácido 3-(4-dimethylcarbamoylsulfanil-2-metilfenil)-propiónico (5,01 g, 17,8 mmol) se diluye con metanol (30 ml) y a esto se añade metóxido sódico (1,7 ml de 4M en metanol, 7,23 mmol). La reacción se calienta hasta reflujo en nitrógeno y se monitoriza mediante TLC. Una vez que la conversión está completa, 20 horas, la reacción se deja enfriar hasta la temperatura ambiente. La reacción se neutraliza con HCl 1 N (7,23 ml) y se diluye con acetato de etilo (150 ml). Las dos fases se separan y la capa orgánica se lava con agua (75 ml), después salmuera (75 ml). A continuación, la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, después se concentra para dar 4,43 g del producto bruto que se usa sin posterior purificación.

# ES 2 316 736 T3

\*Preparación 75

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

5



10

Etapa A

### Éster bencílico de ácido 4-bromo-3-metil-benzoico

15

A una solución de éster bencílico de ácido 4-bromo-3-metil-benzoico (25,3 g, 0,118 mol) en DMF (200 ml) se añade Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (76,6 g, 0,235 mol), seguido por bromuro de bencilo (15,4 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se filtra a través de celite. El filtrado se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico, la concentración dio el producto del título.

20

Etapa B

### Éster bencílico de ácido 4-(2-metoxicarbonil-vinil)-3-metil-benzoico

25

A una solución de éster bencílico de ácido 4-bromo-3-metil-benzoico (36 g, 118 mol) en proprionitrilo (1000 ml) se añade acrilato de metilo (43,3 ml) y diisopropiletilamina (42 ml), la solución se desgasifica y se carga con nitrógeno tres veces. A esta mezcla se añaden tri-o-tolil-fosfano (14,5 g) y acetato de paladio (5,34 g) en nitrógeno, después se calienta a 110°C durante la noche, se enfriá hasta la temperatura ambiente, se filtra a través de celite. El disolvente se evapora, el residuo se suspende en acetato de etilo y se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico. La concentración y la cromatografía en columna en gel de sílice eluida con hexanos y acetato de etilo dieron el compuesto del título (31 g, 84,7%).

Etapa C

35

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

40

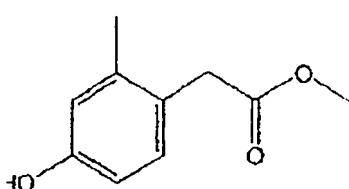
Una mezcla de éster bencílico de ácido 4-(2-metoxicarbonil-vinil)-3-metil-benzoico (11,6 g, 37,4 mmol) y Pd/C (5%, 1,5 g) en THF (300 ml) y metanol (100 ml) se agita a 413,7 kPa, (60 psi) de hidrógeno durante la noche. El catalizador se elimina mediante filtración, el filtrado se concentra y da el compuesto del título (8,3 g, 100%).

\*Preparación 76

45

## Éster metílico de ácido (4-hidroxi-2-metil-fenil)-acético

50



55

Etapa A

60

El compuesto ácido 4-metoxi-2-metilbenzoico (2,5 g, 15,04 mmol) se agita en cloruro de tionilo (50 ml) a reflugio 2 horas. La mezcla se concentra y diluye con tolueno (10 ml) y se concentra. El sólido resultante se seca al vacío 18 horas. El cloruro ácido resultante se agita en 20 ml de éter a 0°C. Una solución de diazometano (39,6 mmol) en éter (150 ml) se añade a la solución de cloruro ácido y se agita 18 horas. La solución de diazocetona resultante se concentra. El residuo se agita en metano (100 ml) y se añade una solución de benzoato de plata en trietilamina (1,0 g en 10 ml) y la reacción se calienta hasta 60°C y se agita 1 hora. La mezcla se concentra, se diluye con ácido clorhídrico acuoso 1,0N (20 ml), se extrae hasta obtener tres porciones de acetato de etilo (de 50 ml cada una). Los extractos se combinan, se lavan con hidrógeno carbonato de sodio saturado acuoso, agua y salmuera (50 ml cada uno), se secan sobre sulfato magnésico anhidro, se filtran y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos: acetato de etilo en una proporción de 9:1 para dar 1,5 g (51%) del éster homologado en forma de un sólido blanco.

# ES 2 316 736 T3

## Etapa B

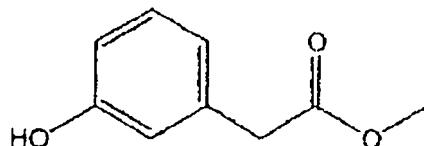
El éster metílico de ácido (4-metoxi-2-metil-fenil)-acético (1,5 g, 7,72 mmol) se agita en diclorometano (50 ml) a 0°C. Se añade cloruro de aluminio (4,13 g, 31 mmol), seguido por etano tiol (2,9 ml, 38,6 mmol). La mezcla resultante 5 se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añade agua (50 ml) y el producto se extrae en acetato de etilo (3x50 ml), los extractos se combinan, se secan sobre sulfato magnésico anhídrico, se filtran y se concentran para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 1,4 g, 100%. EM M<sup>+</sup> + 181. La estructura se confirma mediante espectroscopía RMN <sup>1</sup>H.

10

\*Preparación 77

### Éster metílico de ácido (3-hidroxi-fenil)-acético

15



20

## Etapa A

### Éster metílico de ácido (3-hidroxi-fenil)-acético

25

El ácido (3-hidroxi-fenil)-acético (5,0 g, 32,86 mmol) se agita en metanol (100 ml) y se añade ácido sulfúrico concentrado (98%) puro. La mezcla se calienta hasta reflujo 18 horas. La reacción se enfria y se concentra. El residuo se diluye con agua (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (3X50 ml). Los extractos combinados se secan sobre sulfato magnésico anhídrico, se filtran y se concentran para dar el compuesto del título en forma de un aceite naranja, 30 5,46 g, 100%. EM M<sup>+</sup> + 1 167. La estructura se confirma mediante espectroscopía RMN <sup>1</sup>H.

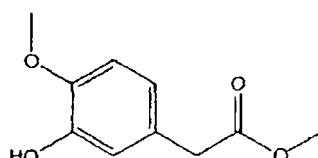
Los compuestos siguientes se preparan de un modo similar:

35

\*Preparación 78

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

40



45

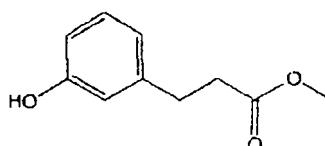
Un aceite naranja. EM M<sup>+</sup> + 1 197. La estructura se confirma mediante espectroscopía RMN <sup>1</sup>H.

50

\*Preparación 79

### Éster metílico de ácido 3-(3-hidroxi-fenil)-propiónico

55



60

## Etapa A

### Éster metílico de ácido 3-(3-hidroxi-fenil)-propiónico

65

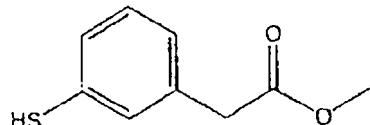
Un aceite naranja. EM M<sup>+</sup> + 1 181. La estructura se confirma mediante espectroscopía RMN <sup>1</sup>H.

\*Preparación 80

*Éster metílico de ácido (3-mercaptop-fenil)-acético*

5

10



Etapa A

*Éster metílico de ácido (3-dimetiltiocarbamoiloxy-fenil)-acético*

15

20

Una mezcla de éster metílico de ácido (3-hidroxi-fenil)-acético (5,5 g, 33,1 mmol), cloruro de N,N-dimetil tiocarbamofo (5,11 g, 41,38 mmol), trietilamina (9,2 ml, 66,2 mmol), N,N-dimetilaminopiridina (0,4 g, 3,31 mmol) y dioxano (50 ml) se agita a reflujo 18 horas. La mezcla se concentra, se reparte entre ácido clorhídrico acuoso 1M (200 ml) y acetato de etilo (3x 75 ml). Los extractos combinados se secan sobre sulfato magnésico anhidro, se filtran, se concentran y se purifican mediante cromatografía en sílice eluyendo el producto con diclorometano para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón, 6,8 g, 81%. EM M<sup>+</sup> + 1 254. La estructura se confirma mediante espectroscopia RMN <sup>1</sup>H.

25

Etapa B

30

*Éster metílico de ácido (3-dimetilcarbamoylsulfanil-fenil)-acético*

El éster metílico de ácido (3-dimetiltiocarbamoiloxy-fenil)-acético (6,8 g, 26,84 mmol) se agita en tetradecano (30 ml) a 255°C durante 8 horas. La mezcla se enfriá, el residuo se purifica mediante cromatografía en sílice, eluyendo el producto con hexanos a una proporción de 1:1 de hexanos: acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un aceite naranja, 4,9 g, 58%. EM M<sup>+</sup> + 1 254. La estructura se confirma mediante espectroscopia RMN <sup>1</sup>H.

35

Etapa C

40

*Éster metílico de ácido (3-mercaptop-fenil)-acético*

45

Una mezcla de éster metílico de ácido (3-dimethylcarbamoylsulfanil-fenil)-acético (2,0 g, 7,9 mmol), hidróxido potásico (1,4 g, 24 mmol), metanol (50 ml) y agua (5 ml) se agita a reflujo 3 horas. La mezcla se concentra y el producto se reparte entre ácido clorhídrico acuoso 1M (50 ml) y acetato de etilo (3 x 75 ml). Los extractos combinados se secan sobre sulfato magnésico anhidro, Se filtran y se concentran. El residuo se suspende en metanol (50 ml), se añaden 2 ml de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla se somete a reflujo 3 horas. La mezcla se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía en sílice eluyendo con hexanos: acetato de etilo a una proporción de 7:3 para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro, 1,0 g, 69%. EM M<sup>+</sup> + 1 183. La estructura se confirma mediante espectroscopia RMN <sup>1</sup>H.

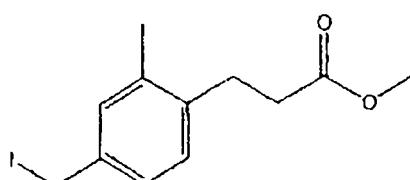
50

\*Preparación 81

*Éster metílico de ácido 3-(4-yodometil-2-metil-fenil)-propiónico*

55

60



Etapa A

65

*Éster metílico de ácido 3-(4-hidroximetil-2-metil-fenil)-acrílico*

70

75

Una mezcla de metil-4-bromo-3-metilbenzoato (5,7 g, 24,88 mmol), hidruro de litio aluminio (29 ml, 29 mmol, solución 1M en tetrahidrofurano) y tetrahidrofurano (100 ml) se agita en hielo/agua durante 1 hora. La reacción se inactiva con ácido clorhídrico acuoso (50 ml, 1M). El producto se extrae en acetato de etilo (3X100 ml). Los extractos combinados se secan sobre sulfato magnésico anhidro, se filtran y se concentran. El producto bruto se suspende en propionitrilo (100 ml). Secuencialmente se añaden metilacrilato (10 ml, 121,5 mmol), acetato de paladin (1,12 g, 5

## ES 2 316 736 T3

mmol), tri-o-tolilfosfina (3,0 g, 10 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (8,7 ml, 50 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calienta hasta 110°C 3 horas. La mezcla se concentra y el residuo se diluye con ácido clorhídrico acuoso (100 ml, 1M). El producto se extrae con diclorometano (2x100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Los extractos combinados se secan sobre sulfato magnésico anhidro, se filtran, se concentran y purifican mediante cromatografía en sílice eluyendo con hexanos: acetato de etilo en una proporción de 7:3 a hexanos: acetato de etilo en una proporción de 1:1, para dar el producto puro en forma de un aceite amarillo, 4,7 g, 91%. EM M<sup>+</sup> + 1 207. La estructura se confirma mediante espectroscopia RMN <sup>1</sup>H.

### Etapa B

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

Una mezcla de éster metílico de ácido 3-(4-hidroximetil-2-metil-fenil)-acrílico (4,7 g, 22,8 mmol), níquel Raney (0,668 g) y tetrahidrofurano (618 ml) se agita en 410 kPa (60 psig). Hidrógeno 24 horas. El catalizador se elimina mediante filtración y la mezcla se concentra para dar el producto en forma de un aceite amarillo, 4,3 g, 91%. La estructura se confirma mediante espectroscopia RMN <sup>1</sup>H.

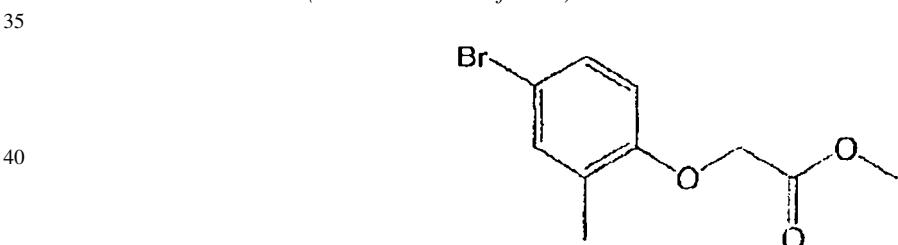
### Etapa C

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

Una mezcla de éster metílico de ácido 3-(4-hidroximetil-2-metil-fenil)-propiónico (0,62 g, 2,98 mmol), trifénilfosfina (0,86 g, 3,27 mmol) y diclorometano (10 ml) se agita a temperatura ambiente. Se añade una solución de yoduro (0,83 g, 3,27 mmol) en benceno (5 ml) y la mezcla negra se agita a temperatura ambiente 2 horas. La mezcla marrón se diluye con hidrógeno sulfito de sodio acuoso al 10% (5 ml) y la mezcla transparente resultante se lava con acetato de etilo (3x50 ml). Los extractos combinados se secan sobre sulfato magnésico anhidro, se filtran y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía en sílice eluyendo con hexanos: acetato de etilo en una proporción de 9:1 para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino marfil, 0,68 g, 72%. EM M<sup>+</sup> + 1 319. La estructura se confirma mediante espectroscopia RMN <sup>1</sup>H.

30 \*Preparación 82

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



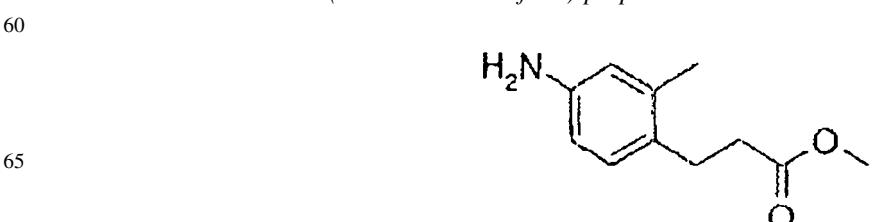
### 45 Etapa A

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

50 Una mezcla de 4-bromo-2-metilfenol (1,0 g, 5,35 mmol), hidruro sódico (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 agita a temperatura ambiente 18 horas. La mezcla se diluye con agua (50 ml) y el producto se extrae hasta acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos combinados se secan sobre sulfato magnésico anhidro, se filtran, se concentran y se purifican mediante cromatografía en sílice, eluyendo con hexanos: acetato de etilo en una proporción de 8:2 para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 1,03 g, 74%. EM M<sup>+</sup> + 259. La estructura se confirma mediante espectroscopia RMN <sup>1</sup>H.

55 \*Preparación 83

#### 60 Éster metílico de ácido 3-(4-amino-2-metil-fenil)-propiónico



# ES 2 316 736 T3

## Etapa A

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

5 A una solución de 2-bromo-5-nitrotolueno (3,11 g, 14,39 mmol) en propionitrilo (105 ml) se añade DIPEA (5,1 ml, 29,28 mmol). La mezcla se desgasifica tres veces. Se añade acrilato de metilo (5,2 ml, 57,74 mmol) y la mezcla se desgasifica. Se añaden tri-o-tolilfosfina (1,77 g, 5,82 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,64 g, 2,85 mmol) y la mezcla se desgasifican dos veces finales, seguido por calentamiento a 110°C durante 4 horas. Tras enfriamiento, la mezcla se pasa a través de celite y se concentra el filtrado. El residuo se reparte entre Et<sub>2</sub>O y HCl 1N. Las fases orgánicas se lavan con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, y se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El material bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (2,90 g, 91%).

## Etapa B

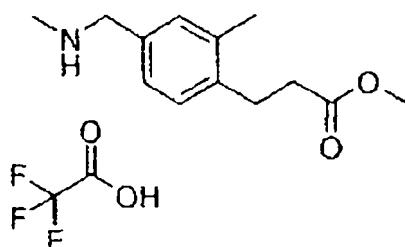
15 *Éster metílico de ácido 3-(4-amino-2-metil-fenil)-propiónico*

Una mezcla de éster metílico de ácido 3-(2-metil-4-nitro-fenil)-acrílico (1,47 g, 6,64 mmol) y Pd/C al 5% (0,29 g) en MeOH (100 ml) se expone a una atmósfera de hidrógeno (413,7 kPa, 60 psi) durante 12 horas. La mezcla se filtra a través de celite y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (0,99 g, 77%).

20 \*Preparación 84

25 *Sal TFA del éster metílico de ácido 3-(2-metil-4-metilaminometil-fenil)-propiónico*

30



35

## Etapa A

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

40 Una mezcla de éster metílico de 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 cloruro (5 ml) se agita a TA durante 4 días. La mezcla se filtra a través de celite; el celite se lava con cantidades copiosas de EtOAc. El filtrado se concentra y purifica mediante cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (0,29 g, 60%).

45

## Etapa B

### *Éster metílico de ácido 3-(2-metil-4-metilaminometil-fenil)-propiónico ácido trifluoroacético*

50 A una mezcla de éster metílico de ácido 3-(4-formil-2-metilfenil)-propiónico (0,27 g, 1,31 mmol) y metilamina (2M en THF, 0,60 ml, 1,20 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhídrico (10 ml) se añaden filtros moleculares 4 A, seguido por ácido acético (0,090 ml, 1,57 mmol). La mezcla se agita a TA durante 1,5 horas. Se añade triacetoxiborohidruro sódico (0,39 g, 1,85 mmol) y la mezcla se agita durante la noche. La reacción se inactiva con NaHCO<sub>3</sub> saturado. Las fases orgánicas se lavan con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, y se secan con MgSO<sub>4</sub>. Tras la concentración, la mezcla se purifica mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título (0,12 g, 45%).

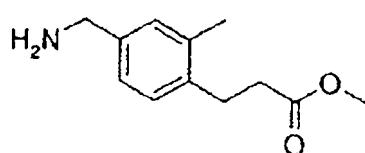
55

\*Preparación 85

60

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

65



# ES 2 316 736 T3

## Etapa A

### Éster metílico de ácido 3-(4-clorometil-2-metil-fenil)-propiónico

5 A una solución a 0°C de éster metílico de 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 añade trietilamina (0,75 ml, 5,38 mmol), seguido por cloruro de tionilo (0,40 ml, 5,48 mmol). La mezcla se deja calentar hasta TA durante la noche. Se añade agua y la mezcla se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran. El material bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (1,01 g, 91%).

10

## Etapa B

### Éster metílico de ácido 3-(4-azidometil-2-metil-fenil)-propiónico

15 A una solución de éster metílico de ácido 3-(4-clorometil-2-metil-fenil)-propiónico (0,52 g, 2,31 mmol) en DMF (7 ml) se añade azida sódica (0,25 g, 3,84 mmol). La mezcla se agita durante la noche. Se añade agua y la mezcla se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran para dar el compuesto del título (0,49 g, 91%). El material se usa sin más purificación.

20

## Etapa C

### Éster metílico de ácido 3-(4-aminometil-2-metil-fenil)-propiónico

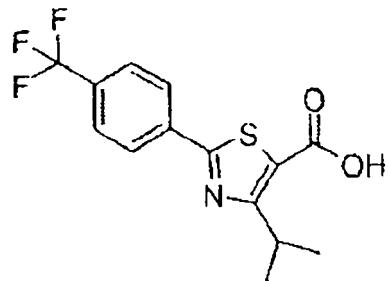
25 Una mezcla de éster metílico de ácido 3-(4-azidometil-2-metil-fenil)-propiónico (0,20 g, 0,86 mmol) y Pd/C al 5% (32 mg) en EtOH (5 ml) se expone a una atmósfera de hidrógeno (413,7 kPa, 60 psi) a TA durante la noche. Tras filtrar la mezcla a través de celite, el filtrado se concentra para dar el compuesto del título (0,14 g, 78%). El material se usa sin más purificación.

30

\*Preparación 86

### Ácido 4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico

40



45

50

A una solución de éster etílico de ácido 4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico (0,62 g, 1,80 mmol) en THF (10 ml) se añade NaOH 5M (3,5 ml, 17,50 mmol). La mezcla se calienta a 70°C durante 12 horas. Tras enfriar hasta TA, la mezcla se acidifica con HCl 5M y se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera y se secan con MgSO<sub>4</sub>. Tras la concentración se obtiene el compuesto del título (0,46 g, 81%). El material se usa sin más purificación.

55

Los compuestos siguientes se preparan de un modo similar:

60

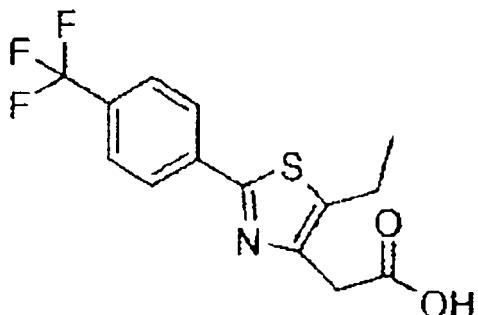
65

# ES 2 316 736 T3

\*Preparación 87

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

5



10

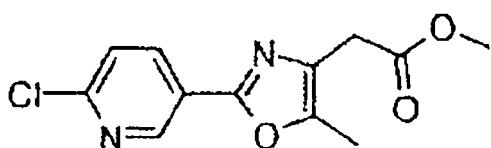
15

20 \*Preparación 88

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

25

30



## Etapa A

35 La sal clorhidrato del éster metílico de ácido aspártico (57 g, 310 mmol) se disuelve en diclorometano (500 ml) y se enfriá hasta 0°C en un baño de agua helada. Lentamente se añade trietilamina (75 ml, 444 mmol) en varias porciones y la mezcla se deja agitar a 0°C. Entretanto, se disuelve ácido 6-cloronicotínico (35 g, 222 mmol) en diclorometano (500 ml) con una gota de dimetilformamida y se enfriá hasta 0°C en un baño de agua helada. Tras una hora a 0°C, se retira el baño de hielo y la solución se deja calentar hasta la temperatura ambiente. El disolvente se evapora, la solución se concentra hasta aproximadamente 100 ml y después de transfiere a un embudo de adición. A continuación, esta solución se añade lentamente a la solución de aminoácido en dos horas a 0°C. Despues de dos horas se retira el baño de hielo. Despues de alcanzar la temperatura ambiente, la reacción se completa. La reacción se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Las dos fases se separan y la capa orgánica se lava con agua y salmuera. A continuación, la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhídrico, se filtra y se concentra. El sólido blanco se usa sin más purificación.

40

45

## Etapa B

50 El éster 4-metílico de ácido 2-[(6-cloro-piridina-3-carbonil)-amino]-succínico (222 mmol) se disuelve en acetato de etilo (300 ml) a temperatura ambiente y se añaden piridina (90 ml, 1,11 mol), anhídrido acético (94 ml, 1,0 mol) y dimetilaminopiridina (3,5 g, 22,2 mmol). La reacción se calienta hasta 90°C en nitrógeno. La reacción se monitoriza mediante HPLC y, tras el consumo completo del material de partida, se deja enfriar hasta la temperatura ambiente. La reacción se diluye con acetato de etilo adicional y se separan las dos fases. La capa orgánica se lava algunas veces con 55 HCl 1N, despues con solución de bicarbonato sódico saturado y, por último, con salmuera. Despues, la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhídrico, se filtra y se concentra. El éster metílico de ácido 3-[(6-cloro-piridina-3-carbonil)-amino]-4-oxo-pentanoico se usa en la siguiente etapa sin más purificación.

55

60

## Etapa C

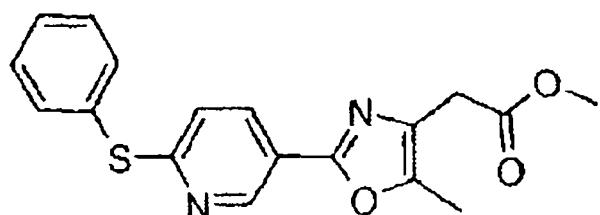
El éster metílico de ácido 3-[(6-cloro-piridina-3-carbonil)-amino]-4-oxo-pentanoico se disuelve en anhídrido acético (75 ml) y se añade ácido sulfúrico concentrado en porciones de 500 µl cinco veces en un periodo de cuatro horas. La reacción se monitoriza mediante HPLC. Despues, la reacción se calienta hasta 40°C hasta que se consume el material de partida. La reacción se deja proceder a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la reacción se concentra hasta sequedad y se purifica mediante cromatografía en columna. Este procedimiento dio (12,8 g, 48 mmol), 22% del oxazol deseado en cuatro etapas.

\*Preparación 89

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

5

10



15

20

El éster metílico de ácido [2-(6-cloro-piridin-3-il)-5-metil-oxazol-4-il]-acético (4,8 g, 17,98 mmol) se disuelve en dimetilformamida anhidra (100 ml) y se deja agitar en nitrógeno. Mediante jeringuilla se añade bencenotiol (2,78 ml, 27 mmol), seguido por carbonato de cesio anhidro (12,6 g, 36 mmol). La mezcla se deja agitar en nitrógeno a 50°C y se monitoriza mediante HPLC. Tras el consumo completo del material de partida, la solución se inactiva con solución de hidróxido sódico 1N, se diluye con acetato de etilo y, después, con suficiente agua para disolver los sólidos. Las dos fases se separan y la capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra. El éster metílico de ácido [5-metil-2-(6-fenilsulfanil-piridin-3-il)-oxazol-4-il]-acético puro (4,51 g, 13,2 mmol) se aísla en un rendimiento del 74% tras la cromatografía en columna.

25

El compuesto siguiente se prepara de un modo similar:

25

\*Preparación 90

30

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

35

40

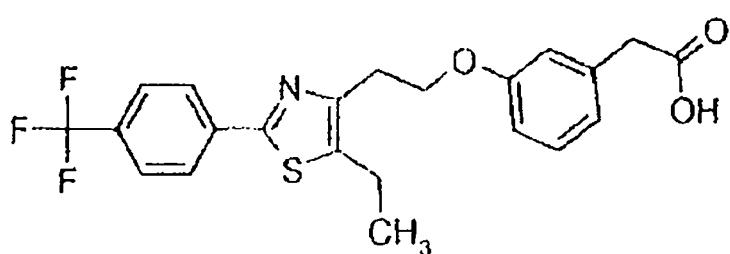
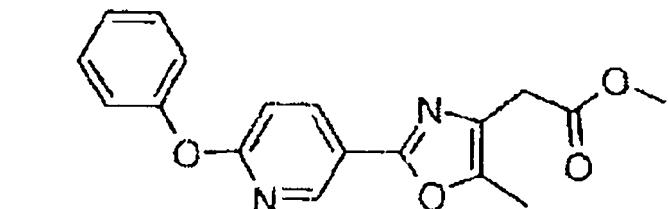
\*Ejemplo 51

*Ácido (3-{2-[5-etyl-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-fenil)-acético*

45

50

55



Etapa 1

60

65

El éster metílico de ácido (3-hidroxi-fenil)-acético (166 mg, 1,0 mmol) se disuelve en acetonitrilo anhidro (ACN) (5 ml). A la reacción se añade éster 2-[5-etyl-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-4-il]-etílico de ácido tolueno-4-sulfónico (432 mg, 0,950 mmol), seguido por la adición de carbonato de cesio (652 mg, 2,00 mmol). La reacción se deja agitar en nitrógeno a temperatura ambiente y se monitoriza mediante TLC y HPLC. Tras el consumo completo del tosilato, la reacción se diluye con éter dietílico y se inactiva con NaOH 0,1N. Se separan las dos fases, después se lava la capa orgánica con agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra al vacío. El residuo se purifica después usando gradientes de EtOAc/hexanos (1:9) o acetona/hexanos (1:9) en cromatografía en gel de sílice para dar éster metílico de ácido (3-{2-[5-etyl-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-fenil)-acético (140 mg, 0,311 mmol) o 33%.

# ES 2 316 736 T3

## Etapa 2

El éster metílico de ácido 3-{2-[5-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-fenil)-acético (140 mg, 0,311 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (1 ml) y se añade NaOH 5N (1 ml). La mezcla se calienta hasta reflujo hasta que la conversión se completa. Una vez que la conversión se ha completado, la reacción se enfriá hasta la temperatura ambiente y se añade HCl 5N (1 ml). La mezcla se diluye con éter detílico y se extrae con HCl 1N. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, después se seca sobre sulfato sódico anhidro. La concentración del disolvente revela el ácido 3-{2-[5-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-fenil)-acético en un rendimiento casi cuantitativo (133 mg, 0,306 mmol).

10

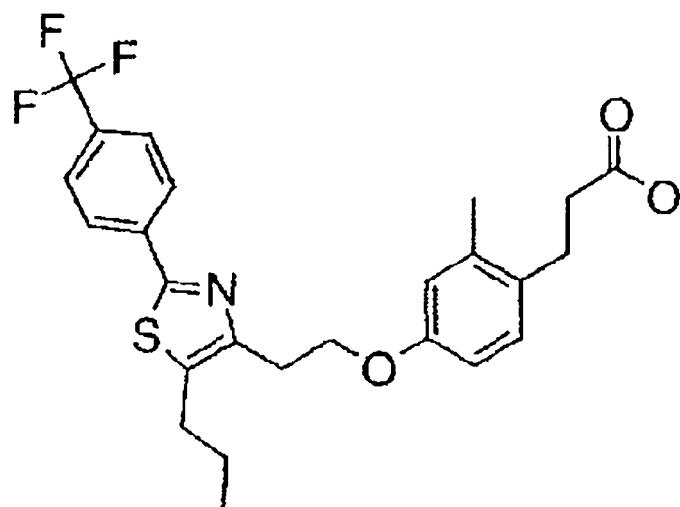
Los compuestos siguientes se preparan de un modo sustancialmente similar:

\*Ejemplo 52

15

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

20



25

30

35

40

EM (ES): 478,05 ( $M^+ + 1$ ).

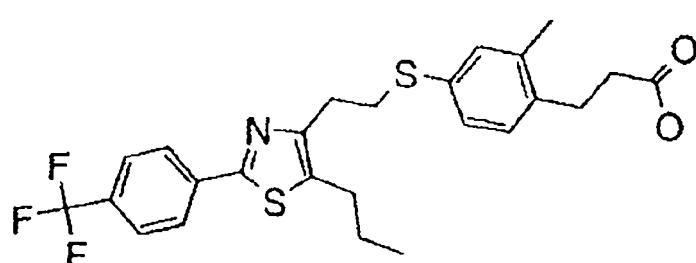
\*Ejemplo 53

45

*Ácido 3-(2-metil-4-{2-[5-propil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etilsulfanil}-fenil)propiónico*

50

55



60

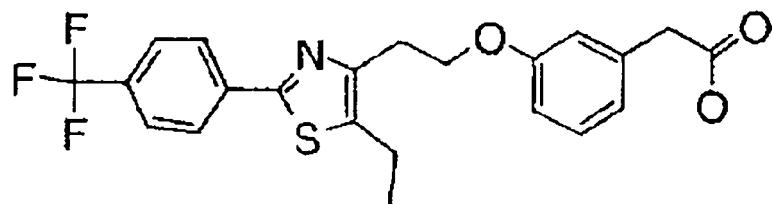
EM (ES): 494,5 ( $M^+ + 1$ ).

65

\*Ejemplo 54

*Ácido (3-{2-5-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il}-etoxi)-fenil)-acético*

5



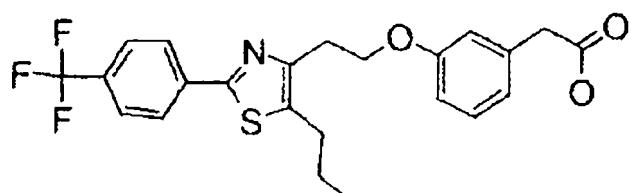
15

EM (ES): 434,09 ( $M^+ + 1$ ).

20 \*Ejemplo 55

*Ácido (3-{2-[5-propil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-fenil) acético*

25



30

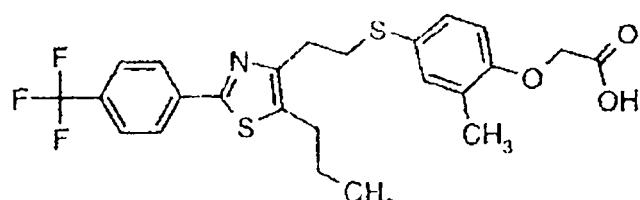
EM (ES): 450,11 ( $M^+ + 1$ ).

35

\*Ejemplo 56

*Ácido (2-metil-4-{2-(5-propil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il)-etilsulfanil}-fenoxi)-acético*

40



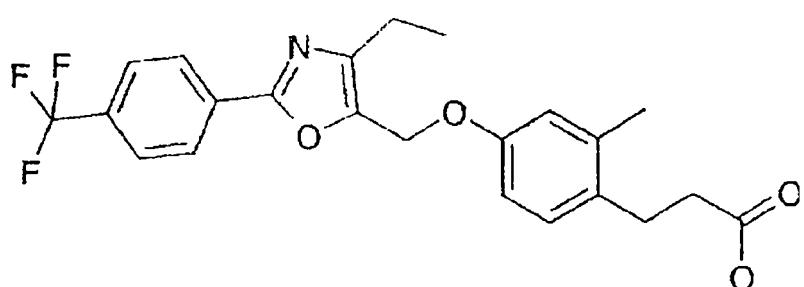
50

\*Ejemplo 57

*Ácido 3-{4-ethyl-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetoxi}-2-metil-fenil}-propiónico*

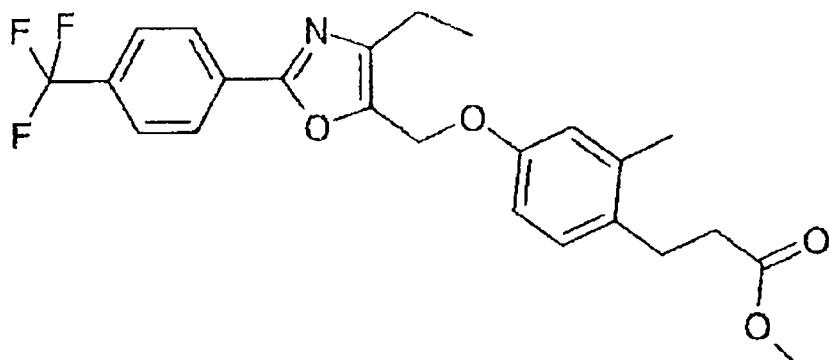
55

60



## Etapa A

5 *Éster metílico de ácido 3-{4-[4-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico*



10 A una solución de [4-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-metanol (0,108 g, 0,400 mmol) y éster metílico  
25 de ácido 3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propiónico (0,078 g, 0,400 mmol) en tolueno (2 ml) a temperatura ambiente, se añade tributilfosfina seguida por una solución de 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (0,201 g, 0,8 mmol) en tolueno (2 ml). La reacción se agita durante la noche, después se diluye con hexano (10 ml). El precipitado se elimina mediante filtración y el filtrado se concentra, se carga en una columna de gel de sílice, se eluye con acetato de etilo en hexano (0-15%) y se concentra para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Masas [EI+] 448 (M<sup>+</sup> + H).  
30

## Etapa B

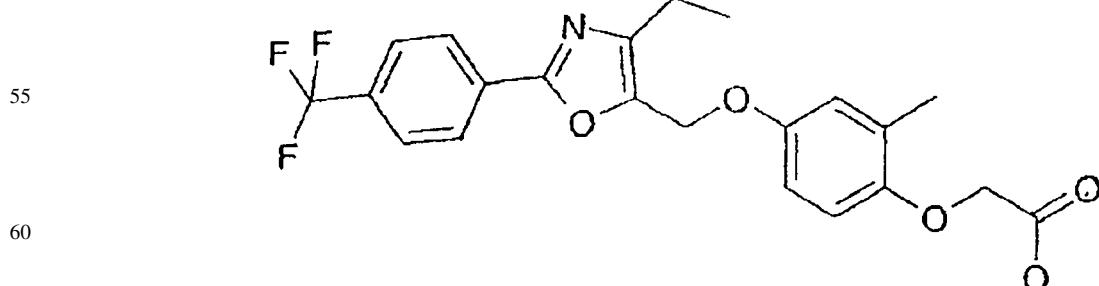
35 *Ácido 3-{4-[4-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico*

40 El éster metílico de ácido 3-{4-[4-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-propiónico (0,100 g, 0,223 mmol) se trata con una mezcla de NaOH(ac) (1 ml)/THF (3 ml)/MeOH (3 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes orgánicos se eliminan en un evaporador rotatorio. El residuo se diluye con agua (10 ml), se acidifica hasta un pH= 2 con HCl (ac) 6N. El precipitado se recoge mediante filtración, se lava con agua fría (30 ml) y se seca para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. Masa [EI+] 434 (M<sup>+</sup> + H), 432 (M+H).

45 Los compuestos siguientes se preparan de un modo similar:

\*Ejemplo 58

50 *Ácido {4-[4-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetoxi]-2-metil-fenoxi}-acético*

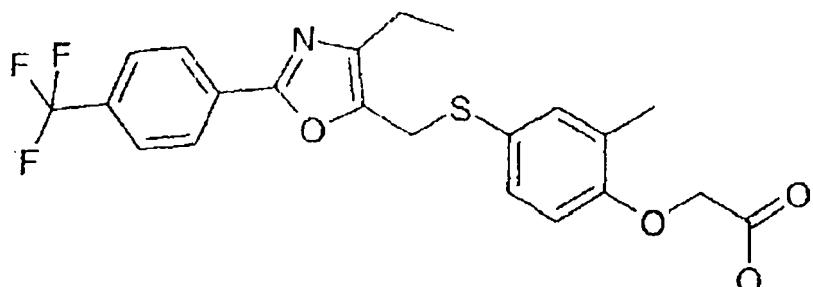


65 Sólido blanco, Masa [EI+] 436 (M<sup>+</sup> + H), 434 (M<sup>+</sup>-H).

\*Ejemplo 59

Ácido {4-[4-etil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetilsulfanil]-2-metil-fenoxy}-acético

5

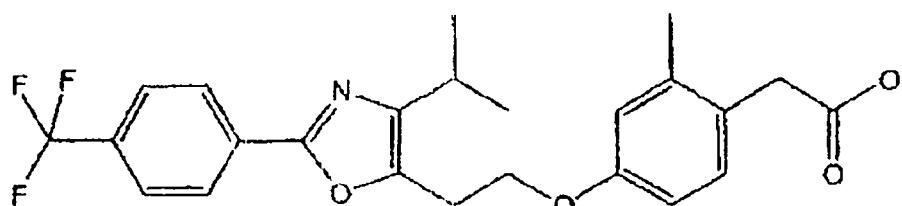


20 Sólido blanco, Masa [EI+] 452 ( $M^+ + H$ ), 450 ( $M^+ - H$ ).

\*Ejemplo 76

25 Ácido (4-{2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi}-2-metil-fenil)-acético

30



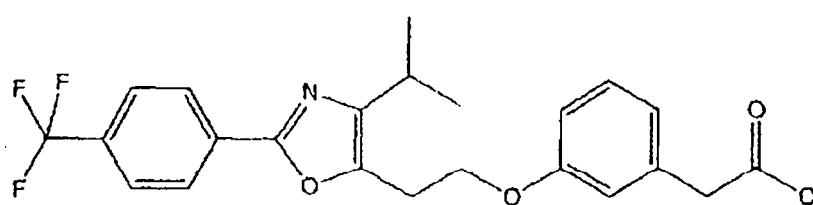
EM  $M^- + 1$  448. La estructura se confirma mediante espectroscopia RMN  $^1H$ .

40

\*Ejemplo 77

Ácido (3-{2-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-etoxi}-fenil)-acético

45



55

EM  $M^+ + 1$  434. La estructura se confirma mediante espectroscopia RMN  $^1H$ .

60

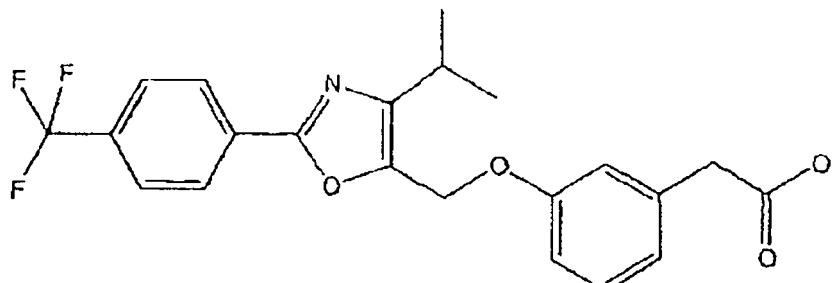
65

ES 2 316 736 T3

\*Ejemplo 78

Ácido {3-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetoxi]-fenil}-acético

5



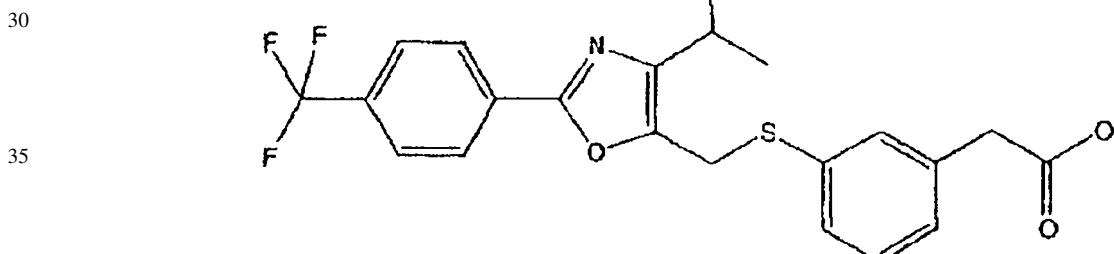
10

15

20 EM M<sup>+</sup> +1 420. La estructura se confirma mediante espectroscopia RMN <sup>1</sup>H.

\*Ejemplo 79

25 Ácido {3-(4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetilsulfanil)-fenil}-acético



30

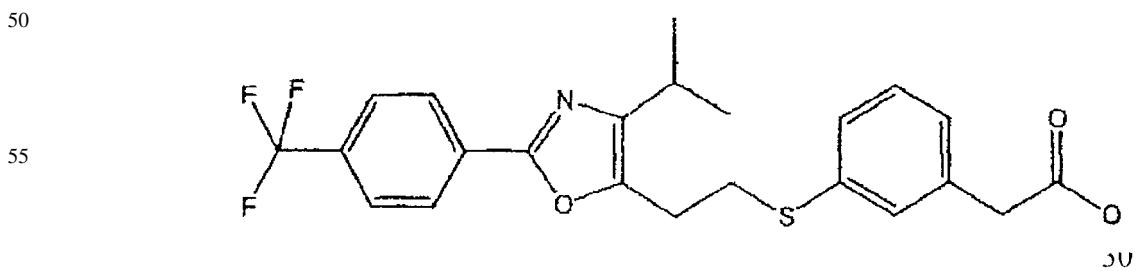
35

40

EM M<sup>+</sup> +1 436. La estructura se confirma mediante espectroscopia RMN <sup>1</sup>H.

45 \*Ejemplo 80

Ácido (3-{2-(4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il)-etilsulfanil}-fenil)-acético



50

55

60

EM M<sup>+</sup> +1 450. La estructura se confirma mediante espectroscopia RMN <sup>1</sup>H.

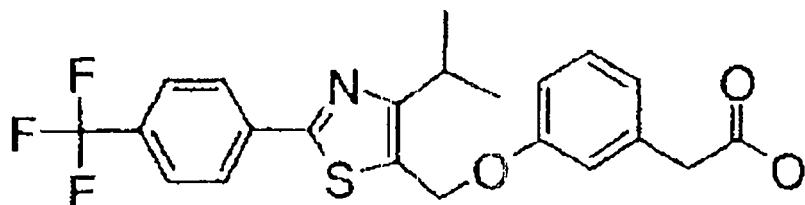
65

# ES 2 316 736 T3

\*Ejemplo 81

Ácido {3-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-acético

5



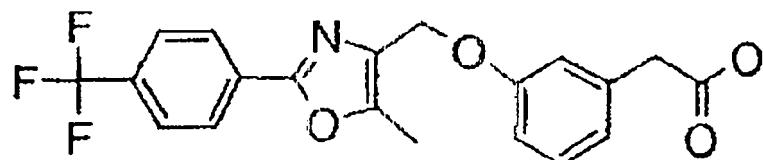
10

EM (ES): 436,2 ( $M^+ + 1$ )

\*Ejemplo 82

20 Ácido {3-(5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi)-fenil}-acético

25



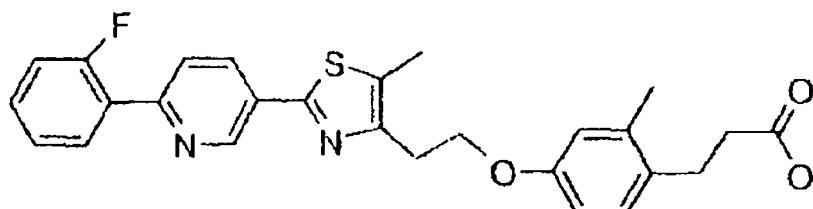
30

EM (ES): 392,2 ( $M^+ + 1$ )

\*Ejemplo 95

35 Ácido 3-[4-(2-{2-(6-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il)j-5-metiltiazol-4-il}-etoxi)-2-metil-fenil]-propiónico

40



45

Etapa A

50

6-(2-fluoro-fenil)-nicotinonitrilo

Una mezcla de 6-cloro-nicotinonitrilo (7,26 g, 52,4 mmol) y ácido 2-fluorofenilborónico (11 g, 78,6 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (11 g, 103 mmol) en tolueno (200 ml) y agua (10 ml) se desgasifica y se carga con nitrógeno tres veces, después se añade  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,73 g) en nitrógeno. La mezcla de reacción se calienta a 90°C. Después de 12 horas, la mezcla de reacción se enfriá hasta la temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo, se lava con agua, se seca, se concentra. La cromatografía en columna en gel de sílice (con hexano/acetato de etilo como eluyente) dio 9,8 g de 6-(2-fluoro-fenil)-nicronitrilo.

60

Etapa B

6-(2-fluoro-fenil)-tionicotinamida

65

Una mezcla de 6-(2-fluoro-fenil)-nicotinonitrilo (9,8 g, 49,4 mmol) y tioacetamida (5,94 g, 79,1 mmol) en HCl 4,0M en dioxano (200 ml) se calienta a 100°C durante 3 días, se enfriá hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en bicarbonato sódico saturado viejo y se agita durante 30 minutos. El producto sólido se recoge mediante filtración y se seca al vacío, dando el compuesto del título (11,4 g).

# ES 2 316 736 T3

## Etapa C

### *Éster etílico de ácido {2-[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-5-metil-tiazol-4-il}-acético*

5 Una mezcla de 6-(2-fluoro-fenil)-tionicotinamida (1,5 g, 6 mmol) y éster metílico de ácido 4-bromo-3-oxo-pentanoico (1,51 g, 7,2 mmol) en etanol (100 ml) se calienta hasta reflujo durante 24 horas y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando 1,7 g del producto.

## 10 Etapa D

### *2-{2-[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-5-metil-tiazol-4-il}-etanol*

15 A una solución de éster etílico del ácido {2-[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-5-metil-tiazol-4-il}-acético (1,7 g, 4,77 mmol) en THF (10 ml) se añade LiAlH<sub>4</sub> (1,0M en THF, 4,8 ml, 4,8 mmol) a 0-5°C y, después, se agita durante 2 horas. A continuación se inactiva la reacción mediante agua y NaOH 5N, se diluye con THF y se filtra a través de un lámina de celite. El filtrado se concentra y se purifica mediante columna, dando 1,4 g del producto.

## 20 Etapa E

### *Éster terc-butílico de ácido 3-[4-(2-{2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-5-metil-tiazol-4-il}-etoxi)-2-metil-fenil]-propiónico*

25 Una solución del éster terc-butílico de ácido 3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-propiónico (120 mg, 0,5 mmol) y 2-{2-[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-5-metil-tiazol-4-il}-etanol (101 mg, 0,323 mmol) en tolueno (3,0 ml) se desgasifica y se carga con nitrógeno 3 veces. A la mezcla de reacción se añade tributilfosfina (0,124 ml, 0,5 mmol) en nitrógeno a 0°C, seguido por la adición de 1,1'-(Azodicarbonil)-dipiperidina (120 mg, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se deja calentar hasta la temperatura ambiente y se agita durante la noche, la mezcla se carga en una columna de gel de sílice. La cromatografía dio el compuesto del título (130 mg).

## 35 Etapa F

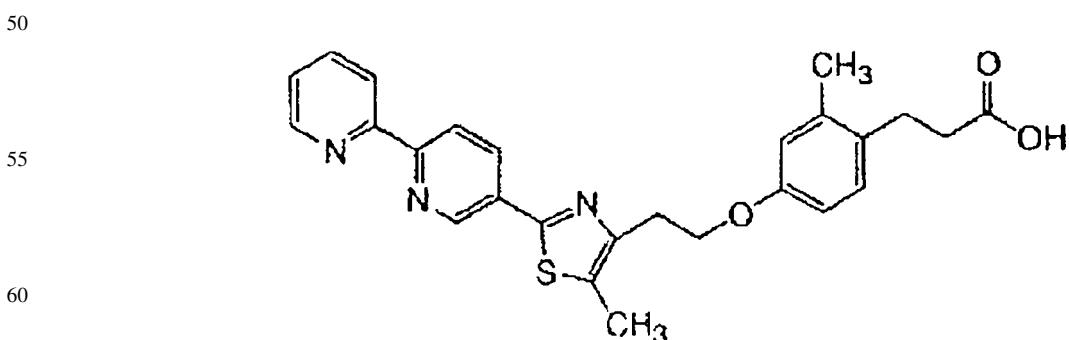
### *Ácido 3-[4-(2-{2-[6-(2-fluorofenil)-piridin-3-il]-5-metil-tiazol-4-il}-etoxi)-2-metil-fenil]-propiónico*

40 A una solución de éster terc-butílico de ácido 3-[4-(2-{2-[6-(2-fluorofenil)-piridin-3-il]-5-metil-tiazol-4-il}-etoxi)-2-metil-fenil]-propiónico (130 mg) en cloruro de metileno (1 ml) se añade TFA (0,8 ml) y dos gotas de agua. La mezcla se agita durante 2 horas y se concentra y purifica mediante HPLC de fase inversa (agua-acetonitrilo con TFA al 0,1%) con un rendimiento de 120 mg de producto. EM (ES); 477,2 (M<sup>+</sup> +1).

Los siguientes compuestos se preparan mediante un procedimiento sustancialmente similar:

## 45 Ejemplo 102

### *Ácido 3-[4-{2-(2-{2,2'}bipiridinil-5-il)-5-metil-tiazol-4-il}-etoxi-2-metil-fenil]-propiónico*

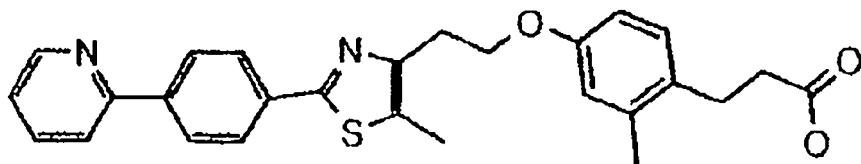


## Ejemplo 108

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

5

10



15

## Etapa A

El ácido 3-(4-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-tiazol-4-il]-etoxi}-2-metil-fenil)-propiónico (100 mg, 0,21 mmol) se disuelve en tolueno anhídrico (1 ml), se desgasifica y se carga con nitrógeno tres veces. Se añade paladio tetrakis trifilofosfina [ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , 21 mg, 0,0021 mmol] y se repite el procedimiento de desgasificación. A continuación, mediante jeringuilla se añade 2-tributilestannilpiridina (63  $\mu\text{l}$ , 0,25 mmol) y la reacción se calienta hasta reflujo. La reacción se monitoriza mediante HPLC. Tras el consumo completo del material de partida, la reacción se deja enfriar hasta la temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo. Se añade celite y la mezcla se filtra y se lava con más acetato de etilo y agua. La solución se diluye más con agua y se separan las dos fases. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico anhídrico, se filtra y se concentra. El éster metílico de ácido 3-(2-metil-4-{2-[5-metil-2-(4-piridin-2-il-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}fenil)propiónico puro se obtiene tras la cromatografía en columna.

30

## Etapa B

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

El éster metílico de la etapa A se disuelve en tetrahidrofurano (1 ml) y se añade una solución de hidróxido sódico 5N (1 ml) con agitación a temperatura ambiente. La reacción se calienta hasta reflujo y se monitoriza mediante HPLC. Tras la conversión completa, la reacción se deja enfriar hasta la temperatura ambiente y se neutraliza con ácido clorhídrico 5N (1 ml), se diluye con acetato de etilo y se extrae. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca 5 sobre sulfato sódico anhídrico, se filtra y se concentra. El ácido 3-(2-metil-4-{2-[5-metil-2-(4-piridin-2-il-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}fenil)propiónico puro (46 mg) se puede obtener mediante recristalización en acetato de etilo (rendimiento 48%, 2 etapas), EM (ES): 459,2 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

40

Los compuestos siguientes se preparan de un modo similar:

45

## Ejemplo 109

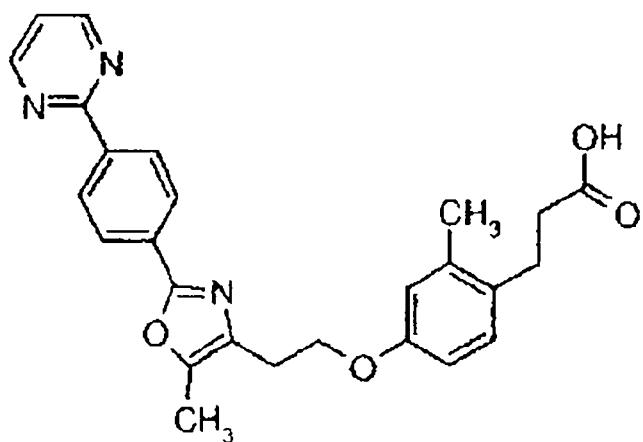
*Ácido 3-(2-metil-4-{2-[5-metil-2-(4-piridin-2-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}fenil)-propiónico*

50

55

60

65



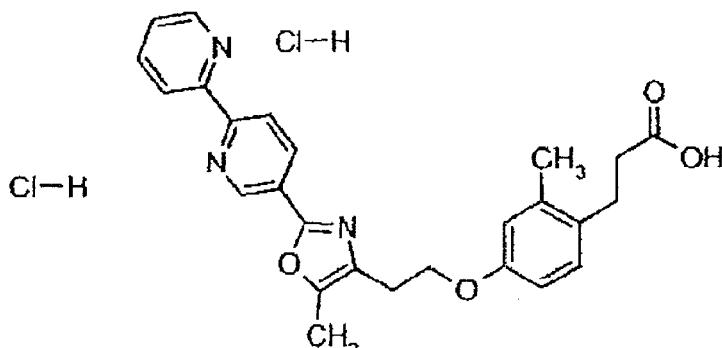
EM (ES): 444,2 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

# ES 2 316 736 T3

Ejemplo 110

*Sal bis HCl de ácido 3-[4-[2-(2,2'-bipiridinil-5-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi]-2-metil-fenil]-propiónico*

5



10

15

20

Este compuesto se prepara mediante un procedimiento similar a partir de ácido 6-cloro-nicotínico. EM (ES): 444,2 ( $M^+ - 2 \text{ HCl} + 1$ ).

25

Ejemplo 111

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

30

35

40

Etapa A

*Éster metílico de ácido 3-[2-metil-4-(2-[5-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]oxazol-4-il]-etoxi)-fenil]-propiónico*

45

50

55

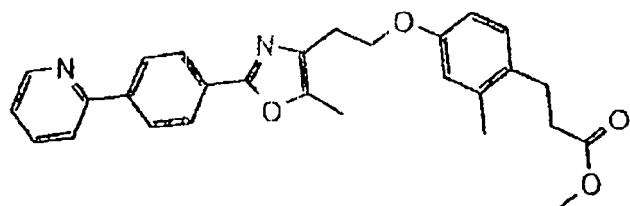
El compuesto éster metílico de ácido 3-[2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi]-2-metil-fenil)-propiónico (2,0 g, 4,36 mmol) se disuelve en sulfóxido de metilo anhídrico (25 ml), se desgasifica y se carga con nitrógeno tres veces. Se añaden [1,1'bis-(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (50 mg) bis(pinacolato)diboro (1,66 g, 6,54 mmol) y acetato potásico (1,71 g, 17,4 mmol) y se repite el procedimiento de desgasificación. La reacción se calienta hasta 85°C y se monitoriza mediante HPLC. Tras el consumo completo del material de partida, la reacción se deja enfriar hasta la temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo. Se añade celite y la mezcla se filtra y aclara con más acetato de etilo y agua. La solución se diluye después con agua y las dos fases se separan. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico anhídrico, se filtra y se concentra. El éster metílico de ácido 3-[2-metil-4-(2-[5-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]oxazol-4-il]-etoxi)-fenil]-propiónico puro (0,9 g) se obtiene tras cromatografía en columna.

## Etapa B

*Éster metílico de ácido 3-(2-metil-4-{2-[5-metil-2-(4-piridin-2-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico*

5

10



15

El compuesto éster metílico de ácido 3-[2-metil-4-(2-[5-metil-2-(4-piridin-2-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi)-fenil]- propiónico (167 mg, 0,328 mmol) se disuelve en tolueno anhídrido (1 ml), se desgaseifica y se carga con nitrógeno tres veces. Se añaden [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (15 mg, 0,02 mmol) 2-bromopiridina (67  $\mu$ l, 0,7 mmol) y carbonato sódico (150  $\mu$ l, 10M acuosa, 1,5 mmol) y se repite el procedimiento de desgasificación. La reacción se calienta hasta 100°C y se monitoriza mediante HPLC. Tras el consumo completo del material de partida, la reacción se deja enfriar hasta la temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo. Se añade celite y la mezcla se filtra y aclara con más acetato de etilo y agua. La solución se diluye después con agua y las dos fases se separan. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico anhídrido, se filtra y se concetrata.

25

## Etapa C

El compuesto éster metílico de ácido 3-(2-metil-4-{2-[5-metil-2-(4-piridin-2-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico de la etapa B se disuelve en tetrahidrofurano (1 ml) y se añade solución de hidróxido sódico 5N (1 ml) con agitación a temperatura ambiente. La reacción se calienta hasta reflujo y se monitoriza mediante HPLC. Tras la conversión completa, la reacción se deja enfriar hasta la temperatura ambiente y se neutraliza con ácido clorhídrico 5N (1 ml), se diluye con acetato de etilo y se extrae. La capa orgánica se extrae con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico anhídrido, se filtra y se concetrata. El ácido 3-(2-metil-2-{2-[5-metil-2-(4-piridin-2-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico puro (58 mg, 0,13 mmol, rendimiento del 40% para dos etapas) también se puede obtener mediante recristalización en acetato de etilo, EM (ES): 443,2 ( $M^+ + 1$ ).

30

Los compuestos siguientes se preparan de un modo similar:

40

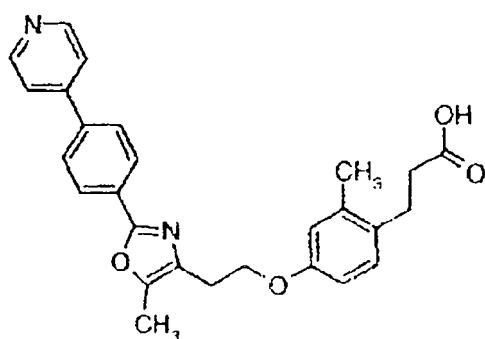
## Ejemplo 112

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

45

50

55



60

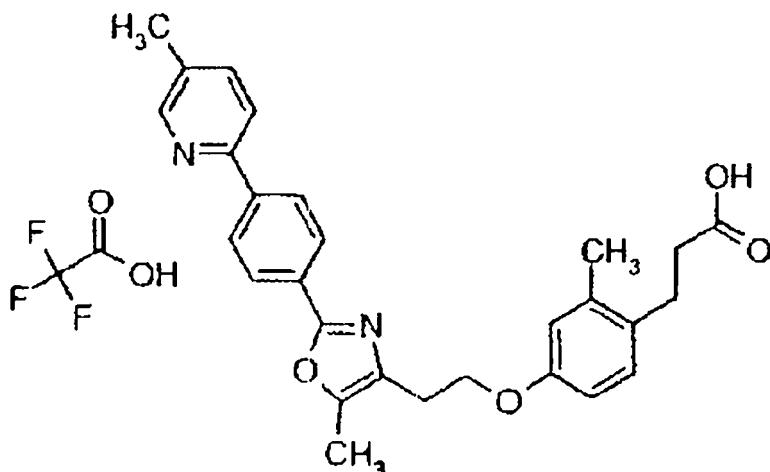
EM (ES): 443,2 ( $M^+ + 1$ ).

65

## Ejemplo 113

Ácido 3-[2-metil-4-(2-{5-metil-2-[4-(5-metil-piridin-2-il)-fenil-oxazol-4-il]-etoxi)-fenil]-propiónico, sal de ácido trifluoroacético

5



10

15

20

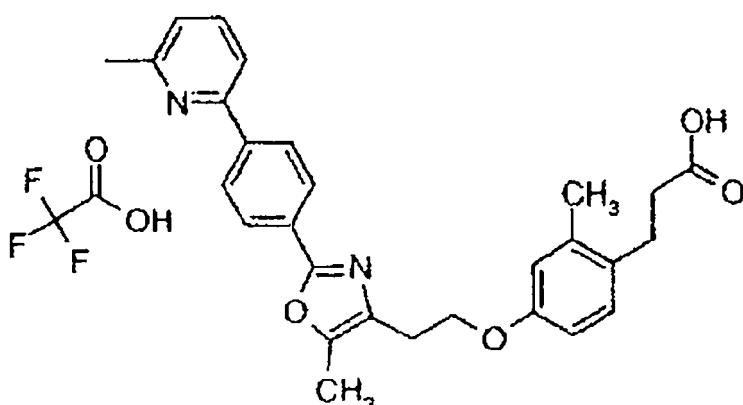
25

EM (ES): 457,2 ( $M^+ + 1$ -TFA).

## Ejemplo 114

Ácido 3-[2-metil-4-(2-{5-metil-2-[4-(6-metil-piridin-2-il)-fenil-oxazol-4-il]-etoxi)-fenil]-propiónico, sal de ácido trifluoroacético

30



35

40

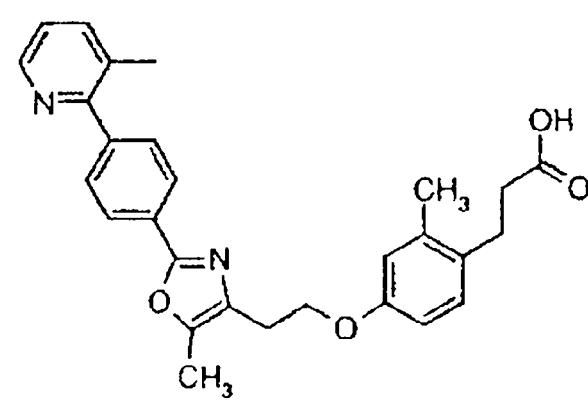
45

EM (ES): 457,2 ( $M^+ + 1$ -TFA).

## Ejemplo 115

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

50



55

60

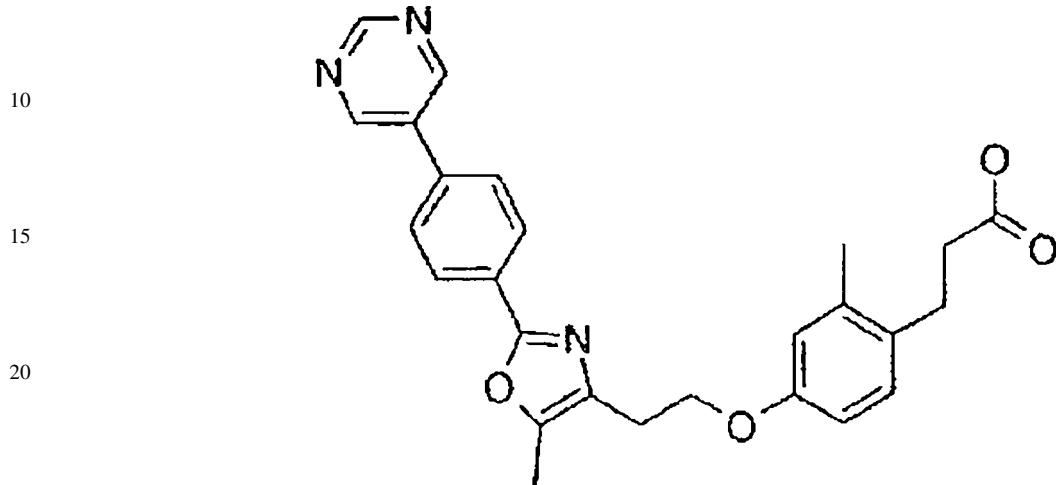
65

# ES 2 316 736 T3

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

Ejemplo 116

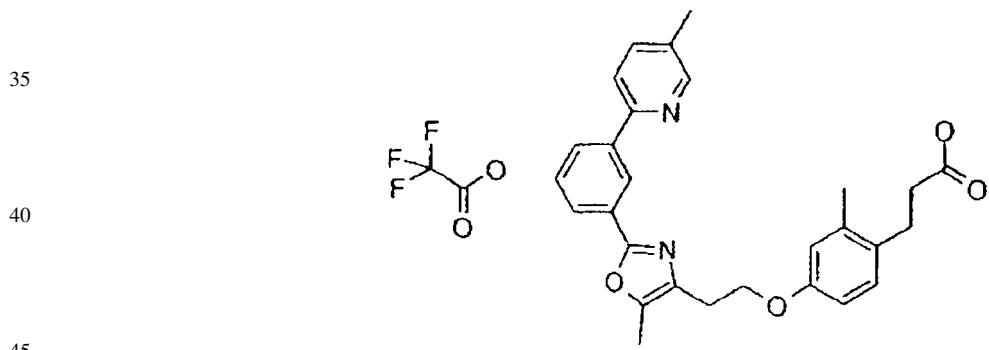
- 5 Ácido 3-(2-metil-4-{2-[5-metil-2-(4-pirimidin-4-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi} fenil)-propiónico



EM (ES): 444,2 ( $M^+ +1$ ).

Ejemplo 118

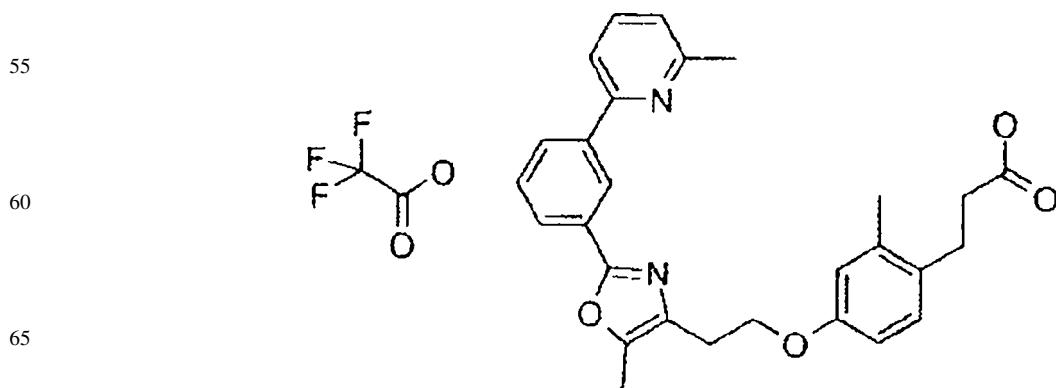
- 30 Ácido 3-(2-metil-4-(2-{5-metil-2-(3-(5-metil-piridin-2-yl)-fenil)-oxazol-4-il}-etoxi)-fenil)-propiónico, sal de ácido trifluoroacético



EM (ES): 457,2 ( $M^+ +1$ -TFA).

Ejemplo 119

- 50 Ácido 3-[2-metil-4-(2-{5-metil-2-(3-(6-metil-piridin-2-yl)-fenilo-oxazol-4-il)-etoxi}-fenil)-propiónico, sal de ácido trifluoroacético



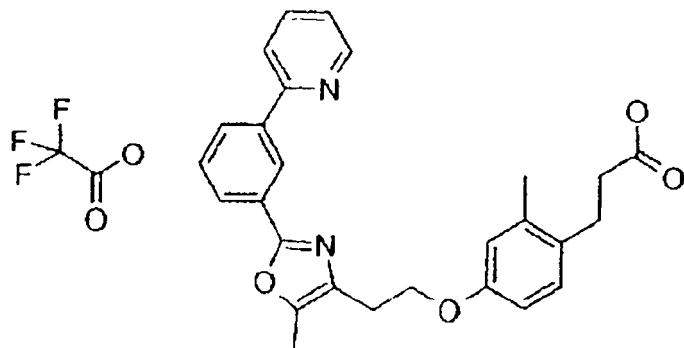
# ES 2 316 736 T3

EM (ES): 457,2 ( $M^+ +1$ -TFA).

Ejemplo 120

- 5 *Ácido 3-[2-metil-4-(2-{5-metil-2-[3-piridin-2-il-fenil]-oxazol-4-il}-etoxi)-fenil]-propiónico, sal de ácido trifluoroacético*

10  
15  
20

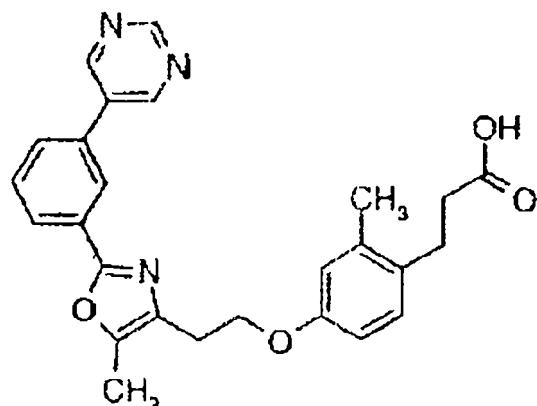


EM (ES): 443,2 ( $M^+ +1$ -TFA).

25 Ejemplo 121

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

30  
35  
40  
45

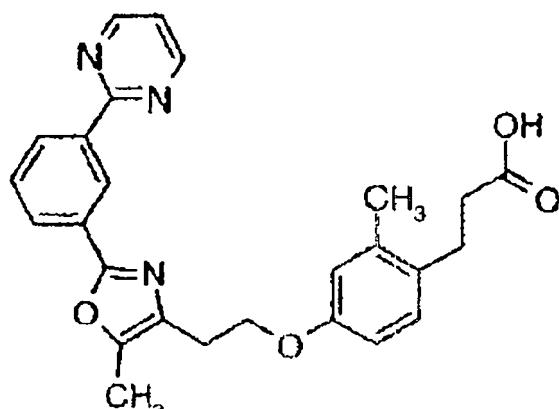


EM (ES): 444,2 ( $M^+ +1$ ).

Ejemplo 122

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

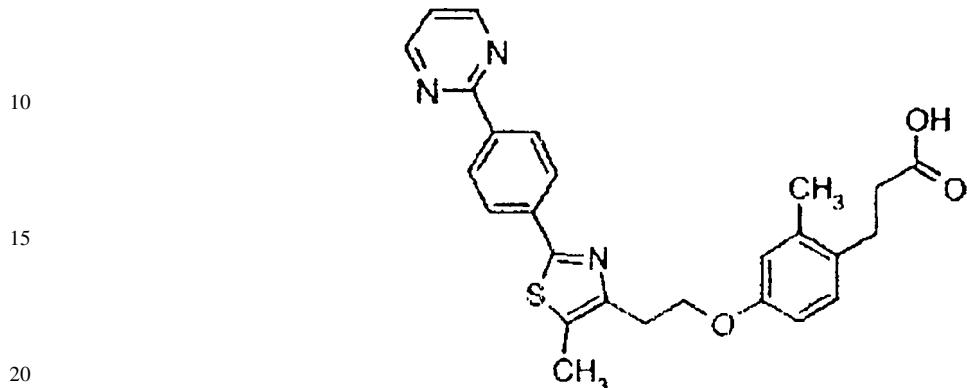
55  
60  
65



EM (ES): 444,2 ( $M^+ +1$ ).

Ejemplo 123

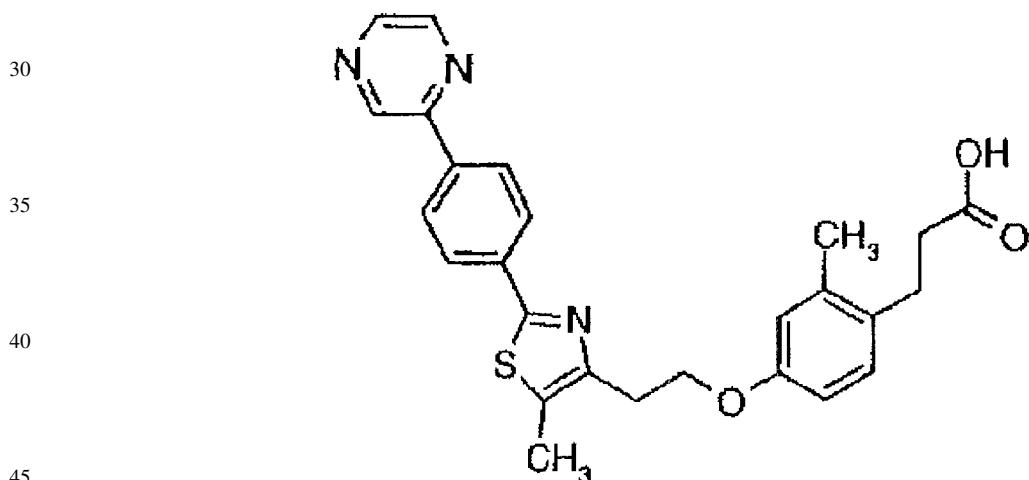
5 *Ácido 3-(2-metil-4-{2-(5-metil-2-[4-pirimidin-2-il-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico*



EM (ES): 460,0 ( $M^+ +1$ ).

25 Ejemplo 124

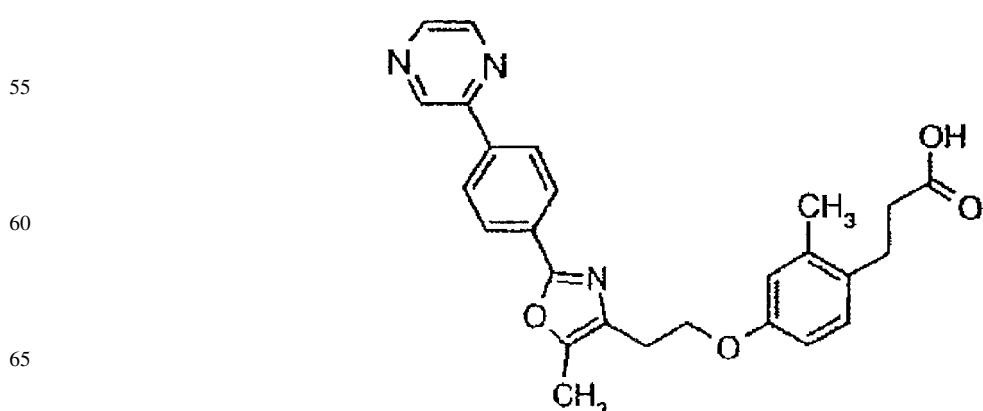
*Ácido 3-(2-metil-4-{2-[5-metil-2-[4-pirazin-2-il-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico*



EM (ES): 460,2 ( $M^+ +1$ ).

50 Ejemplo 125

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

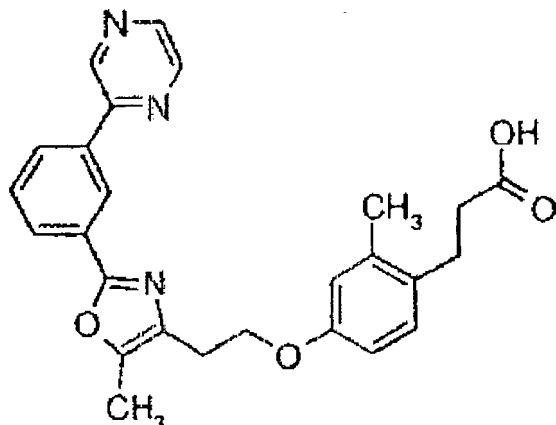


# ES 2 316 736 T3

EM (ES): 444,2 ( $M^+ + 1$ ).

Ejemplo 126

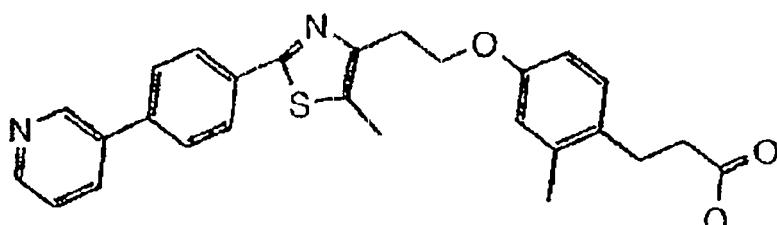
<sup>5</sup> *Ácido 3-(2-metil-4-{2-[5-metil-2-(3-pirazin-2-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico*



<sup>25</sup> EM (ES): 444,2 ( $M^+ + 1$ ).

Ejemplo 129

<sup>30</sup> *Ácido 3-(2-metil-4-{2-[5-metil-2-(4-piridin-3-yl-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico*



<sup>40</sup> Etapa A

<sup>45</sup> El compuesto éster metílico de ácido 3-(4-{2-(4-bromo-fenil)5-metil-tiazol-4-il}-etoxi)-2-metil-fenil)-propiónico (100 mg, 0,200 mmol) se disuelve en tolueno (1 ml), se desgasifica y se carga con nitrógeno tres veces. Se añaden tetrakistrifenilfosfina de paladio (10 mg, 0,010 mmol), ácido-3-piridilborónico (31 mg, 0,250 mmol) y carbonato sódico (100  $\mu$ l de una solución 10M, 0,400 mmol) y se repite el procedimiento de desgasificación. Se añade etanol (1 ml) para disolver el ácido borónico. La reacción se calienta hasta 100°C y se monitoriza mediante HPLC. Tras el consumo completo del material de partida, la reacción se deja enfriar hasta la temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo. Se añade celite y la mezcla se filtra y aclara con más acetato de etilo y agua. La solución se diluye después con agua y las dos fases se separan. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra. El éster metílico de ácido 3-(2-metil-4-{2-[5-metil-2-(4-piridin-3-yl-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico puro (47 mg, 0,100 mmol) se obtiene tras la cromatografía de columna (rendimiento del 50%).

<sup>55</sup> Etapa B

<sup>60</sup> El compuesto éster metílico de ácido 3-(2-metil-4-{2-[5-metil-2-(4-piridin-3-yl-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico (47 mg, 0,100 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (1 ml) y se añade solución de hidróxido sódico 5N (1 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calienta hasta reflujo y se monitoriza mediante HPLC. Tras la conversión completa, la reacción se deja enfriar hasta la temperatura ambiente y se neutraliza con ácido clorhídrico 5N (1 ml), se diluye con acetato de etilo y se extrae. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra. El ácido 3-(2-metil-4-{2-[5-metil-2-(4-piridin-3-yl-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico puro (40 mg, 0,087 mmol) también se puede obtener mediante recristalización en acetato de etilo (rendimiento del 87%). EM (ES): 459,2 ( $M^+ + 1$ ). Como alternativa, el ácido se puede obtener mediante HPLC preparativa de fase inversa como la sal clorhidrato.

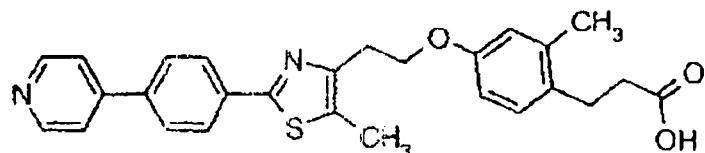
Los compuestos siguientes se preparan de un modo similar:

Ejemplo 130

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

5

10

EM (ES): 459,2 ( $M^+ + 1$ ).

15

Ejemplo 131

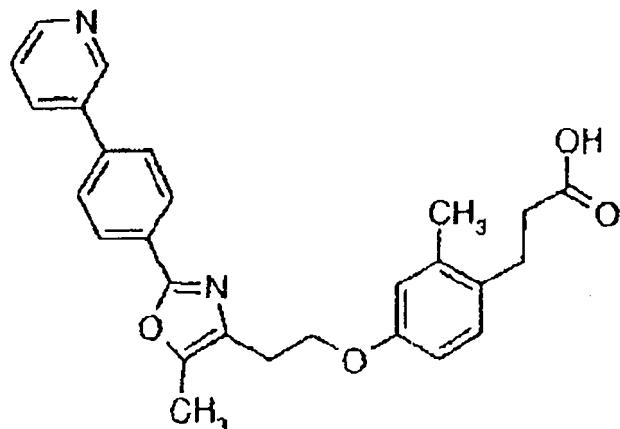
*Ácido 3-(2-metil-4-{2-[5-metil-2-(4 piridin-3-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico*

20

25

30

35



40

EM (ES): 443,2 ( $M^+ + 1$ ).

Ejemplo 132

45

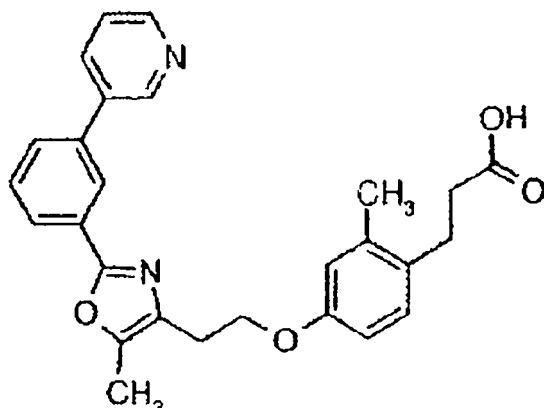
*Ácido 3-(2-metil-4-{2-[5 metil-2-(3-piridin-3-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico*

50

55

60

65

EM (ES): 443,2 ( $M^+ + 1$ ).

## Ejemplo 133

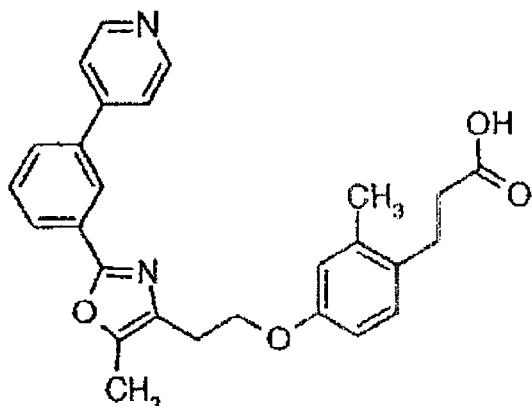
*Ácido 3-(2-metil-4-{2-[5-metil-2-(3-piridin-4-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico*

5

10

15

20



EM (ES): 443,2 ( $M^+ +1$ ).

25 *Ensayos biológicos**Estudios de unión y de co-transfección*

La potencia *in vitro* de los compuestos en la modulación de los receptores PPAR se determina mediante los procedimientos que se detallan más adelante. La unión dependiente de ADN (unión ABCD) se lleva a cabo usando tecnología SPA con los receptores PPAR. Los agonistas selectivos de PPAR marcados con tritio se usan como radioligandos para generar curvas de desplazamiento y valores de  $IC_{50}$  con compuestos de la invención. Los ensayos de co-transfección se llevan a cabo en células CV-1. El plásmido indicador contenía una acilCoA oxidasa (AOX) PPRE y un promotor TK corriente arriba del ADNc indicador de la luciferasa. PPAR adecuados se expresan de forma constitutiva usando plásmidos que contienen el promotor CMV. Para los PPAR $\alpha$ , la interferencia por los PPAR $\gamma$  en las células CV-1 es un problema. Con el fin de eliminar tal interferencia se usa un sistema químérico GAL4 y se utiliza el elemento de respuesta a GAL4 en lugar del AOX PPRE. La eficacia de la co-transfección se determina en relación con las moléculas de referencia agonistas de PPAR $\alpha$ . Las eficacias se determinan mediante ajuste por ordenador a una curva de concentración-respuesta o, en algunos casos, a una única concentración elevada del agonista (10  $\mu$ M). Estos estudios se llevan a cabo para evaluar la capacidad de los compuestos de la invención para unirse y/o activar varios factores de transcripción nuclear, en particular huPPAR $\alpha$  ("hu" indica "ser humano"). Estos estudios proporcionan datos *in vitro* concernientes a la eficacia y la selectividad de los compuestos de la invención. Además, los datos de unión y de co-transfección para los compuestos de la invención se comparan con los datos correspondientes para compuestos comercializados que actúan sobre huPPAR $\alpha$ . Los valores de eficacia de la unión y la co-transfección encontrados, para compuestos de la invención y compuestos de esta invención que son útiles para modular un receptor PPAR alfa, son  $\leq 100$  nM y  $\geq 50\%$  respectivamente.

*Ensayo de unión*

50

55

60

La unión dependiente de ADN se lleva a cabo usando tecnología de Ensayo de Centelleo por proximidad (SPA) (Amersham Pharmacia Biotech). Los receptores PPAR $\gamma$ , PPAR $\alpha$  y PPAR $\delta$ , así como su pareja heterodimética receptor RXR $\alpha$ , se preparan usando un sistema de expresión en baculovirus. Se usa el oligonucleótido biotinilado 5'-TAAT GTAGGTAATAGTTCAATAGGTCAAAGGG3' para la unión de dímeros receptores a esferas para SPA recubiertas con estreptavidina silicato de ytrio. El ligando de PPAR $\gamma$  marcado es  $^3$ H-referencia y los ligandos de PPAR $\alpha$  y de PPAR $\delta$  marcados es  $^3$ H-referencia con actividad específica de 52 Ci/mmol y 90 Ci/mmol, respectivamente. Las reacciones de unión por competición se llevan a cabo en HEPES 10 mM a pH 7,8, KCl 80 mM, MgCl<sub>2</sub> 0,5 mM, DTT 1 mM, CHAPS 0,5%, glicerol 14%, usando 2,5  $\mu$ g de cada PPAR $\gamma$ ,  $\alpha$  o  $\delta$  y receptores RXR $\alpha$ , de 5 nM a 10  $\mu$ M de los compuestos que compiten y 30.000 cpm del correspondiente ligando marcado.

*Ensayo de co-transfección*

Los ensayos de co-transfección se realizan en células CV-1 usando co-precipitación en fosfato cálcico como se ha descrito previamente (Berger y col., Steroid Biochem. Mol. Biol. 41: 733, 1992; Mukherjee y col. Nature 386: 407-410, 1997). El plásmido indicador contenía una acilCoA oxidasa (AOX) PPRE y un promotor TK corriente arriba del ADNc indicador de la luciferasa. PPAR y RXR $\alpha$  se expresan de forma constitutiva usando plásmidos que contienen el promotor CMV. Para los PPAR $\alpha$  o  $\delta$ , la interferencia por los PPAR endógenos en las células CV-1 se elimina usando

## ES 2 316 736 T3

el sistema químico GAL4 en el que el dominio de unión a ADN de los PPAR $\alpha$  o  $\delta$  transfeccionados se sustituye con el de GAL4, y el elemento de respuesta a GAL4 se utiliza en lugar del AOX PPRE. Las células CV-1 se transfeccionan en matraces de T225 cm<sup>2</sup> en DMEM con 10% de suero bovino fetal (SBF). Tras una noche de incubación, las células transfeccionadas se tripsinizan y siembran en placas de 96 pocillos en medio DMEM que contiene SBF con 10% de carbón activado. Tras una incubación de 6 horas, las células se exponen a de 0,1 nM a 10  $\mu$ M de los compuestos problema. La eficacia de la co-transfección se determina usando compuestos de referencia. Los compuestos de esta invención que son selectivos para los PPARS son, al menos, 10 veces más selectivos para PPAR $\bullet\bullet$  que para PPAR $\alpha$  y PPAR $\gamma$ .

10        *Evaluación de la reducción de los niveles de triglicéridos y de la elevación de los niveles de colesterol HDL en ratones HuapoA1 transgénicos*

15        Se realizan diecisiete series diferentes de estudios para evaluar el efecto de los compuestos de la presente invención sobre los niveles de HDL y de triglicéridos en ratones apoya humano. Para cada compuesto analizado, ratones macho de siete a ocho semanas de edad transgénicos para la apoya humana (C57BU6-tgn (apoa1)1rub, Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) se aclimatan en jaulas individuales durante dos semanas con dieta estándar para ratones (Purina 5001) y agua proporcionada a voluntad. Tras la aclimatación. Los ratones y el pienso se pesan y asignan a grupos de análisis (n= 5) con aleatorización por peso corporal. A los ratones se les administra dosis diarias mediante sonda oral durante 20        8 días usando una aguja de alimentación curvada de un calibre de 38,1 mm (29 gauge) (Popper & Sons). El vehículo para los controles, los compuestos problema y el control positivo (fenofibrato 100 mg/kg) es carboximetilcelulosa 1% (p/v) con Tween 80 0,25% (p/v). A todos los ratones se les administra las dosis a diario entre las 6 y las 8 de la mañana, con un volumen de dosificación de 0,2 ml. Antes de terminar, se pesan los animales y sus dietas y se calculan el cambio en el peso corporal y el consumo de alimento. Tres horas después de la última dosis se sacrifica a los ratones 25        con CO<sub>2</sub> y se extrae la sanare (0,5-1,0 ml) mediante punción cardíaca. Tras el sacrificio se escinden el hígado, el corazón y la grasa del epidídimo y se pesan. Se deja coagular la sangre y el suero se separa de la sangre mediante centrifugación.

30        Los niveles de colesterol y triglicéridos se miden colorimétricamente usando reactivos preparados comercialmente (por ejemplo, los disponibles en Sigma nº 339-1000 y Roche nº 450061 para triglicéridos y colesterol, respectivamente). Los procedimientos se modifican del trabajo publicado (McGowan M. W. y col., Clin chem 29: 538-542, 1983; Allain C.C. y col., Clin chem 20: 470-475, 1974. Los patrones comercialmente disponibles para triglicéridos y colesterol total, respectivamente, el plasma comercial para control de calidad y las muestras se miden por duplicado usando 200  $\mu$ l del reactivo. Una alícuota adicional de la muestra añadida a un pocillo que contiene 200  $\mu$ l de agua, 35        proporcionó un blanco para cada muestra. Las placas se incuban a temperatura ambiente en un agitador de placas y la absorbancia se lee a 500 nm y 540 nm para los niveles totales de colesterol y triglicéridos, respectivamente. Los valores para el control positivo siempre están dentro del intervalo esperado y el coeficiente de variación para las muestras es inferior al 10%. Todas las muestras de un experimento se analizan al mismo tiempo para minimizar la variabilidad entre ensayos.

40        Se separan las lipoproteínas séricas y el colesterol se cuantifica mediante cromatografía líquida de separación proteica rápida (FPLC) acoplada a un sistema de detección en línea. Las muestras se aplican a una columna Superose 6 HR de exclusión por tamaño (Amersham Pharmacia Biotech) y se eluyen con solución salina tamponada con fosfato-EDTA a 0,5 ml/min. El reactivo de colesterol (por ejemplo, Chol/HP 704036 de Roche Diagnostics) a 0,16 ml/min se mezcla con el efluente de la columna a través de una conexión en T y la mezcla se pasa a través de un reactor de tubo reticulado de 15 m x 0,5 mm sumergido en un baño de agua a 37°C. El producto coloreado producido en presencia de colesterol se monitoriza en la corriente del flujo a 505 nm y el voltaje análogo del monitor se convierte en una señal digital para la recolección y análisis. El cambio en el voltaje correspondiente al cambio en la concentración de colesterol se representa frente al tiempo y se calcula el área bajo la curva correspondiente a la elución de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL) usando el software de Perkin Elmer Turbochrome.

55        Los niveles séricos de triglicéridos en ratones a los que se ha administrado dosis de un compuesto de la invención se comparan con los ratones que han recibido vehículo para identificar los compuestos que podrían ser particularmente útiles para disminuir los triglicéridos. En general, disminuciones de los niveles de triglicéridos superiores o iguales al 30% (treinta por ciento) en comparación con el control tras una dosis de 30 mg/kg sugieren un compuesto que puede ser especialmente útil para reducir los niveles de triglicéridos.

60        El incremento del porcentaje de los niveles séricos de HDLc en ratones que reciben un compuesto de la invención se compara con los ratones que reciben vehículo para identificar compuestos de la invención que podrían ser particularmente útiles para elevar los niveles de HDL. En general, un incremento superior o igual al 25% (veinticinco por ciento) en los niveles de HDLc tras una dosis de 30 mg/kg sugiere un compuesto que puede ser especialmente útil para elevar los niveles de HDLc.

65        Puede ser particularmente deseable seleccionar compuestos de esta invención que disminuyan los niveles de triglicéridos e incrementen los niveles de HDLc. No obstante, también pueden ser deseables compuestos que disminuyan los niveles de triglicéridos o incrementen los niveles de HDLc.

# ES 2 316 736 T3

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

Se estudian los efectos sobre la glucosa plasmática de la administración de varios niveles de dosis de cinco compuestos diferentes de la presente invención y el agonista de PPAR gamma rosiglitazona o del agonista de PPAR alfa fenofibrato, y el control, a los ratones macho db/db.

Ratones macho de cinco semanas de edad diabéticos (db/db) [por ejemplo, C57BIKs/j-m +/- Lepr(db), Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME] o hermanos de la misma camada se estabulan a razón de 6 por jaula con disponibilidad en todo momento de alimento y agua. Tras un periodo de aclimatación de 2 semanas, los animales se identifican individualmente por cortes en las orejas, se pesan y se extrae sangre de la vena de la cola para la determinación de los niveles iniciales de glucosa. La sangre se recoge (100 µl) de animales que no están en ayunas envolviendo a cada ratón en una toalla, cortando una punta de la cola con un escalpelo e introduciendo la sangre de la cola en un tubo capilar heparinizado. La muestra se descarga en un microtainer heparinizado con separador en gel y se conserva en hielo. El plasma se obtiene tras centrifugación a 4°C y la glucosa se mide inmediatamente. El plasma restante se congela hasta la finalización del experimento, momento en el que se analizan los niveles de glucosa y de triglicéridos en todas las muestras. Los animales se agrupan en función de los niveles iniciales de glucosa y de los pesos corporales. Comenzando a la mañana siguiente, se administra una dosis diaria a los ratones mediante sonda oral durante 7 días, Los tratamientos son los compuestos problema (30 mg/kg), un agente de control positivo (30 mg/kg) o vehículo [1% carboximetilcelulosa (p/v)/0,25% de Tween 80 (p/v); 0,3 ml/ratón]. El día 7, se pesa a los ratones y se extrae sangre (vena de la cola) 3 horas después de la dosis. Veinticuatro horas después de la séptima dosis (es decir, el día 8) se vuelve a extraer sangre de los animales (de la vena de la cola). Las muestras obtenidas de animales conscientes los días 0, 7 y 8 se analizan para determinar los niveles de glucosa. Tras la extracción de sangre de 24 horas se pesa a los animales y se administra la dosis por última vez. Tres horas después de la dosis el día 8, se anestesia a los animales mediante inhalación de isoflurano y se obtiene sangre mediante punción cardíaca (0,5-0,7 ml). La sangre entera se transfiere a tubos separadores enfriados en hielo y se deja coagular. El suero se obtiene tras la centrifugación a 4°C y se congela hasta el análisis para determinar los niveles de compuesto. Tras sacrificar a los animales mediante dislocación cervical se escinden el hígado, el corazón y las láminas de grasa del epidídimo y se pesan.

La glucosa se mide colorimétricamente usando reactivos adquiridos comercialmente. De acuerdo con los fabricantes, los procedimientos se modifican de los publicados (McGowan, M. W., Artiss, J. D. Strandbergh, D. R. y Zak, B. Clin. Chem., 240: 470-5 (1974) y Keston, A. Specific colorimetric enzymatic analytical reagents for glucose. Resumen de artículos. 129 congreso ACS 31 C (1956); y dependen de la liberación de un mol de peróxido de hidrógeno por cada mol de analito, acoplado con una reacción de color descrita por primera vez por Trinder (Trinder, P. Determination of glucose in blood glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. Ann. Clin. Biochem, 6:24 (1969)). La absorbancia del colorante producido está relacionada linealmente con el analito de la muestra. Los ensayos se modifican más en nuestro laboratorio para usar en un formato de 96 pocillos. El patrón disponible comercialmente para el plasma de control de calidad disponible comercialmente y las muestras (2 ó 5 µl/pocillo) se miden por duplicado usando 200 µl de reactivo. Una alícuota adicional de la muestra, pipeteada a un tercer pocillo y diluida en 200 µl de agua proporcionó un blanco para cada muestra. Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 18 minutos para la glucosa en un agitador de placas (DPC Micormix 5) y la absorbancia se lee a 500 nm en un lector de placas. Las absorbancias de las muestras se comparan con una curva estándar (100-800 para glucosa). Los valores para la muestra de control de calidad siempre están dentro del intervalo esperado y el coeficiente de variación para las muestras es inferior al 10%. Todas las muestras de un experimento se analizan al mismo tiempo para minimizar la variabilidad entre ensayos.

Los resultados del estudio sugieren compuestos de la presente invención que redujeron significativamente los niveles de glucosa en plasma de ratón db/db mientras que produjeron ganancias del peso corporal que son, generalmente, inferiores a las observadas con rosiglitazona.

## *Evaluación de los efectos de los compuestos de la presente invención sobre el peso corporal, la masa grasa y los niveles de glucosa e insulina de ratones A<sup>y</sup> Ratones hembra A<sup>y</sup>*

Ratones hembra A<sup>y</sup> se estabulan de forma individual, se mantienen en condiciones estandarizadas (22°C, 12 h en un ciclo de luz/oscuridad) y se les proporciona acceso libre a alimentos y agua durante todo el estudio. A las veinte semanas de edad, se asigna aleatoriamente a los ratones a grupos de vehículo control y tratados en función del peso corporal y el contenido de grasa corporal evaluado mediante escaneo DEXA (N= 6). A continuación, los ratones reciben dosis por sonda oral de vehículo o de un compuesto de esta invención (50 mg/kg) una hora después del inicio del ciclo de luz (por ejemplo, a las 7 de la mañana) durante 18 días. Los pesos corporales se miden a diario durante todo el estudio. El día 14 los ratones se mantienen en cámaras metabólicas individuales para evaluación calorimétrica indirecta del gasto de energía y la utilización de combustible. El día 18, se somete de nuevo a los ratones a escaneo DEXA para la medición posterior al tratamiento de la composición del cuerpo.

Se evalúan los resultados de la administración oral de la dosis del compuesto durante 18 días sobre el peso corporal, la masa grasa y la masa magra y sugieren qué compuestos de esta invención pueden ser especialmente útiles para mantener un peso deseable y/o estimular la masa grasa a magra.

Las mediciones por calorimetría indirecta revelaron una reducción significativa del cociente respiratorio (CR) en 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 el CR es indicativa de una mayor utilización de la grasa durante el ciclo activo de los animales

## ES 2 316 736 T3

(oscuridad). Además, los animales tratados mostraron índices significativamente mayores de gasto de energía frente a los animales control ( $17,40 \pm 0,49$  frente a  $13,62 \pm 0,26$  kcal/kg/h, respectivamente).

### *Ratones KK/A<sup>y</sup> macho*

5 Ratones macho KK/A<sup>y</sup> se estabulan de forma individual, se mantienen en condiciones estandarizadas (22°C, 12 h en un ciclo de luz/oscuridad) y se les proporciona acceso libre a alimentos y agua durante todo el estudio. A las veintidós semanas de edad, se asigna aleatoriamente a los ratones a grupos de vehículo control y tratados en función de los niveles de glucosa en plasma. A continuación, los ratones reciben dosis por sonda oral de vehículo o de un  
10 compuesto de esta invención (30 mg/kg) una hora después del inicio del ciclo de luz (por ejemplo, a las 7 de la mañana) durante 14 días. Los niveles de glucosa, triglicéridos e insulina se evalúan el día 14.

Los resultados de la dosis oral del compuesto durante 14 días sobre los niveles glucosa, triglicéridos e insulina se evalúan para identificar los compuestos de esta invención que pueden ser especialmente deseados.

15 *Procedimiento para elucidar el efecto reductor del LDL-colesterol. Colesterol total y triglicéridos*

Hámsteres Syrian macho (Harlan Sprague Dawley) con un peso de 80-120 g reciben una dieta rica en grasas y rica en colesterol durante dos o tres semanas antes de usar. Se proporcionan alimentos y agua a voluntad durante el  
20 curso del experimento. En estas condiciones, los hámsteres se convierten en hipercolesterolemicos y muestran niveles de colesterol en plasma entre 180-280 mg/dl. (Los hámsteres alimentados con un pienso normal presentaron un nivel total de colesterol en plasma entre 100-150 mg/dl). Los hámsteres con niveles elevados de colesterol en plasma (180 mg/dl y mayores) se aleatorizan a grupos de tratamiento en función de su nivel de colesterol total usando el programa GroupOptimize V211.xls.

25 Un compuesto de esta invención se disuelve en un vehículo acuoso (que contiene CMC con Tween 80) de modo que cada hámster recibe una vez al día aproximadamente 1 ml de la solución mediante sonda oral a dosis de 3 y 30 mg/kg de peso corporal. Fenofibrato (Sigma Chemical, preparado en forma de una suspensión en el mismo vehículo) se administra como un control alfa agonista conocido a una dosis de 200 mg/kg y el control blanco es solo vehículo.  
30 La dosificación se realiza diariamente por la mañana durante 14 días.

### *Cuantificación de lípidos plasmáticos*

El último día de la prueba se extrae sangre de los hámsteres (400 µl) del seno suborbital mientras están bajo los efectos de la anestesia 2 h después de la administración de la dosis. Las muestras de sangre se recogen en tubos de microfuga heparinizados enfriados en baño de hielo. Las muestras de plasma se separan de las células sanguíneas mediante una breve centrifugación. Los niveles de colesterol total y de triglicéridos se determinan por medio de ensayos enzimáticos llevados a cabo automáticamente en el equipo Monarch (Instrumentation Laboratory) siguiendo el procedimiento del fabricante. Las lipoproteínas plasmáticas (VLDL, LDL y HDL) se resuelven mediante inyección de 25 µl de las muestras de plasma combinado en un sistema de FPLC de elución con solución salina tamponada con fosfato a 0,5 ml/min a través de una columna Superose 6 HR 10/30 (Pharmacia) mantenida a temperatura ambiente. La detección y caracterización de los lípidos plasmáticos aislados se consigue mediante incubación pos-columna del efluente con un reactivo de colesterol/HP (por ejemplo, Roche Lab System; infundido a 0,12 ml/min) en una bobina de reacción reticulada mantenida a 37°C. La intensidad del color formado es proporcional a la concentración de colesterol y se mide fotométricamente a 505 nm.

45 El efecto de la administración de un compuesto de esta invención durante 14 días se estudia para la reducción porcentual en el nivel de LDL con respecto al grupo que recibió vehículo. La eficacia de la disminución de LDL para ciertos compuestos de esta invención es marcadamente más potente que la del fenofibrato. Los compuestos de esta invención que disminuyen los niveles de LDL superiores o iguales al 30% (treinta por ciento) en comparación con el vehículo pueden ser especialmente deseados.

55 También se estudian los efectos de disminución de los niveles de colesterol total y triglicéridos de un compuesto de esta invención. Los datos para la reducción de los niveles de colesterol total y triglicéridos tras el tratamiento con un compuesto de esta invención durante 14 días se comparan con los del vehículo para sugerir los compuestos que pueden desearse particularmente.

### *Procedimiento para elucidar el efecto de disminución de los niveles de fibrinógeno de los moduladores de PPAR*

60 *Modelo de ratas grases Zucker*

La fase vital del estudio sobre el efecto reductor de fibrinógeno de los compuestos de esta invención es parte de los procedimientos de la fase vital para los estudios antidiabéticos de los mismos compuestos. El último día (14) del periodo de tratamiento, con los animales sometidos a anestesia quirúrgica, se extraen 3 ml de sangre, mediante punción cardíaca, en una jeringuilla que contiene tampón citrato. La muestra de sangre se enfriá y centrifuga a 4°C para aislar el plasma que se almacena a -70°C antes del ensayo con fibrinógeno.

# ES 2 316 736 T3

## *Cuantificación del fibrinógeno plasmático en ratas*

- Los niveles de fibrinógeno en plasma de ratas se cuantifican usando un sistema de ensayo comercial que consiste en un instrumento de coagulación siguiendo el protocolo del fabricante. En esencia, de cada muestra se obtienen una muestra de 100 µl de plasma y se prepara una dilución 1/20 con tampón. El plasma diluido se incuba a 37°C durante 240 segundos. A continuación se añaden cincuenta microlitros de reactivo de coagulación de solución de trombina (proporcionada por el fabricante del instrumento en una concentración estándar). El instrumento monitoriza el tiempo de coagulación, una función de la concentración de fibrinógeno cuantificada con referencia a las muestras estándar.

10

## *Resultados*

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

15

Los efectos de reducción de colesterol y triglicéridos de los compuestos de esta invención también se producen en ratas Zucker.

- 20 *Procedimiento para elucidar los efectos de ganancia de peso por anticuerpos y anti-apetito de los compuestos de esta invención*

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

- 25 Ratas grasas macho de Zucker no diabéticas (Charles River Laboraories, Wilmington, MA) o ratas ZDF macho (Genetic Models, INC. Indianápolis, IN) de edad y peso comparables se aclimatan durante 1 semana antes del tratamiento. Las ratas toman pienso normal y se proporciona agua a voluntada durante todo el curso del experimento.

- 30 Los compuestos del ensayo se disuelven en un vehículo acuoso de modo que cada rata recibe una vez al día aproximadamente 1 ml de la solución por vía oral a dosis de 0,1, 0,3 y 3 mg/kg de peso corporal. Fenofibrato (Sigma Chemical, preparado en forma de una suspensión en el mismo vehículo), un agonista alfa bien conocido, administrado a dosis de 300 mg/kg, así como el vehículo son controles. La dosificación se realiza diariamente por la mañana durante 14 días. Durante el curso del experimento se monitorizan el peso corporal y el consumo de alimentos

- 35 Con este ensayo se ha descubierto que los compuestos de esta invención tienen como resultado una significativa reducción del peso.

## **Equivalentes**

- 40 Aunque esta invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencias a formas de realización preferidas de la misma, los expertos en la técnica entenderán que se pueden realizar varios cambios en forma y detalle de la misma sin desviarse del alcance de la invención abarcado en las reivindicaciones adjuntas.

45

50

55

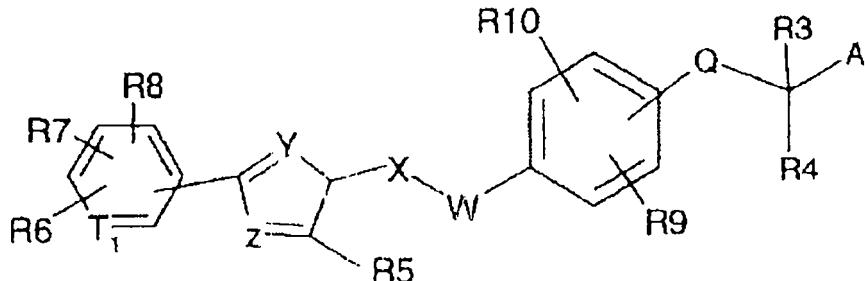
60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:

5



y sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

20 (a) R3 es hidrógeno;

(b) R4 es hidrógeno;

25 (c) R5 se selecciona de alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquenilo ( $C_1-C_6$ ), arilo alquilo ( $C_0-C_4$ ), ariloxi alquilo ( $C_0-C_4$ ), ariltio alquilo ( $C_0-C_4$ ), en el que dicho arilo alquilo ( $C_0-C_4$ ), ariloxi alquilo ( $C_0-C_4$ ) y ariltio alquilo ( $C_0-C_4$ ) están cada uno independiente y opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de R5';

30 (d) R5' se seleccionan cada uno de forma independiente de halo, -(O)-alquilo( $C_1-C_5$ )COOH, alquilo  $C_1-C_5$ , alquilo  $C_1-C_5$ COOH y  $CF_3$ ;

(e) R6 se selecciona de piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo, en el que dicho piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente de R6';

35 (f) R6' se selecciona de forma independiente de  $CF_3$ , alquilo  $C_1-C_4$ , halo, hidroxi alquilo ( $C_1-C_3$ ), alcoxi  $C_1-C_3$  y -C(O)CH<sub>3</sub>;

(g) R7 y R8 se seleccionan, cada uno de forma independiente, de hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ) y trifluorometilo;

40 (h) R9 y R10 se seleccionan, cada uno de forma independiente, de hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquenilo ( $C_1-C_3$ ), halo y alcoxi ( $C_1-C_4$ );

(i) T<sub>1</sub> es N o C;

45 (j) Q se selecciona de un enlace sencillo y C;

(k) W se selecciona de O y S,

50 (l) X es  $C_mH_{2m}$ ;

(m) m se selecciona de 0, 1 y 2;

(n) Y y Z se seleccionan, cada uno de forma independiente, de N, S y O, con la condición de que al menos uno de Y y Z se selecciona de S y O;

(o) A es COOH;

con la condición de que cuando R3 y R4 son, cada uno, hidrógeno y al menos uno seleccionado de R7 y R8 es  $CF_3$ , R5 se selecciona de alquilo ( $C_3-C_6$ ), alquenilo ( $C_1-C_6$ ), arilalquilo ( $C_0-C_4$ ) sustituido, ariloxi alquilo ( $C_0-C_4$ ) sustituido, ariltio alquilo ( $C_0-C_4$ ) sustituido, arilalquilo ( $C_0-C_4$ ) insustituido, ariloxi alquilo ( $C_0-C_4$ ) insustituido y ariltio alquilo ( $C_0-C_4$ ) insustituido.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que W es O.

65

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que W es S.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que Q es C.

# ES 2 316 736 T3

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que Q es un enlace.
6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que W está unido al metafenilo en relación con Q.
- 5  
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R5 es alquilo ( $C_1-C_3$ ).
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R5 es metilo.
- 10  
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R5 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre arilo alquilo ( $C_0-C_4$ ), ariloxi alquilo ( $C_0-C_4$ ) y aríltio alquilo ( $C_0-C_4$ ).
10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R5 es un fenilalquilo opcionalmente sustituido.
- 15  
11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que Z es N.
12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que Y es O.
- 20  
13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que Y es S.
14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que  $T_1$  es N.
- 25  
15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que  $T_1$  es C.
16. Una composición farmacéutica, que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.
- 30  
17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para usar como producto farmacéutico.
18. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección modulada por un receptor activado por proliferador de peroxisoma.
- 35  
19. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus en un mamífero.
20. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la aterosclerosis en un mamífero.
- 40  
21. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para usar en el tratamiento de una afección modulada por un receptor activado por proliferador de peroxisoma.
22. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para usar en el tratamiento de la diabetes mellitus en un mamífero.
- 45  
23. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para usar en el tratamiento de la aterosclerosis en un mamífero.

50

55

60

65