



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 275 887**

51 Int. Cl.:
A61K 31/42 (2006.01)
C07D 263/32 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02746380 .1**
86 Fecha de presentación : **24.05.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1401434**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **31.03.2004**

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

30 Prioridad: **07.06.2001 US 296701 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2007

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

72 Inventor/es: **Gossett, Lynn, Stacy;**
Green, Jonathan, Edward;
Henry, James, Robert;
Jones, Winton, Dennis, Junior;
Matthews, Donald, Paul;
Shen, Quan, Rong;
Smith, Daryl, Lynn;
Vance, Jennifer, Ann;
Warshawsky, Alan, M. y
González-García, María, Rosario

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 275 887 T3

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 proliferadores de peroxisoma (PPAR).

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos antagonistas del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR), que son útiles para el tratamiento y la prevención de trastornos modulados por un PPAR.

10 **Antecedentes de la invención**

Los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR) son miembros de la familia de genes receptores nucleares que se activan mediante ácidos grasos y metabolitos de ácidos grasos. Los PPAR pertenecen al subconjunto de receptores nucleares que funcionan como heterodímeros con el receptor de ácido retinoico 9-*cis* (RXR). Se han descubierto tres subtipos, denominados PPAR α , PPAR γ y PPAR δ en especies que varían desde *Xenopus* a seres humanos.

PPAR α es el subtipo principal en el hígado y ha facilitado el análisis del mecanismo por el cual los proliferadores de peroxisoma ejercen sus efectos pleiotrópicos. PPAR α se activa mediante varios ácidos grasos de cadena media y larga, y está implicado en la estimulación de la β -oxidación de ácidos grasos. PPAR α también está implicado en la actividad de fibratos y ácidos grasos en roedores y seres humanos. Los derivados del ácido fíbrico tales como clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, beclofibrato y etofibrato, así como gemfibrozilo, producen una reducción sustancial de los triglicéridos del plasma junto con reducción moderada en colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), y se usan particularmente para el tratamiento de hipertrigliceridemia.

PPAR γ es el subtipo principal en tejido adiposo y está implicado en la activación del programa de diferenciación de adipocitos. PPAR γ no está implicado en la estimulación de la proliferación de peroxisomas en el hígado. Hay dos isómeros de PPAR γ : PPAR γ 1 y PPAR γ 2, que difieren solamente en que PPAR γ 2 contiene 28 aminoácidos adicionales presentes en el extremo amino. Las secuencias de ADN para los receptores PPAR γ se describen en Elbrecht, y col., BBRC 224;431 - 437 (1996). Aunque los proliferadores de peroxisomas, incluyendo los fibratos y ácidos grasos, activan la actividad transcripcional de PPAR, solamente los derivados de prostaglandina J₂ han sido identificados como ligandos naturales para PPAR γ , que también se une a los agentes antidiabéticos tiazolidinedionas con alta afinidad. Las funciones fisiológicas de PPAR α y PPAR γ en metabolismo de lípidos y carbohidratos se descubrieron una vez que se admitió que eran los receptores para los fármacos de fibrato y glitazona, respectivamente.

Los receptores PPAR α y PPAR γ han estado implicados en diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, obesidad, y enfermedad gastrointestinal, tales como enfermedad inflamatoria del intestino y otras dolencias relacionadas con inflamación. Dichas dolencias relacionadas con inflamación incluyen, aunque sin limitación enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, psoriasis, y lesión isquemia reperfusion.

Por el contrario, no se ha informado que PPAR δ (también denominado PPAR β y NUC1) sea receptor para cualquier clase conocida de moléculas de fármaco, y su papel en el mantenimiento de la fisiología permanece indefinido. El gen receptor nuclear humano PPAR δ (hPPAR δ) se ha clonado a partir de una biblioteca de ADNc de células de osteosarcoma humano y se describe en su totalidad en A. Schmidt y col., *Molecular Endocrinology*, 6:1634 - 1641 (1992).

La diabetes es una enfermedad en que la capacidad de un mamífero para regular los niveles de glucosa en sangre está alterada porque el mamífero tiene una capacidad reducida para convertir glucosa en glucógeno para almacenar en células musculares y del hígado. En la Diabetes de tipo I, esta capacidad reducida para almacenar glucosa está causada por la producción reducida de insulina. La "Diabetes de tipo II" o "diabetes mellitus no dependiente de insulina" (NIDDM) es la forma de diabetes, que se debe a una profunda resistencia a estimulación o efecto regulador de insulina sobre el metabolismo de glucosa y lípidos en los principales tejidos sensibles a insulina, músculo, hígado y tejido adiposo. Esta resistencia a la respuesta a insulina da como resultado insuficiente activación por insulina de la captación, oxidación y almacenamiento de glucosa en el músculo y la inadecuada represión de lipólisis por insulina en el tejido adiposo y de la producción y secreción de glucosa en el hígado. Cuando estas células se vuelven insensibles a insulina, el cuerpo intenta compensarlo produciendo niveles de insulina anormalmente altos y se produce hiperinsulemia. La Hiperinsulinemia se asocia con hipertensión y peso corporal elevado. Puesto que la insulina está implicada en la promoción de la captación celular de glucosa, aminoácidos y triglicéridos de la sangre por células sensibles a insulina, la insensibilidad a insulina puede dar como resultado niveles elevados de triglicéridos y LDL (conocido como el colesterol "malo") que son factores de riesgo en enfermedades cardiovasculares. El conjunto de síntomas que incluyen hiperinsulemia combinada con hipertensión, peso corporal elevado, triglicéridos elevados y LDL elevado se conoce como Síndrome X.

La hiperlipidemia es una afección que se caracteriza por un aumento anormal en lípidos en el suero, tales como colesterol, triglicéridos y fosfolípidos. Estos lípidos no circulan libremente en solución en plasma, sino que se unen a proteínas y se transportan en forma de complejos macromoleculares llamados lipoproteínas. Una forma de hiperlipidemia es hipercolesterolemia, caracterizada por la existencia de niveles de colesterol LDL elevados. El tratamiento inicial para hipercolesterolemia es a menudo una dieta baja en grasas y colesterol junto con ejercicio físico apropiado.

La intervención con fármacos se inicia si las metas de rebajar el LDL no se alcanzan sólo con dieta y ejercicio. Es deseable rebajar los niveles elevados de colesterol LDL y aumentar los niveles de colesterol HDL. Generalmente, se ha descubierto que los niveles aumentados de HDL se asocian con bajo riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (CHD). Véase Gordon, y col., *Am. J. Med.*, 62, 707-714 (1977); Stampfer, y col., *N. England J. Med.*, 325, 373- 381 (1991); y Kannel, y col., *Ann. Internal Med.*, 90, 85-91 (1979). Un ejemplo de un agente elevador de HDL es el ácido nicotínico, pero las cantidades necesarias para conseguir Elevación de HDL se asocian con efectos no deseados, tales como dilatación.

Hay varios tratamientos disponibles actualmente para tratar diabetes mellitus pero estos tratamientos siguen siendo insatisfactorios y tienen limitaciones. Aunque el ejercicio físico y la reducción en la toma de calorías en la dieta mejorarán la afección diabética, la conformidad con este procedimiento puede ser poca por causa de los estilos de vida sedentarios y el exceso de consumo de alimentos, en particular alimentos con alto contenido en grasas. Por lo tanto, el tratamiento con fármacos hipoglicémicos, tales como sulfonilureas (por ejemplo, clorpropamida, tolbutamida, tolazamida y acetohexamida) y biguanidas (por ejemplo, fenformina y metformina) son a menudo necesarios a medida que progresa la enfermedad. Las sulfonilureas estimulan las células β del páncreas para secretar más insulina a medida que progresa la enfermedad. Sin embargo, la respuesta de las células β eventualmente falla y es necesario el tratamiento con inyecciones de insulina, además, el tratamiento con sulfonilureas y la inyección de insulina tienen el efecto secundario potencialmente mortal de coma hipoglucémico, y por tanto los pacientes que usan estos tratamientos deben controlar cuidadosamente la dosificación.

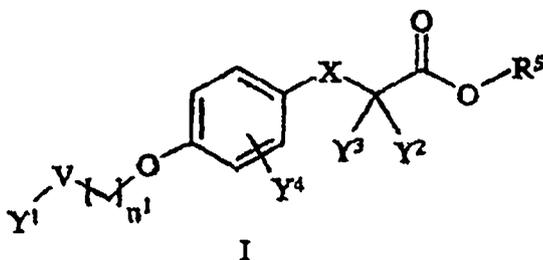
Se ha probado a conciencia que el control glucémico mejorado en pacientes con diabetes (Tipo I y Tipo II) se acompaña con complicaciones microvasculares disminuidas (DCCT y UKPDS). Debido a la dificultad para mantener el control glucémico adecuado a lo largo del tiempo en pacientes con diabetes de tipo II, está aumentando el uso de sensibilizantes a insulina en la terapia de diabetes de tipo II. También hay un grupo de pruebas en aumento de que el Agonista de PPAR γ , sensibilizante a insulina, puede tener beneficios en el tratamiento de diabetes de tipo II además de sus efectos en mejorar el control glucémico.

En la última década ha surgido una clase de compuestos conocidos como tiazolidinedionas (por ejemplo Patentes de Estados Unidos N $^{\circ}$. 5.089.514; 4.342.771; 4.367.234; 4.340.605; y 5.306.726) como agentes anti-diabéticos eficaces que han demostrado aumentar la sensibilidad a insulina de tejidos sensibles a insulina, tales como músculo esquelético, hígado y adiposo. Aumentar la sensibilidad a insulina en lugar de la cantidad de insulina en la sangre reduce la posibilidad de coma hipoglucémico. Aunque las tiazolidinedionas han demostrado aumentar la sensibilidad a insulina uniéndose a receptores PPAR γ , este tratamiento para producir también efectos secundarios no deseados tales como aumento de peso y, para troglitazona, toxicidad al hígado. Además, el documento WO02/18355 (publicado el 7 de marzo de 2002) se refiere a una clase de derivados del ácido oxazolilariloxiacético y su uso como agonistas de PPAR; el documento WO02/16332 (publicado el 28 de febrero de 2002) se refiere a una clase particular de derivados del ácido oxazolil-arilpropiónico y su uso como agonistas de PPAR; el documento WO01/16120 se refiere a una clase de derivados de biariloxa(tia)zol y su uso como moduladores de PPAR; el documento EP-A-1216980 se refiere a compuestos que están indicados para actuar como agonistas de PPAR.

En vista de lo anterior, existe una necesidad de nuevos agentes farmacéuticos que modulen estos receptores para prevenir, tratar y/o aliviar estas enfermedades o afecciones al tiempo que mejoran los efectos secundarios de los tratamientos actuales.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de nuevos agonistas del receptor activado por el proliferador de peroxisomas que tienen una fórmula estructural I,



y sales, solvatos, hidratos o esteroisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

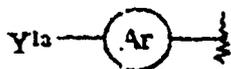
n^1 es 2, 3, 4 ó 5; V es un enlace u O;

X es CH_2 ;

p es 0 ó 1;

m es 1-4;

5 Y¹ es:



en el que,



20 es: arilo o heteroarilo, en el que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por:

25 hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo, haloalquilo y haloalquiloxi;

30 Y^{1a} es: hidrógeno,

alquil (C₀-C₃)-arilo,

35 C(O)-arilo,

heteroarilo,

cicloalquilo,

35 heterocicloalquilo,

ariloxi,

40 NR⁵(CH₂)_mOR⁵,

aril-Z-arilo,

aril-Z-heteroarilo,

45 aril-Z-cicloalquilo,

aril-Z-heterocicloalquilo,

heteroaril-Z-arilo,

50 heteroaril-Z-heterocicloalquilo o

heterocicloalquil-Z-arilo,

55 en el que arilo, cicloalquilo, ariloxi, heteroarilo, y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por:

halo,

60 hidroxilo,

nitro,

ciano,

65 alquilo C₁-C₆,

alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con N(R⁵)₂,

haloalquilo,

$N(R^5)_2$,

5 $N[C(O)R^5]_2$,

$N[S(O)_2R^5]_2$,

$NR^5S(O)_2R^5$,

10 $NR^5C(O)R^5$,

$NR^5C(O)OR^5$,

15 $C(O)N(R^5)_2$,

$C(O)OR^5$ y

$C(O)R^5$;

20 Z es: un enlace,

-oxígeno-

25 $-C(O)NR^5-$

$-NR^5C(O)-$,

$-NR^5C(O)O-$,

30 $-C(O)-$,

$-NR^5-$,

$-[O]_p(CH_2)_m-$,

35 $-(CH_2)_m[O]_p-$,

$-NR^5(CH_2)_m-$ o

40 $-(CH_2)_mNR^5-$;

Y^2 e Y^3 son cada uno independientemente:

hidrógeno,

45 alquilo C_1-C_6 o

alcoxi C_1-C_6 ;

Y^4 es: alquil $(C_1-C_3)-NR^5C(O)-$ alquil $(C_0-C_5)-Y^7$,

50 alquil $(C_1-C_3)-NR^5C(O)-$ alquenal $(C_2-C_5)-Y^7$,

alquil $(C_1-C_3)-NR^5C(O)-$ alquínil $(C_2-C_5)-Y^7$;

55 alquil $(C_1-C_3)-NR^5C(O)O-$ alquil $(C_0-C_5)-Y^7$,

alquil $(C_1-C_3)-NR^5C(O)NR^5-$ alquil $(C_0-C_5)-Y^7$,

alquil $(C_1-C_3)-NR^5C(S)NR^5-$ alquil $(C_0-C_5)-Y^7$,

60 alquil $(C_0-C_3)-C(O)NR^5-$ alquil $(C_0-C_5)-Y^7$,

alquil $(C_1-C_3)-OC(O)NY^{10}Y^{11}$,

65 alquil $(C_1-C_3)-NY^{10}Y^{11}$,

alquil $(C_1-C_3)-O-$ alquil $(C_0-C_5)-Y^7$,

ES 2 275 887 T3

alquil (C₁-C₃)-S-(C₀-C₅)alquil-Y⁷ o

CN;

- 5 Y⁷ es: hidrógeno,
arilo,
heteroarilo,
10 alquilo C₁-C₁₂,
alcoxi C₁-C₆,
cicloalquilo,
15 heterocicloalquilo,
ariloxi,
20 C(O)-heteroarilo o
SR⁶,

25 en el que alquilo, arilo, ariloxi, alcoxi, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre R⁷:

Y¹⁰ e Y¹¹ son cada uno independientemente

- 30 hidrógeno,
arilo,
heteroarilo,
alquilo C₁-C₁₀,
35 cicloalquilo,
SO₂(R⁶); o

40 Y¹⁰ e Y¹¹ juntos son un anillo heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros o un anillo heterocicloalquilo condensado con arilo, y conteniendo opcionalmente el anillo heterocicloalquilo uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S; y en el que, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷;

45 R⁵ es: hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁶ es: hidrógeno,
alquilo C₁-C₁₀,
50 cicloalquilo,
arilo, o
heteroarilo,
55

en el que alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷;

60 R⁷ es: halo,
nitro,
oxo,
65 ciano,
hidroxilo,

bencilo,
 fenilo,
 5 fenoxi,
 heteroarilo,
 C(O)R⁶,
 10 alquilo C₁-C₁₀,
 alcoxi C₁-C₆,
 haloalquilo C₁-C₆,
 15 haloalquiloxi C₁-C₆,
 O(CH₂)_m-fenilo,
 20 (CH₂)_mOC(O)-arilo,
 C(O)OR⁵,
 S(O)₂R⁵,
 25 S(O)₂N(R⁵)₂,
 SR⁵ o
 30 N(R⁵)₂,

en el que fenilo y fenoxi están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo o trifluorometilo.

35 Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones referidas a hiperglicemia, dislipidemia, diabetes de tipo II, Diabetes de tipo I, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, fallo cardíaco, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensión, obesidad, anorexia bulímica, anorexia nerviosa, enfermedad cardiovascular y otras enfermedades donde la resistencia a insulina es un componente.

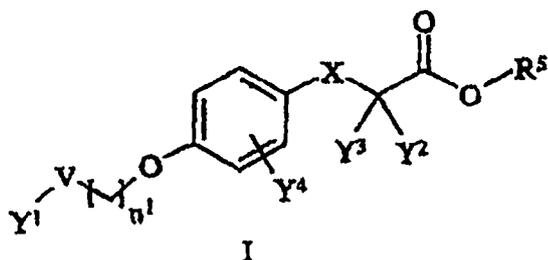
40 En una realización, la presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Dentro del alcance de esta invención también se incluyen una composición farmacéutica que contiene un agente terapéutico adicional así como al menos un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para modular un receptor activado por el proliferador de peroxisomas poniendo en contacto el receptor con al menos un compuesto de Fórmula I, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos e hidratos del mismo.

50 **Descripción detallada de la invención**

Los compuestos de la presente invención se dirigen a agonistas del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR), que son útiles para el tratamiento y la prevención de trastornos modulados por un PPAR.

55 Una realización de la presente invención es un compuesto de fórmula estructural I:



ES 2 275 887 T3

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos o estereoisómeros del mismo, en el que:

n^1 es 2, 3, 4 o 5;

5 V es un enlace u O;

X es CH_2 ;

p es 0 ó 1;

10

m es 1-4;

Y^1 es:

15



20

en el que,



25

es: arilo o heteroarilo,

en el que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por:

30

hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, halo, haloalquilo y haloalquiloxi;

Y^{1a} es: hidrógeno,

35

alquil ($\text{C}_0\text{-C}_3$)-arilo,

C(O) -arilo,

heteroarilo,

40

cicloalquilo,

heterocicloalquilo,

ariloxi,

45

$\text{NR}^5(\text{CH}_2)_m\text{OR}^5$,

aril-Z-arilo,

50

aril-Z-heteroarilo,

aril-Z-cicloalquilo,

aril-Z-heterocicloalquilo,

55

heteroaril-Z-arilo,

heteroaril-Z-heterocicloalquilo o

heterocicloalquil-Z-arilo,

60

en el que arilo, cicloalquilo, ariloxi, heteroarilo, y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo constituido por:

halo,

65

hidroxilo,

nitro,

ciano,

5 alquilo C₁-C₆,

alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con N(R⁵)₂,

haloalquilo,

10 N(R⁵)₂,

N[C(O)R⁵]₂,

15 N[S(O)₂R⁵]₂,

NR⁵S(O)₂R⁵,

NR⁵C(O)R⁵,

20 NR⁵C(O)OR⁵,

C(O)N(R⁵)₂,

C(O)OR⁵ y

25 C(O)R⁵;

Z es: un enlace,

30 -oxígeno-

-C(O)NR⁵-

-NR⁵C(O)-,

35 -NR⁵C(O)O-

-NR⁵-,

40 -[O]_p(CH₂)_m-,

-(CH₂)_m[O]_p-,

-NR⁵(CH₂)_m- o

45 -(CH₂)_mNR⁵-;

Y² e Y³ son cada uno independientemente:

hidrógeno,

50 alquilo C₁-C₆ o

alcoxi C₁-C₆;

55 Y⁴ es: alquil (C₁-C₃)-NR⁵C(O)-alquil (C₀-C₅)-Y⁷,

alquil (C₁-C₃)-NR⁵C(O)-alquenal (C₂-C₅)-Y⁷,

alquil (C₁-C₃)-NR⁵C(O)-alquínil (C₂-C₅)-Y⁷;

60 alquil (C₁-C₃)-NR⁵C(O)O-alquil (C₀-C₅)-Y⁷,

alquil (C₁-C₃)-NR⁵C(O)NR⁵-alquil (C₀-C₅)-Y⁷,

65 alquil (C₁-C₃)-NR⁵C(S)NR⁵-alquil (C₀-C₅)-Y⁷,

alquil (C₀-C₃)-C(O)NR⁵-alquil (C₀-C₅)-Y⁷,

ES 2 275 887 T3

alquil (C₁-C₃)-OC(O)NY¹⁰Y¹¹,

alquil (C₁-C₃)-NY¹⁰Y¹¹,

5 alquil (C₁-C₃)-O-alquil (C₀-C₅)-Y⁷,

alquil (C₁-C₃)-S-alquil (C₀-C₅)-Y⁷ o

CN;

10 Y⁷ es: hidrógeno,

arilo,

15 heteroarilo,

alquilo C₁-C₁₂,

alcoxi C₁-C₆,

20 cicloalquilo,

heterocicloalquilo,

ariloxi,

25 C(O)-heteroarilo o

SR⁶,

30 en el que alquilo, arilo, ariloxi, alcoxi, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre R⁷:

Y¹⁰ e Y¹¹ son cada uno independientemente:

35 hidrógeno,

arilo,

heteroarilo,

40 alquilo C₁-C₁₀,

cicloalquilo,

SO₂(R⁶); o

45 Y¹⁰ e Y¹¹ juntos son un anillo heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros o un anillo heterocicloalquilo condensado con arilo, y conteniendo opcionalmente el anillo heterocicloalquilo uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S; y en el que, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷;

50 R⁵ es: hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁶ es: hidrógeno,

55 alquilo C₁-C₁₀,

cicloalquilo,

arilo, o

60 heteroarilo,

en el que alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷;

65 R⁷ es: halo,

nitro,

oxo,

ciano,

hidroxilo,

bencilo,

fenilo,

fenoxi,

heteroarilo,

$C(O)R^6$,

alquilo C_1-C_{10} ,

alcoxi C_1-C_6 ,

haloalquilo C_1-C_6 ,

haloalquiloxi C_1-C_6 ,

$O(CH_2)_m$ -fenilo,

$(CH_2)_mOC(O)$ -arilo,

$C(O)OR^5$,

$S(O)_2R^5$,

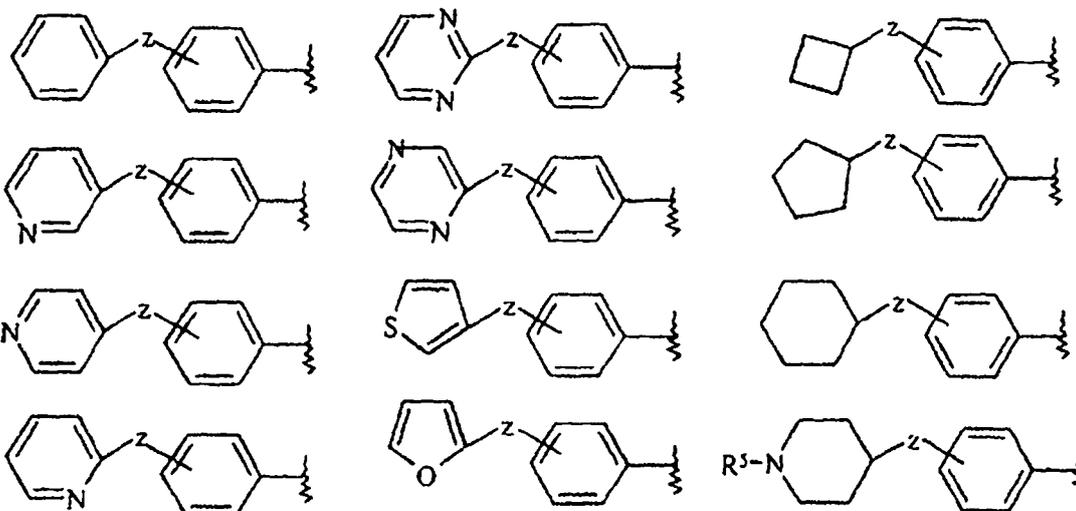
$S(O)_2N(R^5)_2$,

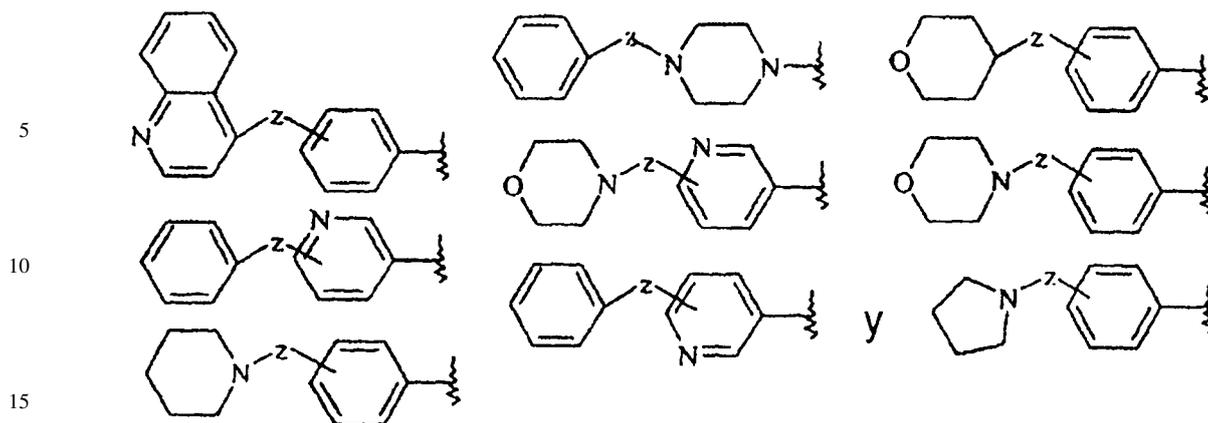
SR^5 o

$N(R^5)_2$,

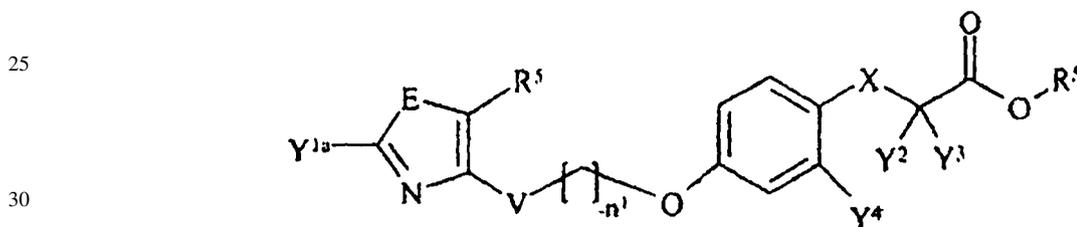
en el que fenilo y fenoxi están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo o trifluorometilo.

El compuesto de la presente invención como se ha enumerado anteriormente, en el que Y^{1a} se selecciona entre el grupo constituido por: arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariloxi,



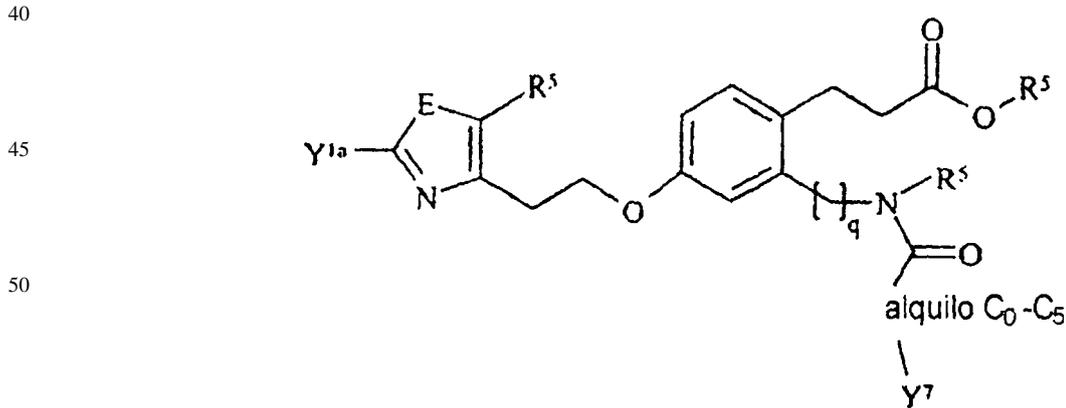


20 Una realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural



35 en el que E es O o S.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,



en el que q es 1 ó 2; y cada R⁵ es independientemente hidrógeno o metilo.

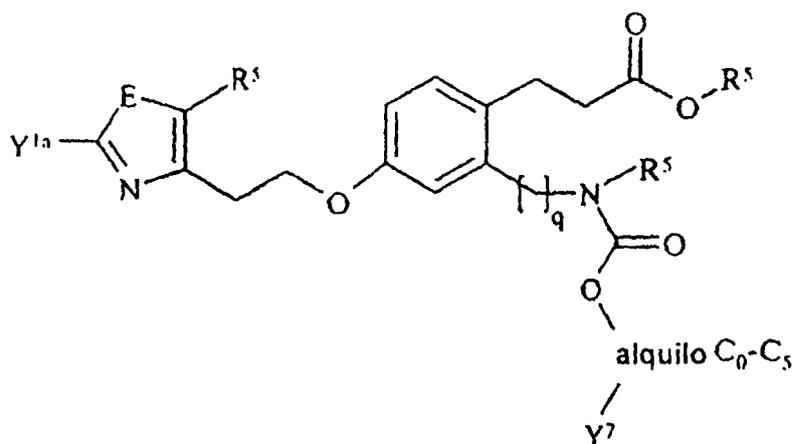
60 Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,

65

5

10

15



20

en el que q es 1 ó 2; y cada R⁵ es independientemente hidrógeno o metilo.

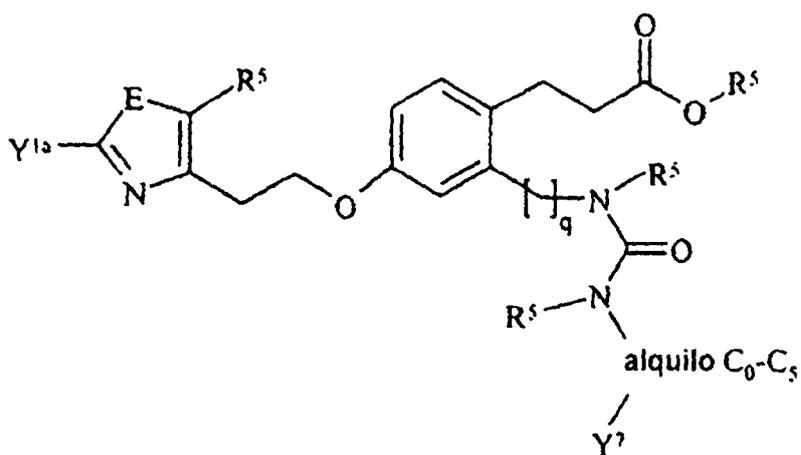
Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,

25

30

35

40



45

en el que q es 1 ó 2; y cada R⁵ es independientemente hidrógeno o metilo.

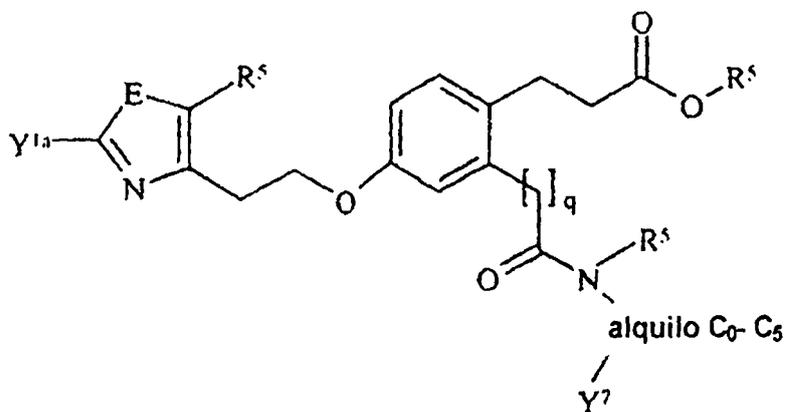
Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,

50

55

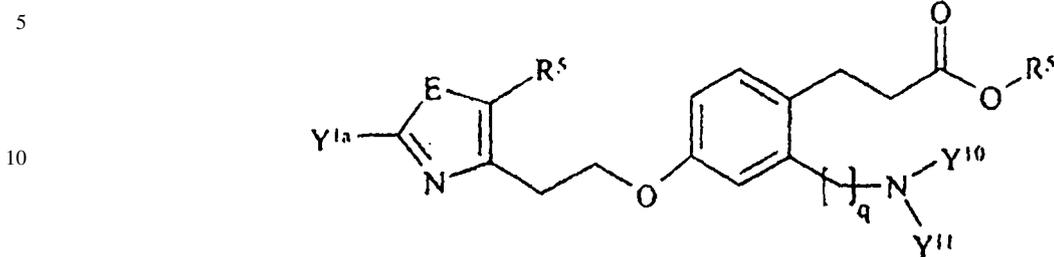
60

65



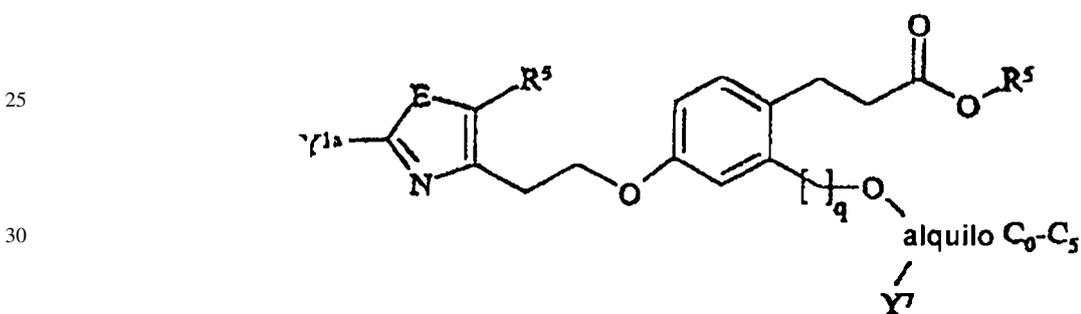
en el que q es 0 ó 1; y cada R⁵ es independientemente hidrógeno o metilo.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,



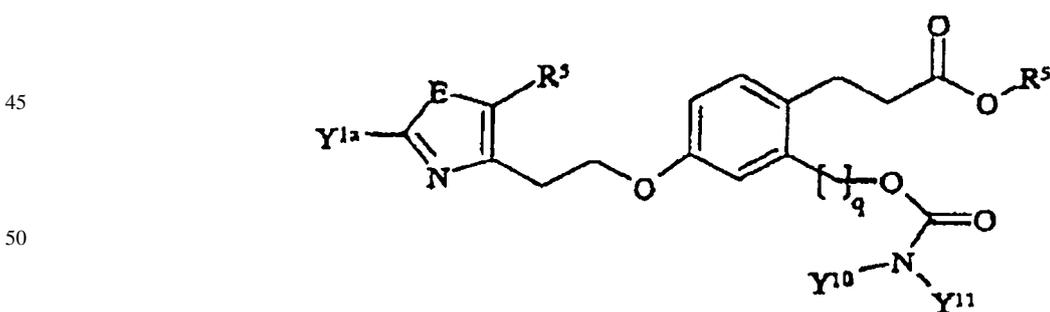
15 en el que q es 1 ó 2; y cada R⁵ es independientemente hidrógeno o metilo.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,



35 en el que q es 1 ó 2; y cada R⁵ es independientemente hidrógeno o metilo.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,

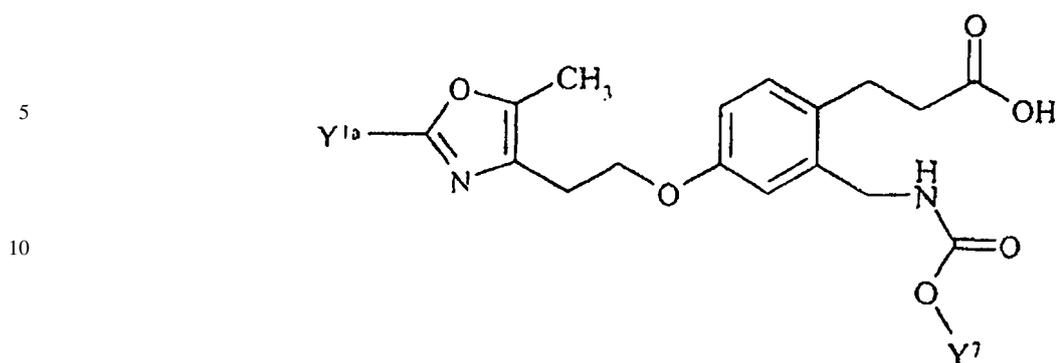


55 en el que q es 1 ó 2; y cada R⁵ es independientemente hidrógeno o metilo.

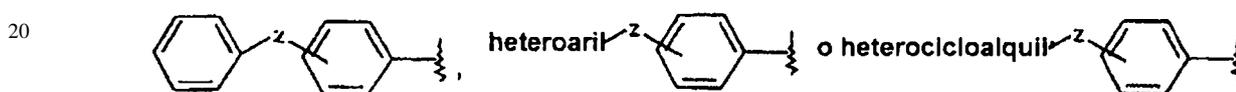
Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,

60

65

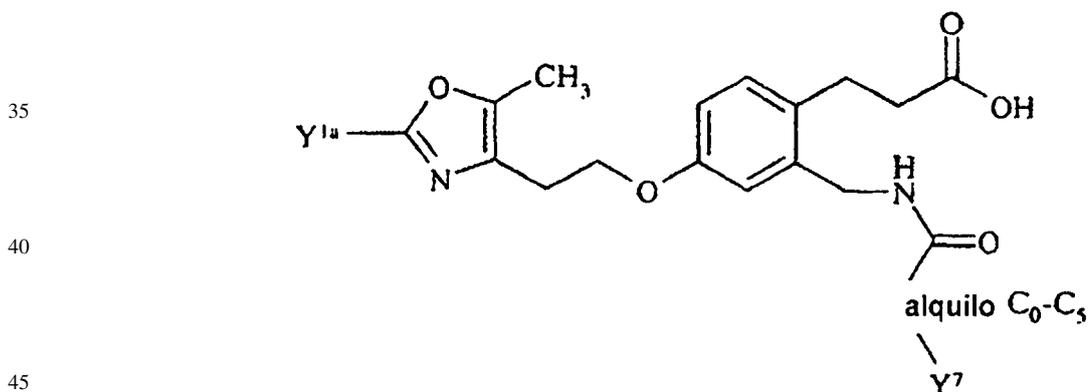


en el que Y^{1a} es opcionalmente sustituido fenilo, naftilo,



25 y Z es un enlace, oxígeno, -NH-, -N(CH₃)-, -NHC(O)- o -C(O)NH-.

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,



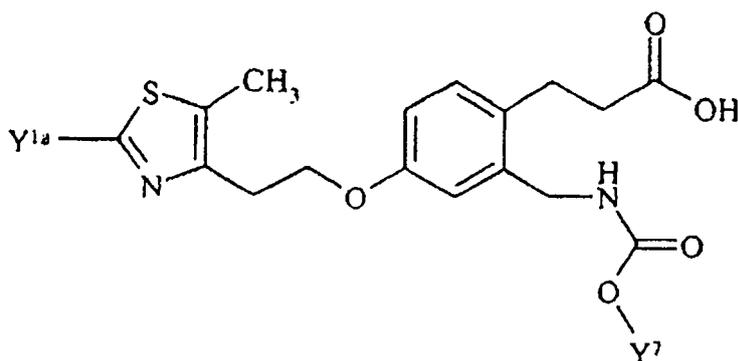
en el que Y^{1a} es opcionalmente sustituido fenilo, naftilo o



55 y Z es un enlace, oxígeno, -NH-, -N(CH₃)-, -NHC(O)- o -C(O)NH-.

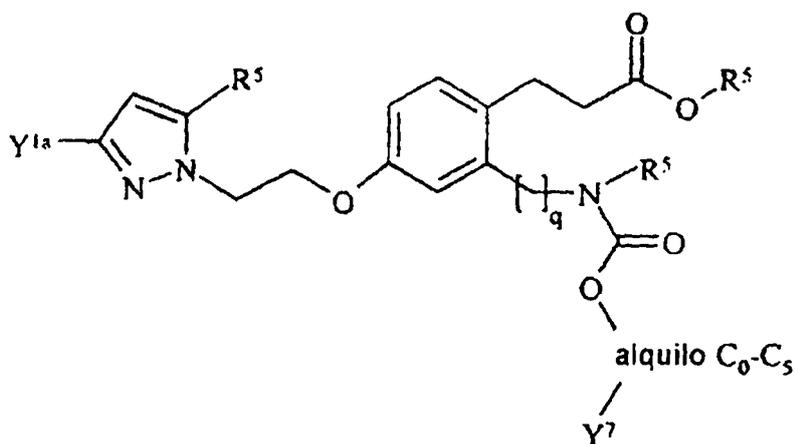
Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,

65



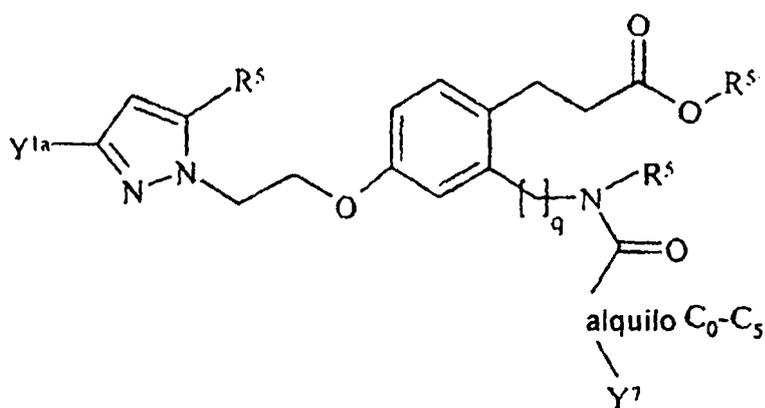
en el que Y^{1a} es opcionalmente sustituido arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, heteroaril-Z-heterocicloalquilo o heteroaril-Z-arilo.

20 Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,



en el que q es 1 ó 2; y cada R⁵ es independientemente hidrógeno o metilo.

45 Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,



en el que q es 1 ó 2; y cada R⁵ es independientemente hidrógeno o metilo.

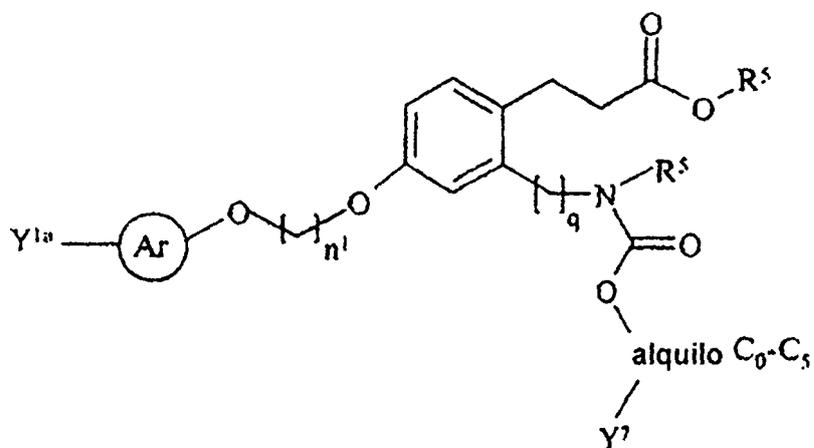
Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,

5

10

15

20



en el que, Y^{1a} es hidrógeno, arilo, heteroarilo, o ariloxi; q es 1 ó 2; y n¹ es 2, 3 ó 4.

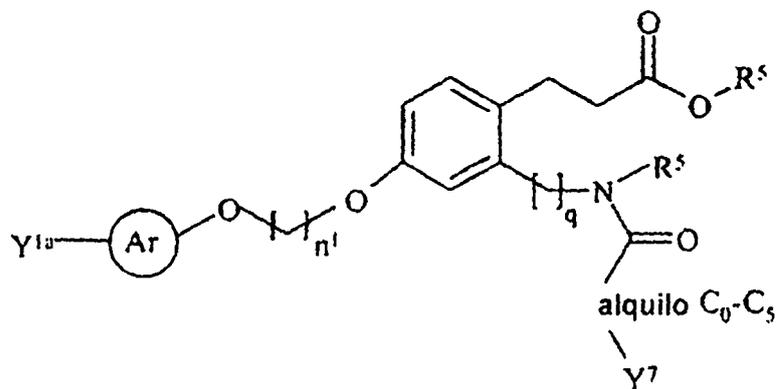
25

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,

30

35

40



45

en el que, Y^{1a} es hidrógeno, arilo, heteroarilo o ariloxi; q es 1 ó 2; y n¹ es 2, 3 ó 4.

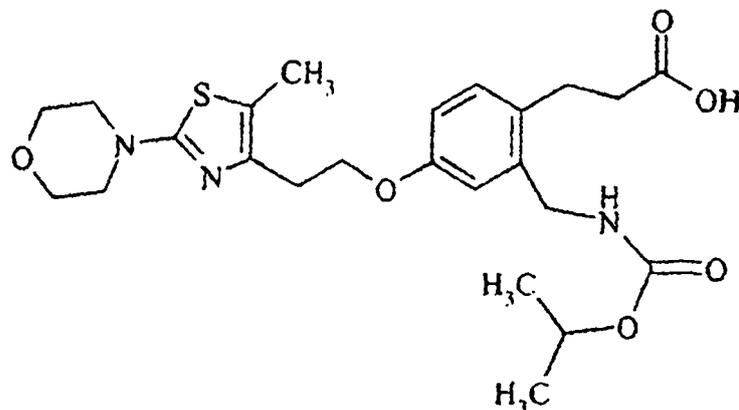
Un compuesto preferido es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,

50

55

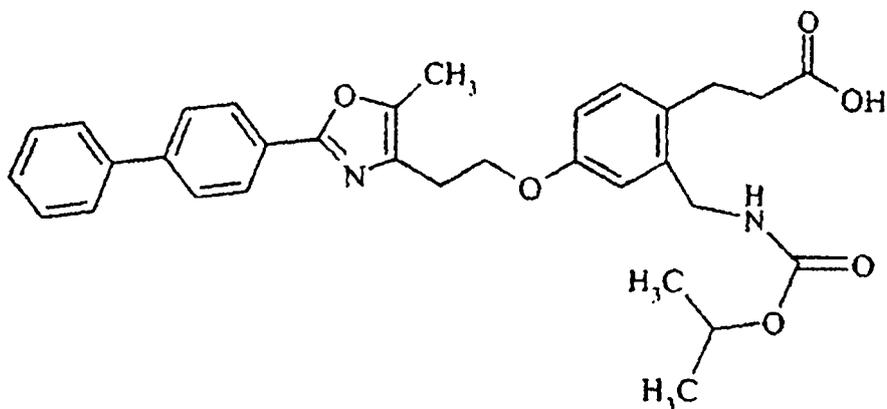
60

65



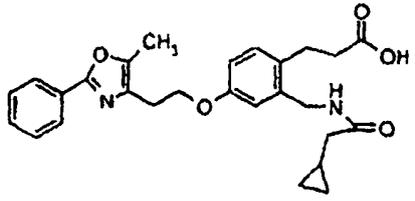
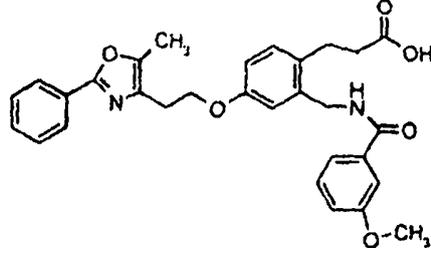
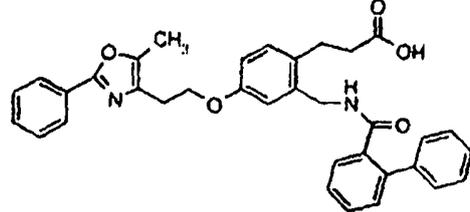
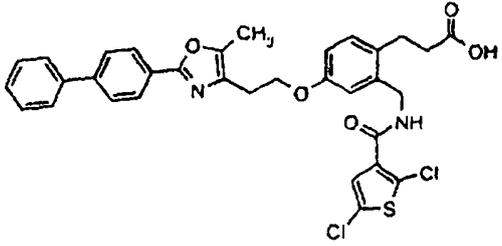
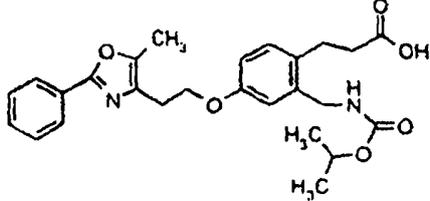
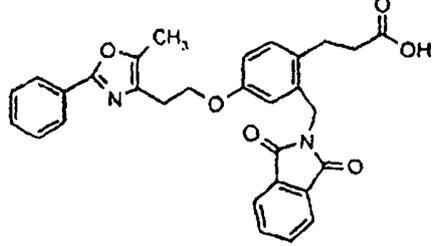
ES 2 275 887 T3

Un compuesto preferido es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,



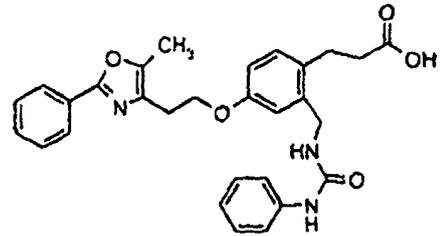
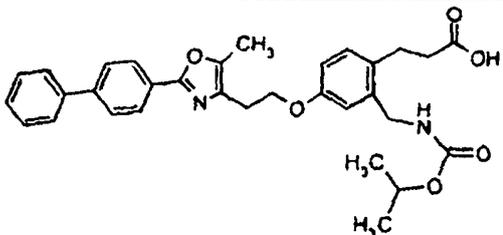
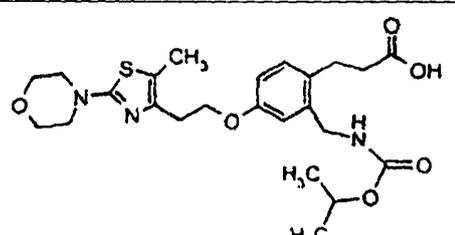
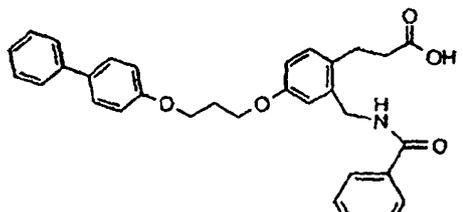
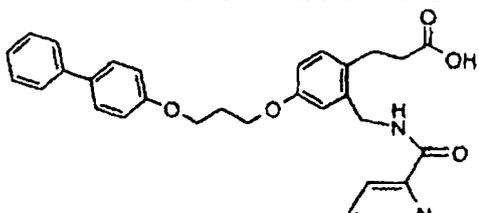
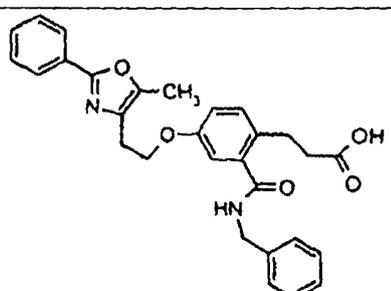
A continuación se enumeran más compuestos preferidos de la presente invención:

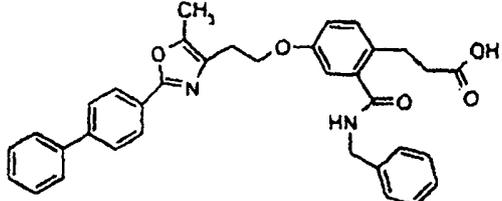
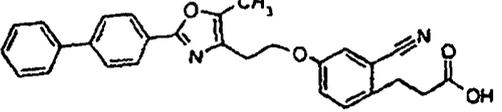
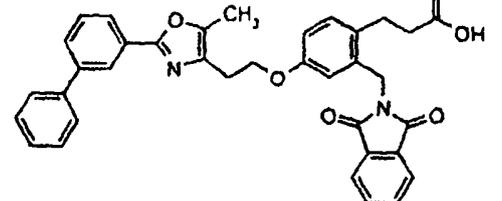
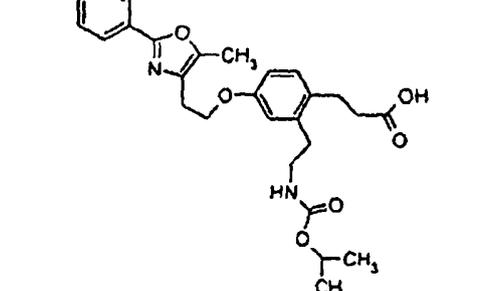
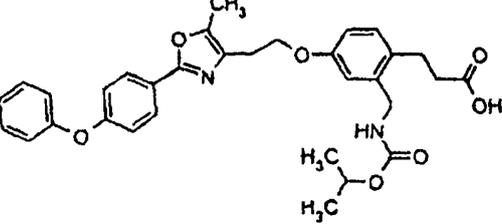
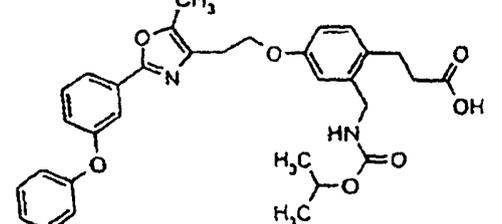
Nº	Compuesto	Nombre
1		Ácido 3-{2(difenilacetilaminometil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico

<p>2</p> <p>5</p>		<p>Ácido 3-{2-[(2-ciclopropilacetilamino)metil]-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico</p>
<p>3</p> <p>15</p> <p>20</p>		<p>Ácido 3-{2-[(3-metoxibenzoilamino)metil]-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico</p>
<p>4</p> <p>25</p>		<p>Ácido 3-{2-[(bifenil-2-carbonil)amino]metil}-4-[2-{5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico</p>
<p>5</p> <p>30</p> <p>35</p>		<p>Ácido 3-(4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-[(2,5-diclorotiofen-3-carbonil)amino]metil}fenil} propiónico</p>
<p>6</p> <p>40</p> <p>45</p>		<p>Ácido 3-{2-(isopropoxycarbonilaminometil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico</p>
<p>7</p> <p>50</p> <p>55</p>		<p>Ácido 3-{2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilmetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil} propiónico</p>

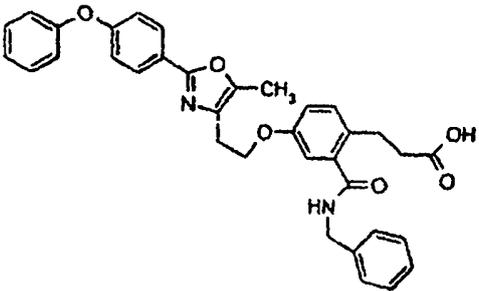
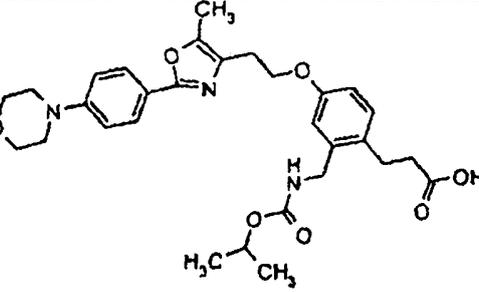
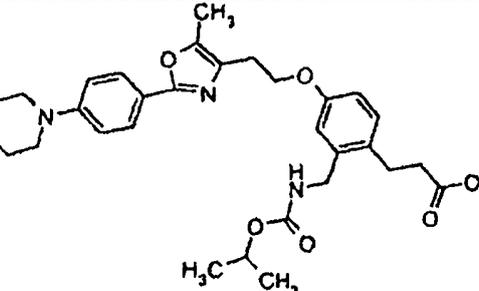
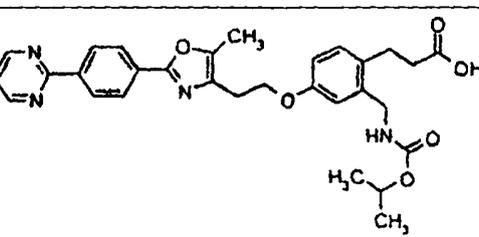
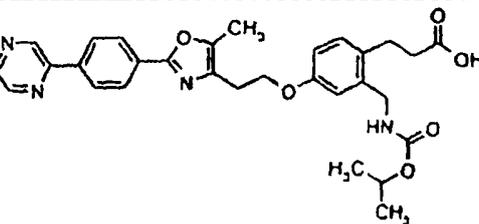
60

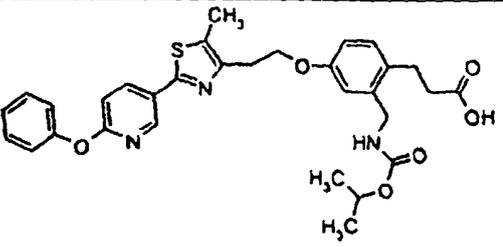
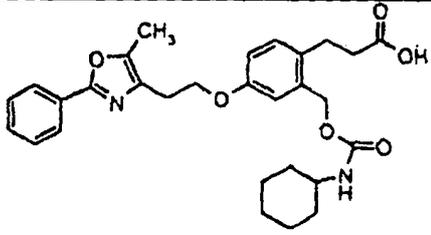
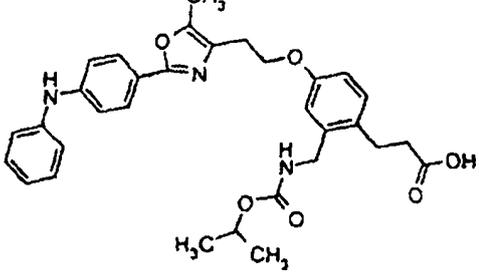
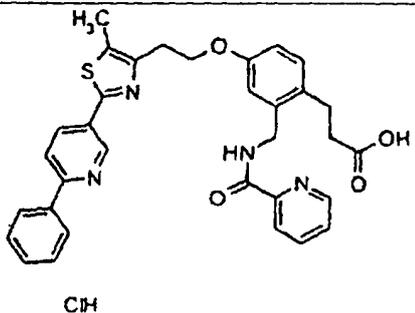
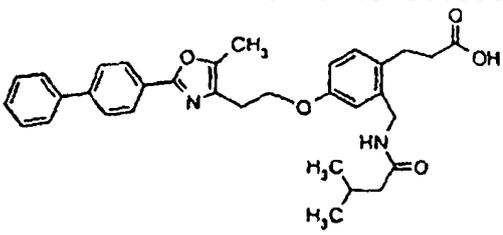
65

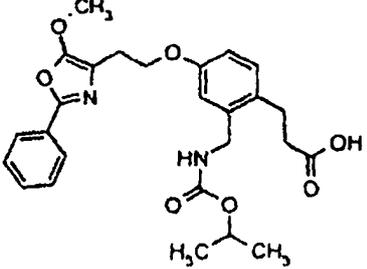
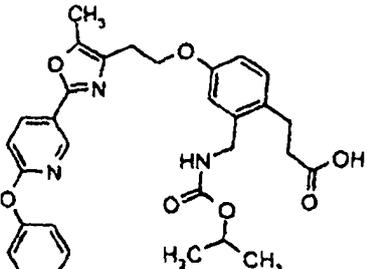
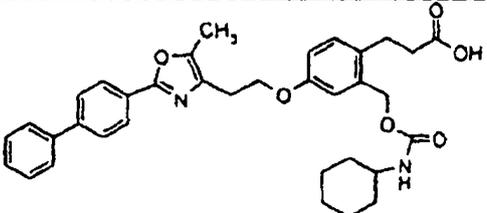
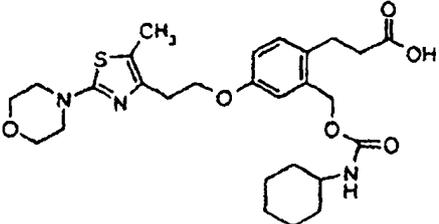
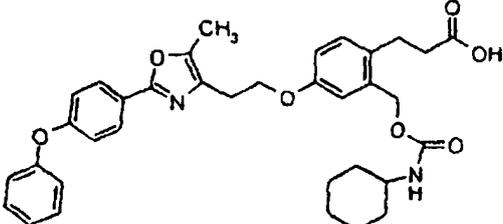
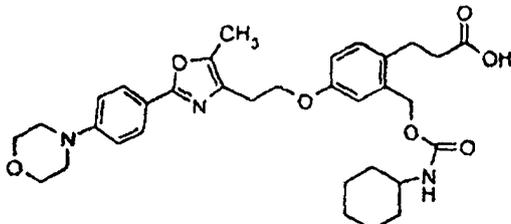
<p>8</p>		<p>Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-[(3-fenilureido)metil]fenil}propiónico</p>
<p>9</p>		<p>Acido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil]propiónico</p>
<p>10</p>		<p>Acido 3-{2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico</p>
<p>11</p>		<p>Acido 3-{2-(benzoilaminometil)-4-[3-(bifenil-4-iloxi)propoxi]fenil}propiónico</p>
<p>12</p>		<p>Acido 3-{4-[3-(bifenil-4-iloxi)propoxi]-2-[(piridin-2-carbonil)amino]metil}fenil}propiónico</p>
<p>13</p>		<p>Acido 3-{2-bencilcarbamoil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico</p>

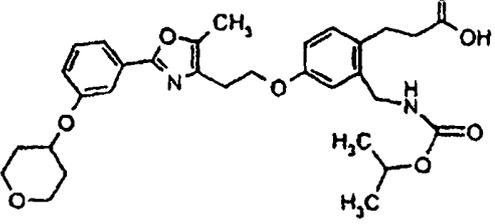
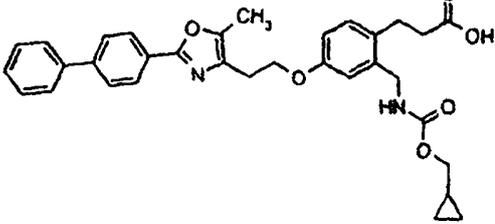
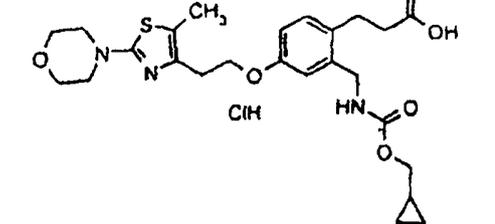
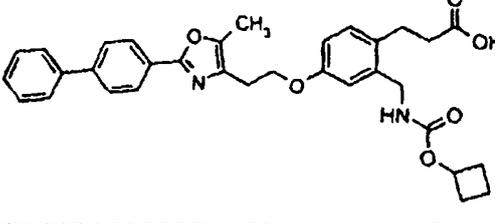
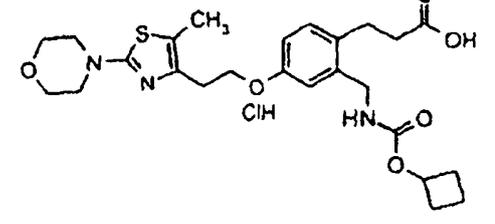
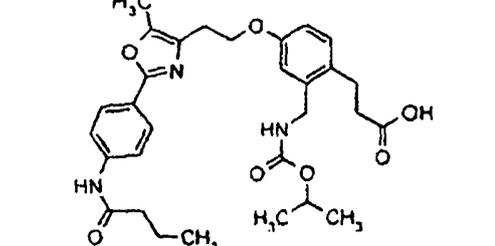
14		Ácido 3-{2-bencilcarbamoi-4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico
15		Ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-cianofenil}propiónico
16		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilmetil)fenil]propiónico
17		Ácido 3-{2-(2-isopropoxycarbonilaminoetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico
18		Ácido 3-(2-(isopropoxycarbonilaminometil)-4-[2-[5-metil-2-(4-fenoxi)fenil]oxazol-4-il]etoxi]fenil)propiónico
19		Ácido 3-(2-(isopropoxycarbonilaminometil)-4-[2-[5-metil-2-(3-fenoxifenil)oxazol-4-il]etoxi]fenil)propiónico

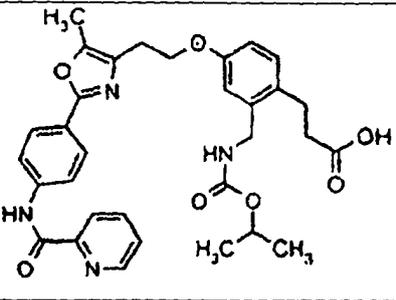
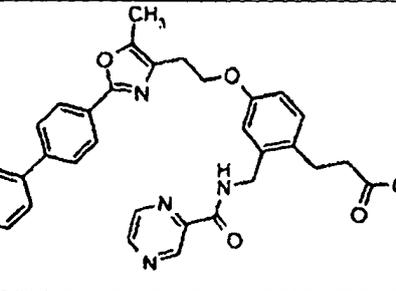
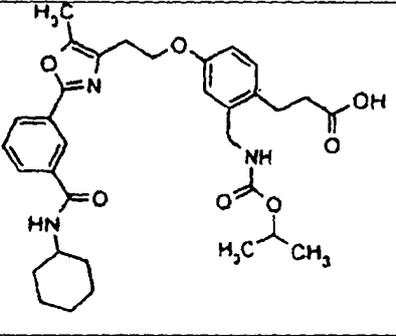
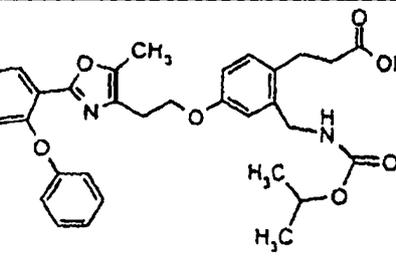
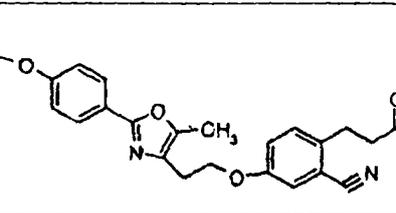
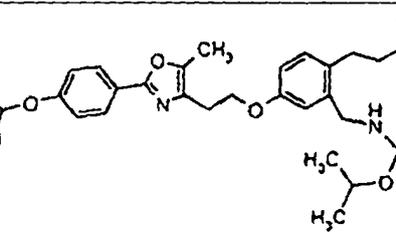
20		<p>Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-[2-[5-metil-2-(6-fenilpiridin-3-il)tiazol-4-il]etoxi]fenil)propiónico</p>
21		<p>Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2-isopropoxicarbonilaminoetil)fenil]propiónico</p>
22		<p>Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(isobutoxicarbonilaminometil)fenil]propiónico</p>
23		<p>Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(ciclopentiloxycarbonilaminometil)fenil]propiónico</p>
24		<p>Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-[2-[2-(4-isopropoxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi]fenil)propiónico</p>

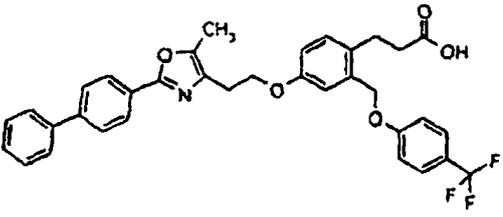
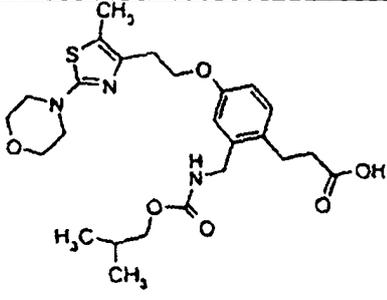
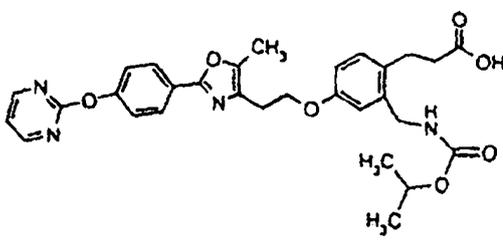
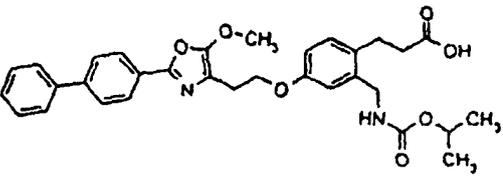
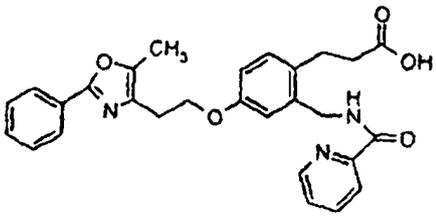
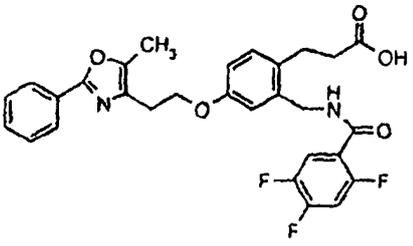
25		Ácido 3-(2-bencilcarbamoil-4-{2-[5-metil-2-(4-fenoxifenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil)propiónico
26		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-[5-metil-2-(4-morfolin-4-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil)propiónico
27		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-[5-metil-2-(4-pipendin-1-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil)propiónico
28		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-[5-metil-2-(4-pirimidin-2-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil)propiónico
29		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-[5-metil-2-(4-pirazin-2-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil)propiónico

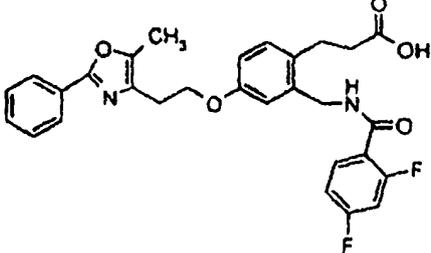
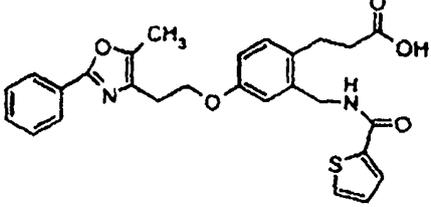
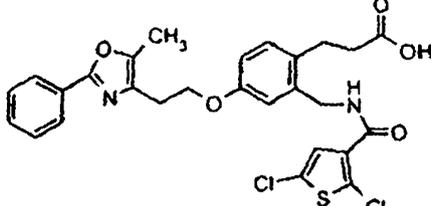
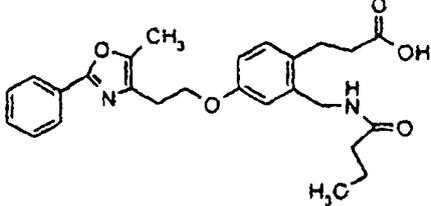
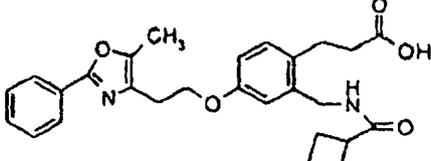
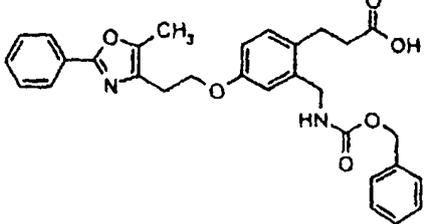
<p>30</p>		<p>Ácido 3-(2-(isopropoxycarbonilaminometil)-4-[2-[5-metil-2-(6-fenoxipiridin-3-il)tiazol-4-il]etoxi]fenil)propiónico</p>
<p>31</p>		<p>Ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil)propiónico</p>
<p>32</p>		<p>Ácido 3-(2-(isopropoxycarbonilaminometil)-4-[2-[5-metil-2-(4-fenilaminofenil)oxazol-4-il]etoxi]fenil)propiónico</p>
<p>33</p>	 <p>CH</p>	<p>Sal HCl del ácido 3-(4-[2-[5-metil-2-(6-fenilpiridin-3-il)tiazol-4-il]etoxi]-2-[[piridin-2-carbonil)amino]metil]fenil)propiónico</p>
<p>34</p>		<p>Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-[(3-metilbutirilamino)metil]fenil]propiónico</p>

35		Ácido 3-{2-(isopropoxycarbonilaminometil)-4-[2-(5-metoxi-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico
36		Ácido 3-(2-(isopropoxycarbonilaminometil)-4-[2-[5-metil-2-(6-fenoxipiridin-3-il)oxazol-4-il]etoxi]fenil}propiónico
37		Ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-ciclohexilcarbamoiloximetilfenil}propiónico
38		Ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico
39		Ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-[2-[5-metil-2-(4-fenoxifenil)oxazol-4-il]etoxi]fenil}propiónico
40		Ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-[2-[5-metil-2-(4-morfolin-4-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi]fenil}propiónico

41		Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-(2-{5-metil-2-[3-(tetrahidropiran-4-iloxi)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenil]propiónico
42		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(ciclopropilmetoxicarbonilaminometil)fenil]propiónico
43		Sal HCl del ácido 3-2-(ciclopropilmetoxicarbonilaminometil)-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il)etoxi]fenil]propiónico
44		Sal HCl del ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(ciclobutoxicarbonilaminometil)fenil]propiónico
45		Sal HCl del ácido 3-[2-(ciclobutoxicarbonilaminometil)-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il)etoxi]fenil]propiónico
46		Ácido 3-[4-[2-[2-(4-butirilaminofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi]-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil]propiónico

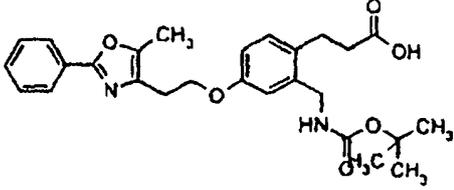
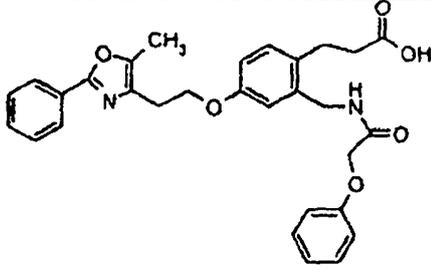
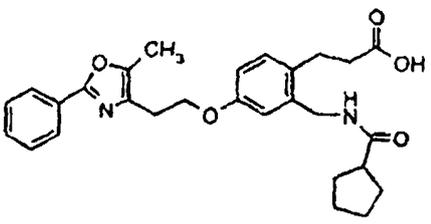
47		Ácido 3-{2-(isopropoxycarbonilamino- metil)-4-[2-(5-metil-2-{4-[(piridin-2- carbonil)-amino]-fenil}-oxazol-4-il)- etoxi3-fenil}propiónico
48		Ácido 3-(4-[2-(2-bifenil-4-il-5- metiloxazol-4-il)etoxi]-2-[[pirazin-2- carbonil)amino]metil}fenil)propiónico
49		Ácido 3-[4-{2-[2-(3- ciclohexilcarbamoilfenil)-5- metiloxazol-4-il]etoxi}-2- (isopropoxycarbonilaminometil) fenil}propiónico
50		Ácido 3-(2- (isopropoxycarbonilaminometil)-4-[2- [5-metil-2-(2-fenoxifenil)oxazol-4- il]etoxi}fenil)propiónico
51		Ácido 3-(2-ciano-4-{2-[5-metil-2-(4- fenoxi-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}- fenil)propiónico
52		Ácido 3-[2- (isopropoxycarbonilaminometil)-4-(2- {5-metil-2-[4-(piridin-2- iloxi)fenil]oxazol-4- il}etoxi)fenil}propiónico

53		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(4-trifluorometilfenoximetil)fenil]propiónico
54		Ácido 3-[2-(isobutoxicarbonilaminometil)-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il)etoxi]fenil]propiónico
55		Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenil]propiónico
56		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metoxioxazol-4-il)etoxi]-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil]propiónico
57		Ácido 3-(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[[piridin-2-carbonil-amino]-metil]-fenil)-propiónico
58		Ácido 3-(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[(2,4,5-trifluorobenzoilamino)-metil]-fenil)-propiónico

<p>59</p> <p>5</p> <p>10</p>		<p>Ácido 3-{2-[(2,4-difluoro- benzoilamino)-metil]-4-[2-(5-metil-2- fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}- propiónico</p>
<p>60</p> <p>15</p> <p>20</p>		<p>Ácido 3-(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol- 4-il)-etoxi]-2-[[[(tiofen-2-carbonil)- amino]-metil]-fenil]-propiónico</p>
<p>61</p> <p>25</p> <p>30</p>		<p>Ácido 3-(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol- 4-il)-etoxi]-2-[[[(tiofen-2-carbonil)- amino]-metil]-fenil]-propiónico</p>
<p>62</p> <p>35</p> <p>40</p>		<p>Ácido 3-{2-(butirilamino-metil)-4-[2-(5- metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}- propiónico</p>
<p>63</p> <p>45</p>		<p>Ácido 3-{2- [(ciclobutanocarbonilamino)-metil]-4- [2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]- fenil}-propiónico</p>
<p>64</p> <p>50</p> <p>55</p>		<p>Ácido 3-{2- (benciloxícarbonilaminometil)-4-[2-(5- metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}- propiónico</p>

60

65

65		Ácido 3-{2-(terc-butoxicarbonilaminometil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico
66		Ácido 3-(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[(2-fenoxi-acetilamino)-metil]-fenil)-propiónico
67		Ácido 3-{2-[(ciclopentanocarbonil-amino)-metil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

La presente invención también abarca una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto de la presente invención o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también abarca una composición farmacéutica que comprende: (1) un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, solvato, hidrato o esteroisómero farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un segundo agente terapéutico seleccionado entre el grupo constituido por sensibilizantes a insulina, sulfonilureas, biguanidas, tiazolidinedionas, inhibidores de α -glucosidasa, secretagogos de insulina, insulina, agentes antihiperlipidémicos, agentes elevadores de HDL en plasma, Inhibidores de HMG-CoA reductasa, estatinas, inhibidores de acil-CoA:colesterol aciltransferasa, compuestos antiobesidad, agentes antihipercolesterolemicos, fibratos, vitaminas y aspirina; y (3) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también abarca el uso de compuestos I para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección mediada por el receptor activado por el proliferador de peroxisomas-gamma que comprende la etapa de administrar un compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia.

La presente invención también abarca el uso de compuestos I para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedad o afección seleccionada entre el grupo constituido por hiperglicemia, dislipidemia, diabetes de tipo II, diabetes de tipo I, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, fallo cardíaco, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensión, obesidad, anorexia bulímica, anorexia nerviosa, enfermedad cardiovascular y otras enfermedades donde la resistencia a insulina es un componente, que comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o fórmula Ia.

La presente invención también abarca el uso de compuestos I para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de diabetes mellitus en un mamífero que comprende la etapa de administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I o fórmula Ia.

La presente invención también abarca el uso de compuestos I para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedad cardiovascular en un mamífero que comprende la etapa de administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I o fórmula Ia, o una sal, solvato, hidrato o esteroisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también abarca el uso de compuestos I para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de síndrome X en un mamífero, que comprende la etapa de administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I o fórmula Ia, o una sal, solvato, hidrato o esteroisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también abarca el uso de compuestos I para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedad o afección seleccionada entre el grupo constituido por hiperglicemia, dislipidemia, diabetes de tipo II, diabetes de tipo I, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, fallo cardíaco, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensión, obesidad, anorexia bulímica, anorexia nerviosa, enfermedad cardiovascular y otras enfermedades donde la resistencia a insulina es un componente, que comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o Ia, y una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico seleccionado entre el grupo constituido por sensibilizantes a insulina, sulfonilureas, biguanidas, tiazolidinedionas, inhibidores de α -glucosidasa, secretagogos de insulina, insulina, agentes antihiperlipidémicos, agentes elevadores de HDL en plasma, Inhibidores de HMG-CoA reductasa, estatinas, inhibidores de acil CoA:colesterol aciltransferasa, compuestos antiobesidad, agentes antihipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas y aspirina.

La presente invención también abarca uso de un compuesto de fórmula I o fórmula Ia y sal, solvato, hidrato o esteroisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección modulada por un PPAR.

Las expresiones usadas para describir la presente invención tienen los siguientes significados.

Como se usa en este documento, el término “alifático” o “grupo alifático” es un no aromático, constituido únicamente por carbono e hidrógeno y puede contener opcionalmente una o más unidades de saturación, por ejemplo, dobles y/o triples enlaces (también denominados en este documento “alqueno” y “alquino”). Un alifático o grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificada (también denominado en este documento “alquilo”) o cíclica (también denominado en este documento “cicloalquilo”). Cuando es de cadena lineal o ramificada, un grupo alifático típicamente contiene entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 átomos de carbono, más típicamente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 átomos de carbono. Cuando es cíclico, un alifático típicamente contiene entre aproximadamente 3 y aproximadamente 10 átomos de carbono, más típicamente entre aproximadamente 3 y aproximadamente 7 átomos de carbono. Los alifáticos son preferiblemente grupos alquilo C_1 - C_{10} de cadena lineal o ramificada (es decir grupos alifáticos completamente saturados), más preferiblemente grupos alquilo C_1 - C_6 de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación metilo, etilo, propilo, *n*-propilo, iso-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, y *terc*-butilo. Los ejemplos adicionales incluyen, aunque sin limitación, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclohexililo y similares.

El término “alquilo”, a menos que se indique otra cosa, se refiere a los grupos alquilo de un número designado de átomos de carbono o configuración lineal o ramificada saturada. Los ejemplos de “alquilo” incluyen, aunque sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, pentilo, hexilo, isopentilo y similares. Alquilo como se ha definido anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con una cantidad designada de sustituyentes como se muestra en la realización presentada anteriormente.

El término “alqueno” significa cadena hidrocarbonada de un número especificado de átomos de carbono de configuración lineal o ramificada y que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, que puede producirse en cualquier punto a lo largo de la cadena, tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, vinilo, alquilo, 2-butenilo y similares. Alqueno como se ha definido anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con cantidad designada de sustituyentes como se muestra en la realización presentada anteriormente.

El término “alquino” significa cadena hidrocarbonada de un número especificado de átomos de carbono de configuración lineal o ramificada y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, que puede producirse en cualquier punto a lo largo de la cadena. Ejemplo de alquino es acetileno. Alquino como se ha definido anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con cantidad designada de sustituyentes como se muestra en la realización presentada anteriormente.

El término “cicloalquilo” se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado que contiene uno o más anillos de desde 3 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, aunque sin limitación ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y cicloheptilo, y similares. Cicloalquilo como se ha definido anteriormente también incluye un triciclo, tal como adamantilo. Cicloalquilo como se ha definido anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con una cantidad designada de sustituyentes como se muestra en la realización presentada anteriormente.

El término “halo” se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término “haloalquilo” es un grupo alquilo C_1 - C_6 , que está sustituido con uno o más átomos de halo seleccionados entre F, Br, Cl y I. Un ejemplo de un grupo haloalquilo es trifluorometilo.

El término “alcoxi” representa un grupo alquilo de número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno, tales como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, *terc*-butoxi, pentoxi, y similares. Alcoxi como se ha definido anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con una cantidad designada de sustituyentes como se muestra en la realización presentada anteriormente.

El término “haloalquilo” representa un grupo haloalquilo C_1 - C_6 unido a través de un puente de oxígeno, tal como OCF₃. El “haloalquilo” como se ha definido anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con una cantidad designada de sustituyentes como se muestra en la realización presentada anteriormente.

ES 2 275 887 T3

El término “arilo” incluye sistemas de anillos aromáticos carbocíclicos (por ejemplo, fenilo), sistemas de anillos aromáticos policíclicos condensados (por ejemplo, naftilo y antraceno) y sistemas de anillos aromáticos condensados con sistemas de anillos no aromáticos carbocíclicos (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo). “Arilo” como se ha definido anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con una cantidad designada de sustituyentes como se muestra en la realización presentada anteriormente.

El término grupo “heteroarilo”, como se usa en este documento, es un sistema de anillos aromáticos que tiene al menos un heteroátomo tal como nitrógeno, azufre u oxígeno e incluye anillo aromático bicíclico o tricíclico de 5- a 14- átomos de carbono que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N o S. El “heteroarilo” como se ha definido anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con una cantidad designada de sustituyentes como se muestra en la realización presentada anteriormente. Son ejemplos de heteroarilo, aunque sin limitación, furanilo, tienilo (también denominado en este documento “tiofenilo”) tiazolilo, imidazolilo, isoxazoilo, oxazoilo, pirazoilo, pirrolilo, piracino, piridilo, pirimidilo, pirimidinilo y purinilo, cinnolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, quinolina, isoxazolilo, isoquinolina y similares.

El término “heterocicloalquilo” se refiere a un anillo no aromático que contiene uno o más oxígeno, nitrógeno o azufre en incluyen un anillo no aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 14 átomos de carbono que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N o S. El “heterocicloalquilo” como se ha definido anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con a cantidad designada de sustituyentes como se muestra en la realización presentada anteriormente. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, aunque sin limitación, morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, y tiomorfolina. El grupo heterocicloalquilo preferido es morfolina.

Un grupo aril-alquilo C₁-C₄, como se usa en este documento, es un sustituyente arilo que está unido a un compuesto mediante un grupo alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono.

Un grupo heteroaril-alquilo C₁-C₄, como se usa en este documento, es un sustituyente heteroarilo que está unido a un compuesto mediante un grupo alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono.

Un grupo cicloalquil-alquilo C₁-C₄, como se usa en este documento, es un sustituyente cicloalquilo que está unido a un compuesto mediante un grupo alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono.

Un grupo aminoalquilo es un grupo alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono, que está sustituido con al menos una amina representada por NR¹²R¹² donde cada R¹² es independientemente un alquilo C₁-C₆ o los dos R¹² tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de cinco o seis miembros.

A menos que se indique otra cosa, los sustituyentes para alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo también incluyen halo, carboxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, nitro, ciano, CHO, hidroxilo, ácido alcanoico C₁-C₆ y -C(O)NR¹³R¹³ donde cada R¹³ es independientemente hidrógeno o un alquilo C₁-C₆.

Los sustituyentes para tioen-2,5-diilo y fenileno incluyen H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄.

La expresión “ingrediente activo” significa los compuestos descritos generalmente mediante la fórmula I así como las sales, solvatos y profármacos de dichos compuestos.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” significa que el vehículo, diluyentes, excipientes y sal deben ser compatibles con los otros ingredientes de la composición, y no perjudiciales para el receptor de la misma. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan mediante procedimientos conocidos en la técnica usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles.

“Prevenir” se refiere a reducir la posibilidad de que el receptor contraiga o desarrolle cualquiera de las afecciones patológicas descritas en este documento.

“Tratar” se refiere a mediar una enfermedad o afección, y prevenir o mitigar su posterior desarrollo o mejorar los síntomas asociados con la enfermedad o afección.

“Cantidad farmacéuticamente eficaz” significa esa cantidad de un compuesto de la presente invención, o de su sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o mamífero. Dicha cantidad puede administrarse de forma profiláctica a un paciente que se crea es susceptible al desarrollo de una enfermedad o afección. Dicha cantidad cuando se administra de forma profiláctica a un paciente también puede ser eficaz para prevenir o rebajar la gravedad de la afección mediada. Dicha cantidad pretende incluir una cantidad, que es suficiente para modular un receptor PPAR tal como un receptor PPAR α o PPAR γ para mediar en una enfermedad o afección.

Las afecciones mediadas por los receptores PPAR α o PPAR γ incluyen, por ejemplo, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, Síndrome X, obesidad y enfermedad gastrointestinal. Afecciones adicionales asociadas con la modulación de un receptor PPAR incluyen afecciones relacionadas con inflamación que incluyen, por ejemplo,

IBD (enfermedad inflamatoria del intestino), artritis reumatoide, psoriasis, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Crohn y lesión isquemia reperusión (apoplejía e infarto de miocardio).

5 Un “mamífero” es un individuo animal que es un miembro de la clase taxonómica Mammalia. La clase Mammalia incluye seres humanos, monos, chimpancés, gorilas, vacas, cerdos, caballos, ovejas, perros, gatos, ratones, ratas y similares.

10 Se prefiere más la administración a un ser humano. Un ser humano al que se le administran los compuestos y composiciones de la presente invención tiene una enfermedad o afección en la que los niveles de glucosa en sangre de control no se controlan adecuadamente sin intervención médica, pero en el que hay insulina endógena presente en la sangre del ser humano. La diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM) es una enfermedad o afección crónica caracterizada por la presencia de insulina en la sangre, incluso a niveles por encima de lo normal, pero resistencia o falta de sensibilidad a la acción de insulina en los tejidos.

15 Los especialistas en la técnica entenderán que existen estereocentros en el compuesto de Fórmula I. Por consiguiente, la presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros e isómeros geométricos de fórmula I incluyendo compuestos racémicos y los isómeros ópticamente activos.

20 Los compuestos de Fórmula I contienen uno o más centros quirales y existen en diferentes formas ópticamente activas. Cuando los compuestos de fórmula I contienen un centro quiral, los compuestos existen en dos formas enantioméricas y la presente invención incluye enantiómeros y mezclas de enantiómeros, tales como mezclas racémicas. La resolución del producto final, un intermedio o un material de partida puede realizarse mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, por ejemplo mediante formación de sales diastereoisoméricas que pueden separarse mediante cristalización; formación de derivados diastereoisoméricos o complejos que pueden separarse mediante cristalización y cromatografía gas-líquido o líquido; la reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero tal como esterificación enzimática; y cromatografía gas-líquido o líquido en un entorno quiral tal como sobre un soporte quiral, por ejemplo sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Véase también *Stereochemistry of Carbon Compounds* de E.L. Eliel (McGraw Hill, 1962) y *Tables of Resolving Agents* by S. H. Wilen. Se entenderá que donde el enantiómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere una etapa adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Como alternativa, pueden sintetizarse enantiómeros específicos mediante síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o convirtiendo un enantiómero en el otro mediante transformación asimétrica. En una realización más preferida, los compuestos de la presente invención son S-enantiómeros.

35 Cuando un compuesto de Fórmula I tiene más de un sustituyente quiral, puede existir en formas diastereoisoméricas. Los pares diastereoisoméricos pueden separarse por métodos conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo cromatografía o cristalización y los enantiómeros individuales en cada par pueden separarse como se ha descrito anteriormente. La presente invención incluye cada diastereoisómero de compuestos de fórmula I y mezclas de los mismos.

40 Ciertos compuestos de fórmula I pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que pueden ser separables. La asimetría de torsión debida a rotación restringida alrededor de un único enlace asimétrico, por ejemplo por causa de impedimento estérico o deformación del anillo, puede permitir la separación de diferentes conformeros. La presente invención incluye cada isómero conformacional de los compuestos de fórmula I y Ia y mezclas de los mismos.

45 Ciertos compuestos de fórmula I o Ia pueden existir en forma zwitteriónica, y la presente invención incluye cada forma zwitteriónica de los compuestos de fórmula I o Ia y mezclas de los mismos.

50 Ciertos compuestos de fórmula I y sus sales pueden existir en más de una forma cristalina. Los polimorfos de compuestos de fórmula I forman parte de la presente invención y pueden prepararse mediante cristalización de un compuesto de fórmula I o Ia en diferentes condiciones, tales como usando diferentes disolventes o diferentes mezclas de disolvente para recristalización; cristalización a diferentes temperaturas; y diversos modos de refrigeración que varían de refrigeración muy rápida a muy lenta durante la cristalización. Los polimorfos también pueden obtenerse calentando o fundiendo un compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia seguido de refrigeración gradual o rápida. La presencia de polimorfos puede determinarse mediante espectroscopía RMN de sonda sólida, espectroscopía IR, calorimetría de exploración diferencial, difracción de rayos X sobre polvo u otras técnicas disponibles.

60 Ciertos compuestos de fórmula I y sus sales pueden existir en más de una forma cristalina, y la presente invención incluye cada forma cristalina y mezclas de las mismas.

Ciertos compuestos de fórmula I y sus sales también pueden existir en forma de solvatos, por ejemplo hidratos, y la presente invención incluye cada solvato y mezclas de los mismos.

65 “Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales de los compuestos de fórmula I o Ia que son sustancialmente no tóxicas para mamíferos. Las sales farmacéuticamente aceptables típicas incluyen las sales preparadas por reacción de los compuestos de la presente invención con un mineral, ácido orgánico: una base orgánica o base inorgánica.

Dichas sales se conocen como sales de adición de bases, respectivamente. Debe apreciarse que el contraíón particular que forma parte de cualquier sal de la presente invención no es de naturaleza crítica siempre que la sal como un todo sea farmacéuticamente aceptable y el contraíón no aporta cualidades no deseadas a la sal como un todo.

5 En virtud de su resto ácido, un compuesto de fórmula 1 forma sales con bases farmacéuticamente aceptables. Algunos ejemplos de sales de adición de bases incluyen sales metálicas tales como aluminio; sales de metales alcalinos tales como litio, sodio o potasio; y sales de metales alcalinotérreos tales como calcio, magnesio, amonio, o sales de amonio sustituidas. Los ejemplos de sales de amonio sustituidas incluyen, por ejemplo, aquellas con alquilaminas inferiores tales como trimetilamina y trietilamina; hidroxialquilaminas tales como 2-hidroxi-etilamina, bis-(2-hidroxi-etil)-amina o tri-(2-hidroxi-etil)-amina; cicloalquilaminas tales como biciclohexilamina o dibencilpiperidina, *N*-bencil- β -fenetilamina, deshidro-abietilamina, *N,N'*-bisdeshidro-abietilamina, glucamina, *N*-piperazina metilglucamina; bases de tipo pirdina tales como piridina, colidina, quinina o quinolina; y sales de aminoácidos básicos tales como lisina y arginina.

10 Los ejemplos de bases inorgánicas incluyen, sin limitación, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, hidróxido de calcio, carbonato de calcio, y similares.

15 Los compuestos de fórmula I, que están sustituidos con un grupo básico, pueden existir en forma de sales con ácidos farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye dichas sales. Los ejemplos de dichas sales incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, malcatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos [por ejemplo (+)-tartratos, (-)-tartratos o mezclas de los mismos incluyendo mezclas racémicas], succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos tales como ácido glutámico. Estas sales pueden prepararse por métodos conocidos por los especialistas en la técnica.

20 Ciertos compuestos de fórmula I y sus sales también pueden existir en forma de solvatos, por ejemplo hidratos, y la presente invención incluye cada solvato y mezclas de los mismos.

25 Los compuestos de la presente invención, que se unen a y activan los PPAR, rebajan uno o más de glucosa, insulina, triglicéridos, ácidos grasos y/o colesterol, y son por lo tanto útiles para el tratamiento y/o prevención de hiperglicemia, dislipidemia y en particular diabetes de tipo II así como otras enfermedades incluyendo síndrome X, diabetes de tipo I, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, fallo cardíaco, coagulopatía, hipertensión, y enfermedades cardiovasculares, especialmente arteriosclerosis. Además, estos compuestos están indicados como útiles para la regulación del apetito e ingesta de alimento en sujetos que padecen trastornos tales como obesidad, anorexia bulímica y anorexia nerviosa.

30 Los compuestos y composiciones de la presente invención también son útiles para tratar trastornos agudos o transitorios de sensibilidad a insulina, que algunas veces se producen después de una intervención quirúrgica, trauma, infarto de miocardio y similares. Los compuestos y composiciones de la presente invención también son útiles para rebajar los niveles de triglicéridos en el suero. El nivel de triglicéridos elevado, esté causado por predisposición genética o por una dieta rica en grasas, es un factor de riesgo para el desarrollo de cardiopatía, apoplejía, y trastornos y enfermedades del sistema circulatorio. El especialista en la técnica sabrá identificar seres humanos que puedan beneficiarse de la administración de los compuestos y composiciones de la presente invención.

35 La presente invención proporciona además el uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de hiperglicemia en un ser humano o mamífero no humano que comprende administrar una cantidad eficaz, no tóxica de un compuesto de fórmula 1, o una forma tautomérica del mismo y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo a un ser humano o mamífero no humano hiperglicémico en necesidad del mismo.

40 Los compuestos de la presente invención son útiles como sustancias terapéuticas para prevenir o tratar Síndrome X, diabetes mellitus y trastornos y enfermedades endocrinas y cardiovasculares relacionadas en seres humanos o animales no humanos.

45 La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula 1 como se ha descrito anteriormente para la preparación de un medicamento para tratar una afección mediada por PPAR α o PPAR γ , por separado o en combinación.

50 Puede usarse una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento útil para tratar Síndrome X, diabetes, tratar obesidad, rebajar los niveles de triglicéridos, elevar el nivel en plasma de lipoproteínas de alta densidad, y para tratar, prevenir o reducir el riesgo de desarrollar arteriosclerosis, y para prevenir o reducir el riesgo de tener un primer o posterior episodio de enfermedad aterosclerótica en mamíferos, particularmente en seres humanos. En general, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I de la presente invención, típicamente reduce los niveles de glucosa en suero, más específicamente HbA1c, de un paciente en aproximadamente el 0,7% o más; típicamente reduce los niveles de triglicéridos en el suero de un paciente en aproximadamente el 20% o más; y aumenta los niveles de HDL en suero en un paciente. Preferiblemente, los niveles de HDL pueden aumentar en aproximadamente el 30% o más.

55 Además, pueden usarse conjuntamente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes activos seleccionados entre agente antihiperlipidémico, agentes elevadores de

HDL en plasma, agentes antihipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas, aspirina, secretagogos de insulina, insulina y similares para la preparación de un medicamento útil para los tratamientos descritos anteriormente.

5 Ventajosamente, las composiciones que contienen el compuesto de fórmula I o las sales del mismo pueden proporcionarse en forma de dosificación unitaria, preferiblemente conteniendo cada unidad de dosificación de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg. Se entiende que la cantidad de los compuestos o compuestos de fórmula I que se administrará se determina por un médico considerando todas las circunstancias relevantes.

10 El síndrome X incluye síndrome pre-diabético de resistencia a la insulina y las complicaciones resultantes del mismo, resistencia a la insulina, diabetes no dependiente de insulina, dislipidemia, hiperglicemia, obesidad, coagulopatía, hipertensión y otras complicaciones asociadas con diabetes. Los procedimientos y tratamientos mencionados en este documento incluyen los anteriores y abarcan el tratamiento y/o profilaxis de una cualquiera o cualquier combinación de lo siguiente: síndrome pre-diabético de resistencia a la insulina, las complicaciones resultantes del mismo, resistencia a la insulina, diabetes de tipo II o no dependiente de insulina, dislipidemia, hiperglicemia, obesidad y las complicaciones asociadas con diabetes incluyendo enfermedad cardiovascular, especialmente arteriosclerosis.

15 Las composiciones se formulan y administran de la misma manera general que se detalla en este documento. Los compuestos de la presente invención pueden usarse de forma eficaz en solitario o junto con uno o más agentes activos adicionales dependiendo de la terapia diana deseada. La terapia de combinación incluye administración de una única composición de dosificación farmacéutica, que contiene un compuesto de fórmula I y uno o más agentes activos adicionales, así como administración de un compuesto de fórmula I y cada agente activo en su propia formulación de dosificación farmacéutica individual. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I o del mismo y un secretagogo de insulina tal como biguanidas, tiazolidinedionas, sulfonilureas, insulina o inhibidores de α -glucosidasa pueden administrarse al paciente conjuntamente en una única composición de dosificación oral tal como un comprimido o cápsula, o cada agente administrarse en diferentes formulaciones de dosificación oral. Donde se usan diferentes formulaciones de dosificación, pueden administrarse un compuesto de fórmula I y uno o más agentes activos adicionales a esencialmente el mismo tiempo, es decir, de forma concurrente o en diferentes momentos escalonadamente, es decir, secuencialmente; se entiende que terapia de combinación incluye todos estos regímenes.

30 Un ejemplo de tratamiento de combinación o prevención de arteriosclerosis puede implicar administración de un compuesto de fórmula I o sales del mismo junto con uno o más de segundos agentes activos terapéuticos: agentes antihiperlipidémicos; agentes elevadores de HDL en plasma; agentes antihipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas, aspirina y similares. Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de fórmula I pueden administrarse junto con más de un agente activo adicional.

35 Puede verse otro ejemplo de terapia de combinación en el tratamiento de diabetes y trastornos relacionados en el que los compuestos de fórmula I o sales del mismo pueden usarse de forma eficaz junto con segundos agentes activos terapéuticos, tales como sulfonilureas, biguanidas, tiazolidinedionas, inhibidores de α -glucosidasa, otros secretagogos de insulina, insulina así como los agentes activos descritos anteriormente para tratar arteriosclerosis.

40 Los ejemplos de segundos agentes terapéuticos son sensibilizantes a insulina, Agonistas de PPAR γ , glitazonas, troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, BRL 49653, biguanidas, metformina, fenformina, insulina, miméticos de insulina, sulfonilureas, tolbutamida, glipizida, inhibidores de alfa-glucosidasa, acarbosa, agente rebajante del colesterol, Inhibidores de HMG-CoA reductasa, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atrovastatina, rivastatina, otras estatinas, secuestradores, colestiramina, colestipol, dialquilaminoalquilo derivado de un dextrano reticulado, alcohol nicotínico, ácido nicotínico: una sal del ácido nicotínico, agonistas de PPAR α , fenoderivados del ácido fibrico, gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato, benzafibrato, inhibidores de la absorción de colesterol, beta-sitosterol, inhibidores de acril CoA:colesterol aciltransferasa, melinamida, probucol, agonistas de PPAR δ , compuestos antiobesidad, fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, sulbitramina, orlistat, inhibidores del neuropéptido Y5, agonistas del receptor adrenérgico β_3 , e inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares.

50 Los compuestos de la presente invención y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen propiedades farmacológicas valiosas y pueden usarse en composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, las sales, ésteres o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes son sustancias inertes tales como, sin limitación vehículos, diluyentes, cargas, agentes aromatizantes, edulcorantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, agentes humectantes, aglutinantes, agentes disgregantes, material encapsulante y otros adyuvantes convencionales. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Las composiciones farmacéuticas típicamente contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 99 por ciento en peso del ingrediente activo, que es un compuesto de la presente invención.

65 Preferiblemente, la formulación farmacéutica es en forma de dosificación unitaria. Una "forma de dosificación unitaria" es una unidad físicamente separada que contiene una dosis unitaria adecuada para administración en sujetos humanos u otros mamíferos. Por ejemplo, una forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula o comprimido, o varias cápsulas o comprimidos. Una "dosis unitaria" es una cantidad predeterminada del compuesto activo de la presente invención, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La cantidad de ingrediente activo en una dosis unitaria puede modificarse o ajustarse de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 miligramos o más de acuerdo con el tratamiento particular implicado.

ES 2 275 887 T3

El régimen de dosificación que utiliza los compuestos de la presente invención se selecciona por un especialista en la técnica médica o veterinaria considerando diversos factores, tales como sin limitación, la especie, edad, peso, sexo, afección médica del receptor, la gravedad de la afección a tratar, la vía de administración, el nivel de función excretora y metabólica del receptor, la forma de dosificación empleada, el compuesto y sal del mismo particulares empleados, y similares.

Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se administran en una única dosis diaria, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o más veces por día. Donde el suministro es mediante formas transdérmicas, la administración es continua.

Las vías de administración adecuadas de composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, por ejemplo, administración oral, gota ocular, rectal, a través de la mucosa, tópica o intestinal; suministro parenteral (bolo o infusión), incluyendo inyecciones intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intravenosas, intraperitoneales, intranasales, o intraoculares. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en un sistema de suministro dirigido por fármaco, tal como en un liposoma revestido con anticuerpo específico para células endoteliales.

Para administración oral, los compuestos de la presente invención pueden formularse fácilmente combinando los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos vehículos permiten formular los compuestos de la presente invención en forma de comprimidos, píldoras, polvos, sobrecitos, gránulos, grageas, cápsulas, líquidos, elixires, tinturas, geles, emulsiones, jarabes, fluidizaciones, suspensiones y similares, para ingestión oral por un paciente a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse combinando el compuesto activo con un excipiente sólido, moliendo opcionalmente una mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas.

Para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el ingrediente activo puede combinarse con un vehículo oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como, sin limitación, lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, carbonato sódico, manitol, sorbitol, y similares; junto con, opcionalmente, agentes disgregantes, tales como, sin limitación, polivinil pirrolidona reticulada, maíz, almidón, metilcelulosa, goma de agar, bentonita, goma de xantano, ácido algínico: o una sal del mismo tal como alginato sódico, y similares; y, opcionalmente, agentes aglutinantes, por ejemplo, sin limitación, gelatina, goma arábiga, azúcares naturales, beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, goma arábiga, goma tragacanto, alginato sódico, carboximetil-celulosa, polietilenglicol, ceras, y similares; y, opcionalmente, agentes lubricantes, por ejemplo, sin limitación, estearato de magnesio, estearato de sodio, ácido esteárico: oleato de sodio, benzoato de sodio, acetato sódico, cloruro sódico, talco, y similares. Cuando una forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso.

Las formulaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos y cápsulas. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como agentes aromatizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, aglutinantes, agentes disgregantes de comprimidos y material encapsulante.

En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está mezclado con el ingrediente activo finamente dividido. En los comprimidos, el ingrediente activo se mezcla con un vehículo que tiene las propiedades de unión necesarias en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseados.

Pueden presentarse diversos materiales diferentes como revestimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden revestirse con goma laca, azúcar o ambas. Un jarabe o elixir puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como agente edulcorante, metilo y propilparabenos como conservantes, un tinte y un aromatizante tal como aroma de cereza o naranja.

Las formulaciones líquidas estériles incluyen suspensiones, emulsiones, jarabes, y elixires. El ingrediente activo puede disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como agua estéril, disolvente orgánico estéril, o una mezcla de agua estéril y disolvente orgánico estéril.

El ingrediente activo también puede disolverse en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, propilenglicol acuoso. Pueden prepararse otras composiciones dispersando el ingrediente activo finamente dividido en almidón acuoso o solución de carboximetilcelulosa sódica o en un aceite adecuado.

Se proporcionan núcleos de grageas con revestimientos adecuados. Para este fin, pueden usarse soluciones de azúcar concentrado, que puede contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse tintes o pigmentos a los revestimientos de comprimidos o grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

Las preparaciones farmacéuticas que puede usarse por vía oral incluyen cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas cerradas herméticamente hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los ingredientes activos mezclados con carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmen-

ES 2 275 887 T3

te, estabilizantes. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizantes.

- 5 Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para dicha administración. Son composiciones particularmente adecuadas para administración oral formas de dosificación unitaria tales como comprimidos y cápsulas.

10 Para administración parenteral los compuestos de la presente invención o sales del mismo pueden combinarse con medios acuosos u orgánicos estériles para formar soluciones o suspensiones inyectables. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, tal como en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones
15 acuosas estériles y polvos estériles para la preparación improvisada de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto de que exista inyectabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse contra cualquier contaminación. El vehículo puede ser disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank, solución de Ringer, o tampón de solución salina fisiológica, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos, y
20 aceites vegetales. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

25 Las soluciones inyectables preparadas de esta manera pueden administrarse después por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía subcutánea, o por vía intramuscular, prefiriéndose la administración intramuscular en seres humanos.

30 Para administración a través de la mucosa, en la formulación se usan penetradores apropiados para la barrera a penetrar. Dichos penetradores se conocen generalmente en la técnica. Los compuestos activos también pueden administrarse por vía intranasal en forma de, por ejemplo, gotas líquidas o pulverización.

Para administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional.

35 Para administración por inhalación, los compuestos para uso de acuerdo con la presente invención se suministran convenientemente en forma de un inhalador de polvo seco, o una presentación de aerosol de pulverización en envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso del aerosol presurizado la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Pueden
40 formularse cápsulas y cartuchos de gelatina para uso en un inhalador o insuflador que contengan mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

45 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse de manera conocida, por ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de mezclado, disolución, granulado, fabricación de grageas, levigación, emulsionado, encapsulado, inmovilización o liofilización.

50 En la preparación de las composiciones de la presente invención, el ingrediente activo normalmente se mezclará con un vehículo, o se diluirá con un vehículo, o se encerrará dentro de un vehículo que puede estar en forma de una cápsula, sobrecito, papal u otro recipiente. Cuando el vehículo sirve como diluyente, puede ser un sólido, sólido o pasta liofilizada, semi-sólido, o material líquido que actúa como vehículo, o puede estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (en forma de un sólido o en un medio líquido), o pomada, que contenga por ejemplo hasta el 10% en peso del compuesto activo. Los compuestos de la presente invención se formulan preferiblemente antes de la administración.

55 Las siguientes formulaciones farmacéuticas 1 a 8 son solamente ilustrativas y no pretenden limitar el alcance de la invención de ninguna manera. "Ingrediente activo" se refiere a un compuesto de la presente invención de acuerdo con la fórmula I y/o Ia o sales del mismo.

60

65

ES 2 275 887 T3

Formulación 1

Las cápsulas de gelatina dura se preparan usando los siguientes ingredientes:

5

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

10

15

Formulación 2

Un comprimido se prepara usando los ingredientes a continuación:

20

	Cantidad (mg/comprimido)
Ingrediente activo	250
Celulosa, microcristalina	400
Dióxido de silicio, pirógeno	10
Acido esteárico	5
Total	665 mg

25

30

35

Los componentes se mezclan y comprimen para formar comprimidos pesando cada uno 665 mg.

Formulación 3

Se prepara una solución de aerosol que contiene los siguientes componentes:

40

	Peso
Ingrediente activo	0,25
Étanol	25,75
Propulsor 22 (clorodifluorometano)	74,00
Total	100,00

45

50

55

El ingrediente activo se mezcla con etanol y la mezcla se añade a una porción del propulsor 22, se enfría a 30°C y se transfiere a un dispositivo de carga. La cantidad requerida se introduce después en un recipiente de acero inoxidable y se diluye con el resto del propulsor. Las válvulas unitarias se ajustan después al recipiente.

60

65

ES 2 275 887 T3

Formulación 4

Se preparan comprimidos, conteniendo cada uno 60 mg de Ingrediente activo, de la siguiente manera:

5	Ingrediente activo	60 mg
	Almidón	45 mg
	Celulosa microcristalina	35 mg
10	Polivinilpirrolidona (como solución al 10% en agua)	4 mg
	Almidón carboximetilo de sodio	4,5 mg
15	Estearato de magnesio	0,5 mg
	Talco	1 mg
20	Total	150 mg

El ingrediente activo, almidón y celulosa se pasan a través de un tamiz U.S. de malla N°. 45 y se mezclan minuciosamente. La solución acuosa que contiene polivinilpirrolidona se mezcla con el polvo resultante, y la mezcla se pasa después a través de a tamiz U.S. de malla N°. 14. Los gránulos producidos de este modo se secan a 50°C y se pasan a través de un tamiz U.S. de malla N°. 18. El almidón carboximetilo de sodio, estearato de magnesio y talco, previamente se pasan a través de un tamiz U.S. de malla N°. 60, después se añaden a los gránulos que, después de mezclar, se comprimen en una máquina de formación de comprimidos para producir comprimidos pesando cada uno 150 mg.

Formulación 5

Se preparan cápsulas, conteniendo cada una 80 mg de Ingrediente activo, de la siguiente manera:

35	Ingrediente activo	80 mg
	Almidón	59 mg
40	Celulosa microcristalina	59 mg
	Estearato de magnesio	2 mg
45	Total	200 mg

El ingrediente activo, celulosa, almidón, y estearato de magnesio se mezclan, se pasan a través de un tamiz U.S. de malla N°. 45, y se cargan en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 200 mg.

Formulación 6

Se preparan supositorios, conteniendo cada uno 225 mg de Ingrediente activo, de la siguiente manera:

55	Ingrediente activo	225 mg
	Glicéridos de ácidos grasos saturados	2.000 mg
60	Total	2.225 mg

El ingrediente activo se pasa a través de un tamiz U.S. de malla N°. 60 y se suspende en los glicéridos de ácidos grasos saturados previamente fundidos usando el mínimo calor necesario. La mezcla se vierte después en un molde de supositorios de capacidades nominales 2 g y se deja enfriar.

ES 2 275 887 T3

Formulación 7

Se preparan suspensiones conteniendo cada una 50 mg de Ingrediente activo por 5 ml dosis de la siguiente manera:

Ingrediente activo	50 mg
Carboximetil celulosa sódica	50 mg
Jarabe	1,25 ml
Solución de ácido benzoico	0,10 ml
Aroma	c.v.
Colorante	c.v.
Agua purificada al total	5 ml

El ingrediente activo se pasa a través de un tamiz U.S. de malla N°. 45 y se mezcla con la carboximetil celulosa sódica y jarabe para formar una pasta sin grumos. La solución de ácido benzoico, aroma y colorante se diluyen con una porción del agua y se añaden, con agitación. Después se añade agua suficiente para producir el volumen requerido.

Formulación 8

Puede prepararse una formulación intravenosa de la siguiente manera:

Ingrediente activo	100 mg
Solución salina isotónica	1.000 ml

La solución de los materiales anteriores se administra generalmente por vía intravenosa a un sujeto a una tasa de 1 ml por minuto.

En otra realización de la presente invención, el compuesto esta radiomarcado, tal como con carbono-14 o tritio. Dichos compuestos radiomarcados o tritidos son útiles como patrones de referencia para ensayos *in vitro* para identificar nuevos agonistas de PPAR α y PPAR γ .

Estudios de Unión y Cotransfección

La potencia *in vitro* de compuestos en la modulación de receptores PPAR γ , PPAR α y PPAR δ se determina mediante los procedimientos detallados a continuación. La unión dependiente de ADN (Unión ABCD) se realiza usando tecnología de Ensayo de Proximidad por Escintilación (SPA) con receptores PPAR. Se usan Agonistas de PPAR α y PPAR γ marcados con tritio como radioligandos para generar curvas de desplazamiento y valores de CI₅₀ con compuestos de la presente invención. Los ensayos de cotransfección se realizan en células CV-1. El plásmido informador contiene una acilCoA oxidasa (AOX) PPRE y promotor TK cadena arriba del ADNc informador de luciferasa. Los PPAR y RXR α se expresan de forma constitutiva usando plásmidos que contienen el promotor CMV. Puesto que para PPAR α y PPAR β , la interferencia por PPAR γ en células CV-1 es un problema, para eliminar dicha interferencia, se usa un sistema quimérico GAL4 en el que el Dominio de unión a ADN del PPAR transfectado se sustituye por el de GAL4, y se utiliza el elemento de respuesta de GAL4 en lugar del AOXPPRE. La eficacia de cotransfección se determina en relación con las moléculas de referencia agonista de PPAR α y agonista de PPAR γ . Las eficacias se determinan mediante ajuste por ordenador a una curva de concentración-respuesta, o en algunos casos a una única concentración de agonista (10 μ M). Un intervalo típico para determinación de la concentración (CI₅₀) es de 1 nM a 10 μ M. Para estudios de unión o cotransfección con receptores diferentes de PPAR, se realizan ensayos similares usando ligandos, receptores, construcciones informadoras y etc. apropiados para ese receptor en particular.

Estos estudios se realizan para evaluar la capacidad de los compuestos de la presente invención para unirse a y/o activar diversos factores de transcripción nuclear, particularmente huPPAR α ("hu" indica "humano"), huPPAR γ y huPPAR δ . Estos estudios proporcionan datos *in-vitro* concernientes a la eficacia y selectividad de los compuestos de la presente invención. Además, los datos de unión y cotransfección de los compuestos de la presente invención se comparan con datos correspondientes para compuestos de referencia que actúan sobre huPPAR α o huPPAR γ . El intervalo típico de concentración para unión es de 1 nM a 10 μ M. Se determina la concentración de compuesto de ensayo requerida para producir el 50% de activación máxima de PPAR α (CI₅₀ α) y PPAR γ (CI₅₀ γ).

ES 2 275 887 T3

Evaluación del Nivel de Triglicéridos y Colesterol en Ratones Transgénicos HuapoAl

Se alojan ratones macho de cinco a seis semanas de edad, transgénicos para apoAl humano [C57BI/6-tgn(apoal) 1 rub, Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME] cinco por jaula (25,20 cm x 50,80 cm x 20,32 cm [10" x 20" x 8"]) con lecho de astillas de álamo) con alimento (Purina 5001) y agua disponibles en todo momento. Después de un periodo de aclimatación de 2 semanas, los animales se identifican de forma individual mediante cortes en la oreja, se pesan y asignan a grupos en base al peso corporal. Comenzando a la mañana siguiente, se dosifica a los ratones diariamente mediante una sonda durante 7 días usando una aguja de alimentación desechable curvada 13,97 cm (11/2") del calibre 20. Los tratamientos son compuestos de ensayo (30 mg/kg), un control positivo (fenofibrato, 100 mg/kg) o vehículo [carboximetilcelulosa al 1% (p/v)/ Tween80 al 0,25% (p/v); 0,2 ml/ ratón]. Antes de la determinación en el día 7, los ratones se pesan y se les administra una dosis. Tres horas después de administrar la dosis, los animales se anestesian mediante inhalación de isoflurano (al 2-4%) y se obtiene sangre mediante punción cardíaca (0,7-1,0 ml). La sangre total se transfiere a tubos separadores de suero (Vacutainer SST), se enfría en hielo y se deja coagular. El suero se obtiene después del centrifugado a 4°C y se congela hasta el análisis de triglicéridos, colesterol total, niveles de compuesto y perfil de lipoproteínas en suero mediante cromatografía líquida rápida de proteínas (FPLC) acoplada con un sistema de detección inline. Después del sacrificio mediante dislocación cervical, el hígado, corazón y las almohadillas grasas del epidídimo se extirpan y se pesan.

Los animales a los que se administró una dosis de vehículo tienen valores de triglicéridos medios de aproximadamente 60 a 80 mg/dl, que se reducen mediante el control positivo fenofibrato (33-58 mg/dl con una reducción media del 37%). Los animales a los que se administró una dosis de vehículo tienen valores de colesterol total en suero medios de aproximadamente 140 a 180 mg/dl, que aumentan mediante fenofibrato (aproximadamente 190 a 280 mg/dl con una elevación media del 41%). Cuando se someten a análisis por FPLC, los sueros reunidos de ratones transgénicos hu apoAl tratados con vehículo tienen un área de pico de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDLc) que varía de 47 v-seg a 62v-seg. El fenofibrato aumenta la cantidad de HDLc (68-96v-seg con un porcentaje de aumento medio del 48%). Los compuestos de ensayo evaluados en términos de porcentaje de aumento en el área bajo la curva. Los compuestos representativos de la presente invención se ensayan usando los procedimientos anteriores o procedimientos sustancialmente similares.

Evaluación de los Niveles de glucosa en Ratones db/db

Se alojan ratones macho diabéticos (db/db) de cinco semanas de edad [C57B1Ks/j-m +/- Lepr(db), Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME] o cachorros magros de la misma camada (db+) 6 por jaula (25,20 cm x 50,80 cm x 20,32 cm [10" x 20" x 8"]) con lecho de astillas de álamo) con alimento (Purina 5015) y agua disponibles en todo momento. Después de un periodo de aclimatación de 2 semanas, los animales se identifican individualmente mediante cortes en la oreja, se pesan y se les extrae sangre mediante la vena de la cola para la determinación de los niveles iniciales de glucosa. La sangre se recoge (100 µl) de animales alimentados envolviendo cada ratón en una toalla, cortando la punta de la cola con un escalpelo, y exprimiendo la sangre desde la cola hasta un tubo capilar heparinizado inclinado al borde del banco. La muestra se descarga en un microtainer heparinizado con gel separador (VWR) y se mantiene en hielo. El plasma se obtiene después del centrifugado a 4°C y la glucosa se mide inmediatamente. El resto del plasma se congela hasta que finaliza el experimento, y se ensayan la glucosa y triglicéridos en todas las muestras. Los animales se agrupan en base a los niveles iniciales de glucosa y pesos corporales. Comenzando a la mañana siguiente, se administra dosis diarias a los ratones mediante una sonda oral durante 7 días usando una aguja de alimentación desechable curvada 13,97 cm (11/2") del calibre 20. Los tratamientos son compuestos de ensayo (30 mg/kg), un agente de control positivo (30 mg/kg) o vehículo [carboximetilcelulosa al 1% (p/v)/Tween80 al 0,25% (p/v); 0,3 ml/ratón]. En el día 7, los ratones se pesan y se les extrae sangre (vena de la cola) durante aproximadamente 3 horas después de administrar la dosis. Veinticuatro horas después de la 7ª dosis (es decir, día 8), se toma sangre a los animales de nuevo (vena de la cola). Se ensaya la glucosa en muestras obtenidas de animales conscientes en los días 0, 7 y 8. Después de 24 horas de la toma de sangre, los animales se pesan y se les administra una dosis de última hora. Tres horas después de administrar la dosis en el día 8, los animales se anestesian mediante inhalación de isoflurano, y se obtiene sangre mediante punción cardíaca (0,5-0,7 ml). La sangre total se transfiere a tubos separadores de suero, se enfría en hielo y se deja coagular. El suero se obtiene después del centrifugado a 4°C y se congela hasta el análisis de niveles de compuesto. Después de sacrificio mediante dislocación cervical, el hígado, corazón y almohadillas grasas del epidídimo se extirpan y se pesan.

Los animales a los que se administró una dosis de vehículo tienen valores medios de triglicéridos de aproximadamente 170 a 230 mg/dl, que se reducen mediante el control positivo PPARγ (aproximadamente 70 a 120 mg/dl con una reducción media del 50%). Los macho ratones db/db son hiperglicémicos (glucosa media de aproximadamente 680 a 730 mg/dl en el 7º día de tratamiento), mientras que los animales magros tienen niveles medios de glucosa entre aproximadamente 190 y 230 mg/dl. El tratamiento con el agente de control positivo reduce significativamente la glucosa (aproximadamente 350 a 550 mg/dl con una disminución media hasta normalización del 56%).

La glucosa se mide por calorimetría usando reactivos adquiridos en el mercado (Sigma N° 315-500). De acuerdo con los fabricantes, los procedimientos se modifican con respecto a los trabajos publicados (McGowan y col, *Clin Chem*, 20:470-5 (1974) y Keston, A. Specific colorimetric enzymatic analytical reagents for glucose. Abstract of papers 129th Meeting ACS, 31C (1956)); y dependen de la liberación de un mol de peróxido de hidrógeno por cada mol de analito acoplado con una reacción de color descrita en primer lugar por Trinder (Trinder, P. *Ann Clin Biochem*, 6:24 (1969)). La absorbancia del tinte producido está directamente relacionada con el analito en la muestra. Los

ES 2 275 887 T3

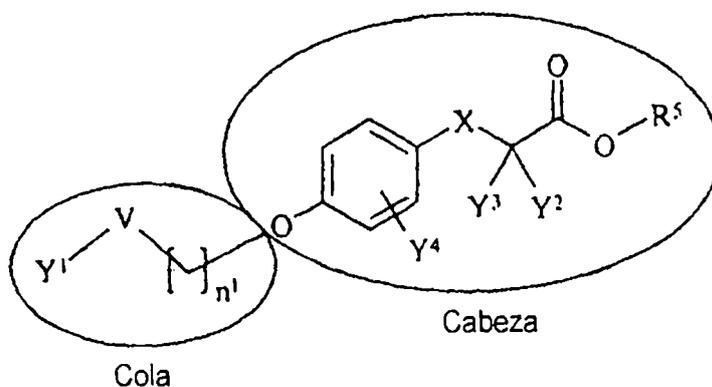
ensayos se modifican además para uso en un formato de 96 pocillos. Los patrones (Sigma N° 339-11, Sigma N° 16-11, y Sigma N° CC0534 para glucosa, triglicéridos y colesterol total, respectivamente), control de calidad del plasma (Sigma N° A2034), y muestras (2 o 5 μl /pocillo) se miden por duplicado usando 200 μl de reactivo. Se pipetea una alícuota adicional de muestra a un tercer pocillo y se diluye en 200 μl de agua, proporcionando un blanco para cada muestra. Las placas se incuban a temperatura ambiente (18, 15, y 10 minutos para glucosa, triglicéridos y colesterol total, respectivamente) en un agitador de placas y se lee la absorbancia a 500 nm (glucosa y colesterol total) o 540 nm (triglicéridos) en un lector de placas. La absorbancia de la muestra se compara con una curva patrón (100-800, 10-500, y 100-400 mg/dl para glucosa, triglicéridos y colesterol total, respectivamente). Los valores para la muestra de control de calidad son consistentes dentro del intervalo esperado y el coeficiente de variación para muestras está por debajo del 10%. Todas las muestras de un experimento se ensayan al mismo tiempo para minimizar la variabilidad entre ensayos.

Las lipoproteínas del suero se separan y se cuantifica el colesterol con un sistema de detección inline. La muestra se aplica a una columna de exclusión por tamaño Superose® 6 HR 10/30 (Amersham Pharmacia Biotech) y se eluye con solución salina tamponada con fosfato-EDTA a 0,5 ml/min. Se mezcla reactivo de colesterol (Roche Diagnostics Chol/HP 704036) a 0,16 ml/min con el efluente de la columna a través de una conexión en T, y la mezcla se pasa a través de un reactor de tubería tejida id 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 controla en la corriente de flujo a 505 nm, y el voltaje análogo para el monitor se convierte en una señal digital para recogida y análisis. El cambio en voltaje correspondiente al cambio en colesterol se traza contra el tiempo, y se calcula el área bajo la curva correspondiente a la elución de VLDL, LDL y HDL (Perkin Elmer Turbochrome software).

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, que pueden ilustrar además detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. No debe, sin embargo, interpretarse que los compuestos ilustrados en los esquemas y ejemplos forman el único género de la presente invención.

Esquema de Reacción General

Los compuestos de la presente invención, en general, pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas de Reacción descritos a continuación. Cuando se describen diversos aspectos de los presentes compuestos, los términos "Cola" y "Cabeza" se usan como se ilustra su concepto a continuación.



Esquema de Reacción 1



Z₁ = grupo saliente

Cabeza' = pieza de cabeza modificada para mostrar sustitución de OH

Como se muestra en el Esquema de Reacción I, los compuestos de la presente invención, en general, pueden dividirse en regiones de Cola y Cabeza donde una pieza de cabeza nucleófila se acopla con una pieza de cola electrófila. Estas regiones pueden modificarse adicionalmente como se muestra en los siguientes esquemas de reacción.

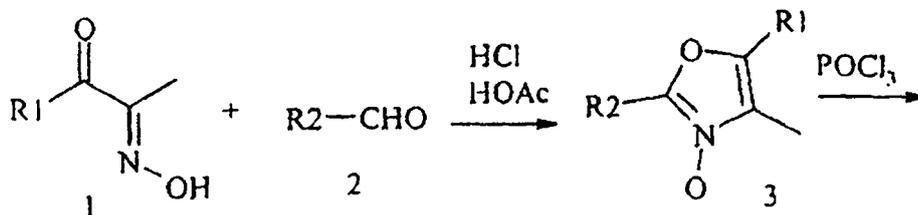
ES 2 275 887 T3

Esquema de reacción 2

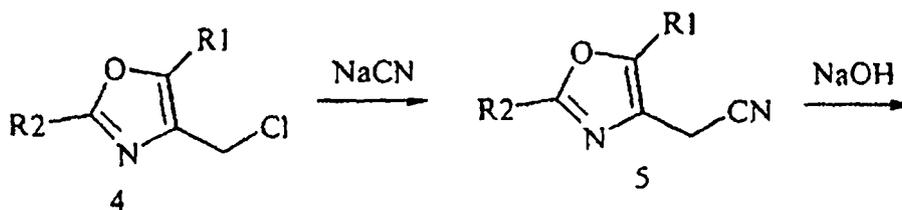
Pieza de cola Oxazol

5

10

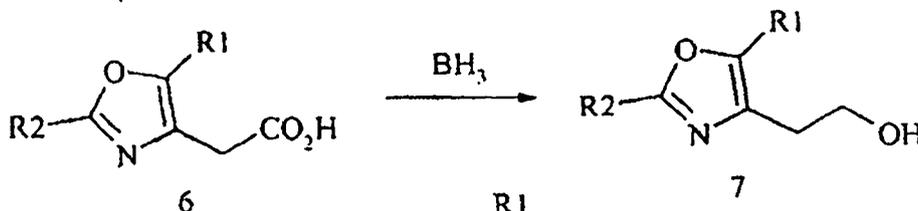


15



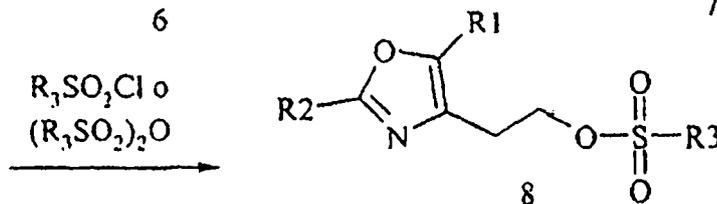
20

25



30

35



40

R1 es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo, haloalquilo o haloalcoxi;

R2 es Y^{1a};

R3 es alquilo (metilo) o toliilo.

45

Como se muestra en el Esquema de Reacción 2, una pieza de cola oxazol intermedio puede prepararse mediante una condensación de diazohidroxima (1) con aldehído (2) tal como bromobenzaldehído en presencia de ácido tal como ácido clorhídrico o ácido acético para dar un compuesto n-óxido de oxazol (3). El n-óxido de oxazol se trata después con oxicloruro de fósforo en un disolvente orgánico para formar oxazol sustituido con clorometilo (4). El compuesto (4) se trata adicionalmente con un cianida para formar compuesto de cianometil oxazol (5). El grupo ciano del compuesto (5) se convierte en un grupo ácido carboxílico por tratamiento con un hidróxido de metal alcalino tal como NaOH para formar oxazol sustituido con carboximetilo (6), que se trata adicionalmente con un agente reductor de ácido carboxílico, tal como borano o hidruro de litio y aluminio (LAH) para formar el compuesto (7). El compuesto (7) puede convertirse en oxazolil sulfonil éster (8) en presencia de una base por tratamiento con un haluro de sulfonilo o anhídrido de sulfonilo (R₃SO₂Cl o (R₃SO₂)₂O), tal como anhídrido de tosilo, anhídrido de mesilo, cloruro de tosilo o cloruro de mesilo.

55

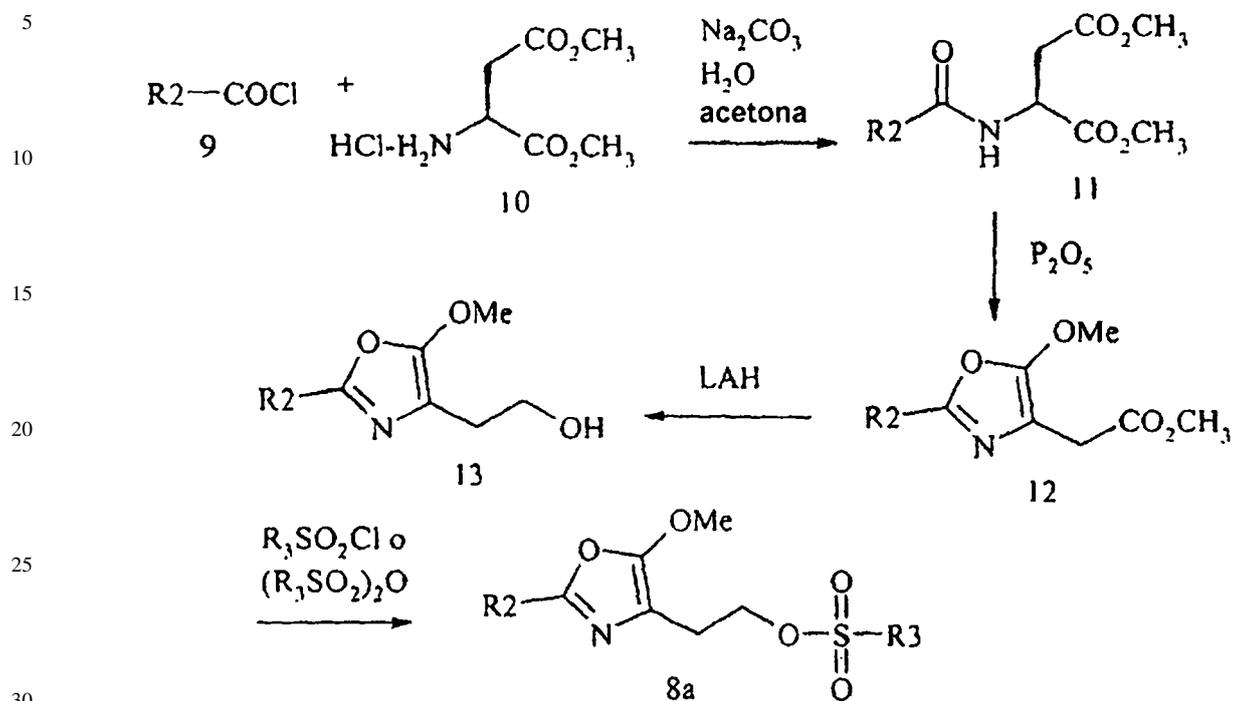
60

65

ES 2 275 887 T3

Esquema de Reacción 3

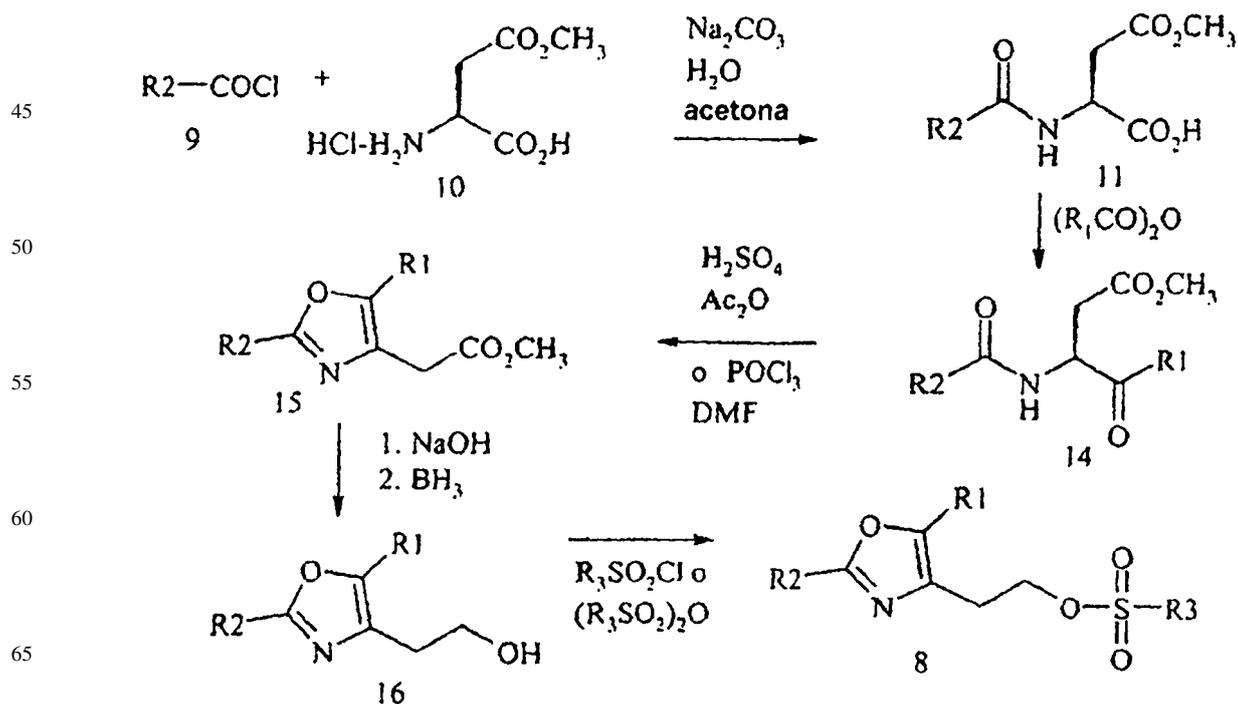
Pieza de cola Oxazol



35 Como alternativa, puede prepararse un intermedio de pieza de cola oxazol como se muestra en el Esquema de Reacción 3. Se hace reaccionar cloruro de ácido (9) con dimetil éster del ácido aspártico-L (10) para dar el compuesto de amida (11), que experimenta ciclación para formar un anillo oxazol (12) por tratamiento con un agente deshidratante tal como P_2O_5 . El compuesto éster (12) se reduce tratando con LAH para dar alcohol (13), que después se convierte en oxazolil sulfonil éster (8a) como se ha descrito anteriormente en el Esquema de Reacción 2.

Esquema de reacción 4

Pieza de cola Oxazol

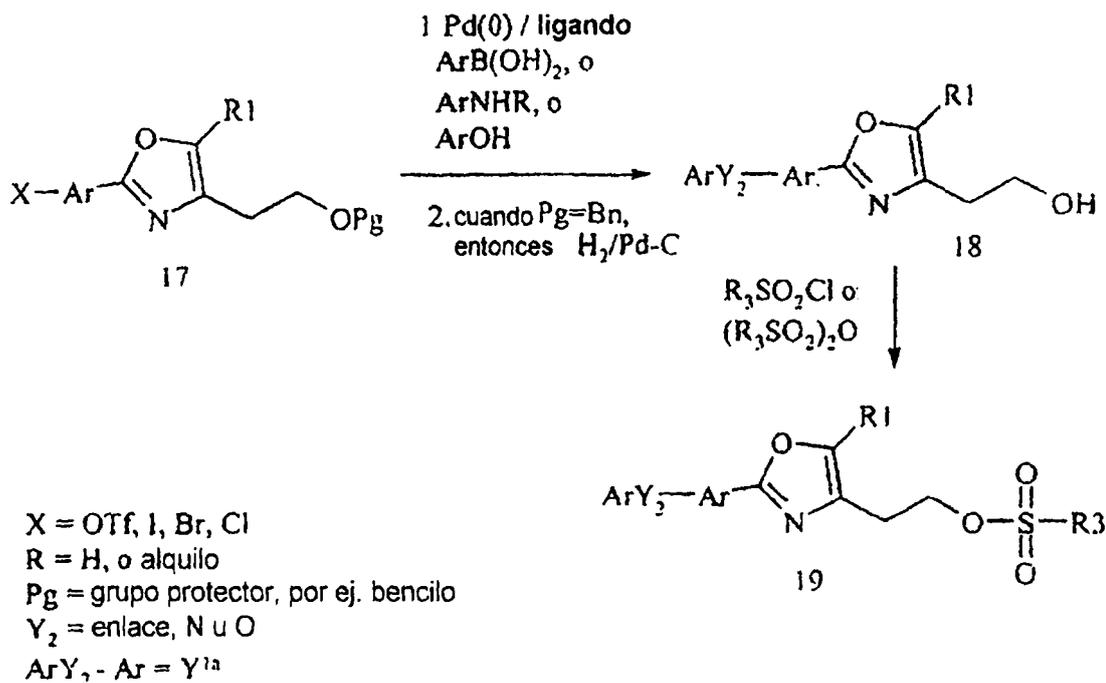


ES 2 275 887 T3

Otra ruta hasta un intermedio de pieza de cola oxazol se muestra en el Esquema de Reacción 4. Se hacen reaccionar cloruro de ácido (9) y monometil éster de ácido aspártico-L (10) para dar compuesto de amida (11), que se hace reaccionar adicionalmente para dar cetona (14). El compuesto de cetona experimenta una ciclación en presencia de agente deshidratante tal como POCl_3 o H_2SO_4 /anhídrido acético para formar un anillo oxazol (15). El compuesto (15) experimenta reducción para dar un alcohol (16), que después se convierte en oxazolil sulfonil éster (8) como se ha descrito anteriormente en el Esquema de Reacción 2.

Esquema de reacción 5

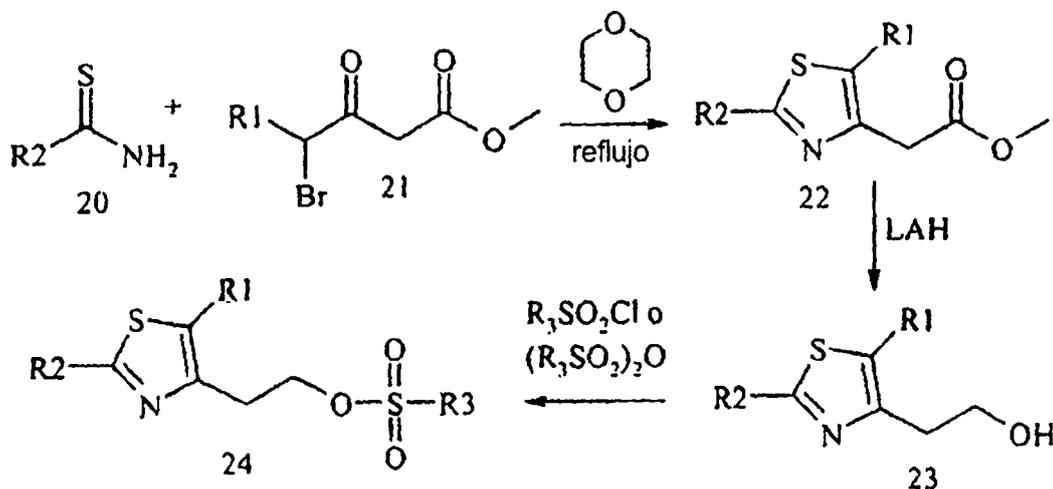
Oxazol pieza de cola



Otra ruta hasta un intermedio de la pieza de cola oxazol se muestra en el Esquema de Reacción 5. El compuesto de oxazol (17) puede experimentar una reacción de acoplamiento en presencia de catalizador de paladio con un ácido aril bórico, alcohol arílico o arilo amina seguido de desprotección para producir el correspondiente compuesto (18). El compuesto (18) después se convierte en oxazolil sulfonil éster (19) como se ha descrito anteriormente en el Esquema de Reacción 2.

Esquema de reacción 6

Pieza de cola Tiazol

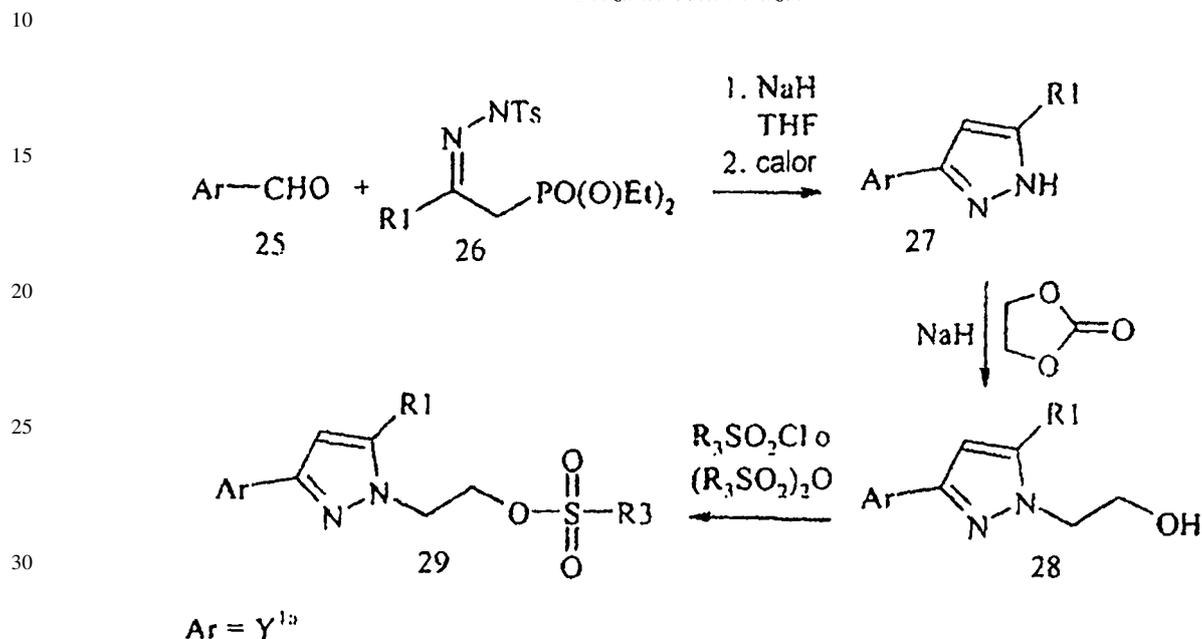


ES 2 275 887 T3

5 2. Como se muestra en el Esquema de Reacción 6, puede prepararse un intermedio pieza de cola Tiazol mediante la condensación de un compuesto (20) con bromo alquil éster (21) en presencia de 1,4-dioxano seguido de ciclación para dar el compuesto de tiazol (22). El tiazol (22) experimenta después una reducción de éster para dar alcohol (13), que se convierte adicionalmente en tiazol sulfonil éster (8) como se ha descrito anteriormente en el Esquema de Reacción 2.

Esquema de reacción 7

Pieza de cola Pirazol

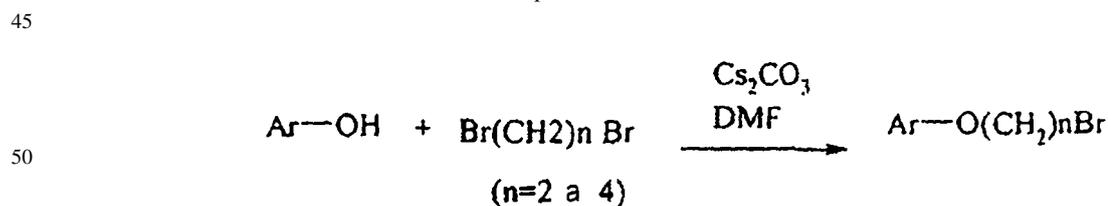


35 Como se muestra en el Esquema de Reacción 7, puede prepararse un intermedio pieza de cola pirazol mediante la condensación de arilaldehído (25) con compuesto (26) en presencia de una base seguido de ciclación para dar compuesto de pirazol (27). El compuesto (27) se trata con etileno carbonato en presencia de una base tal como NaH para dar compuesto alquilado (28), que después se convierte en pirazol sulfonil éster (29) como se ha descrito anteriormente en el Esquema de Reacción 2.

40

Esquema de reacción 8

Preparación de bromuro de ariléter



55 El esquema de reacción 8 muestra la preparación de bromuro de ariléter mediante una reacción de sustitución nucleófila de un alcohol arílico con un dibromuro en presencia de una base.

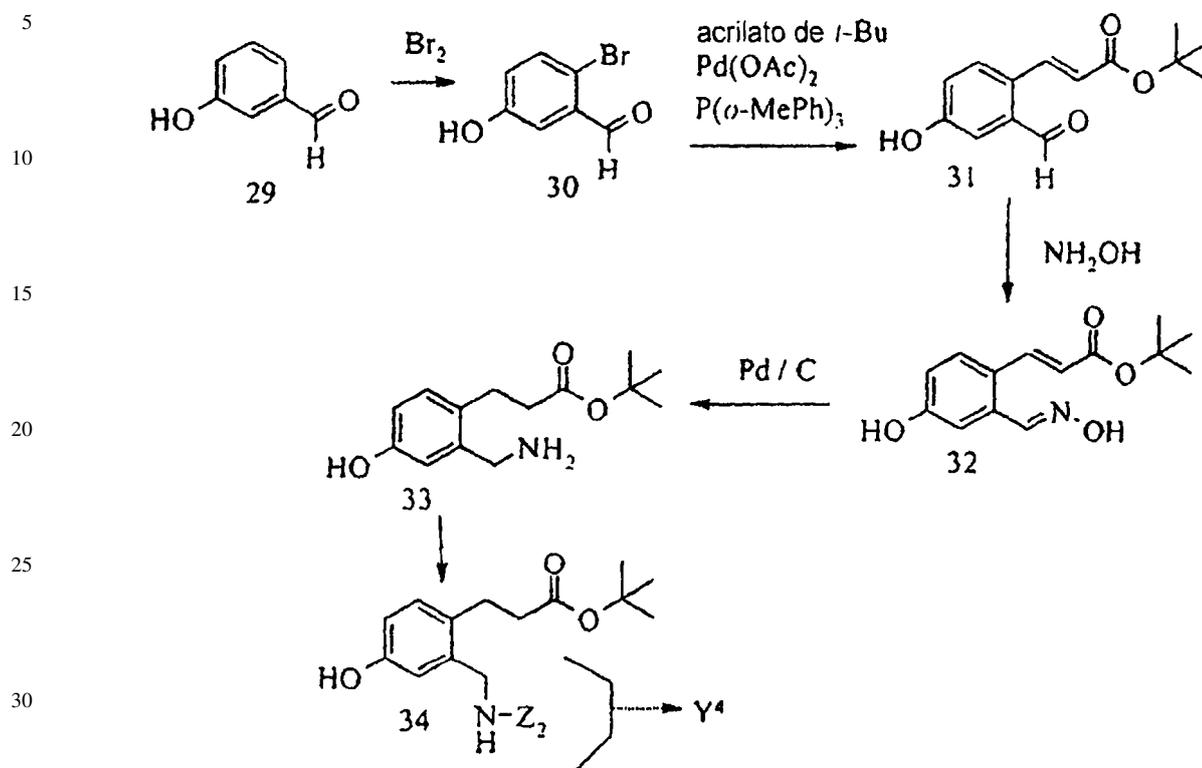
60

65

ES 2 275 887 T3

Esquema de reacción 9

Preparación de Dihidrocinnamato de aminoetilo



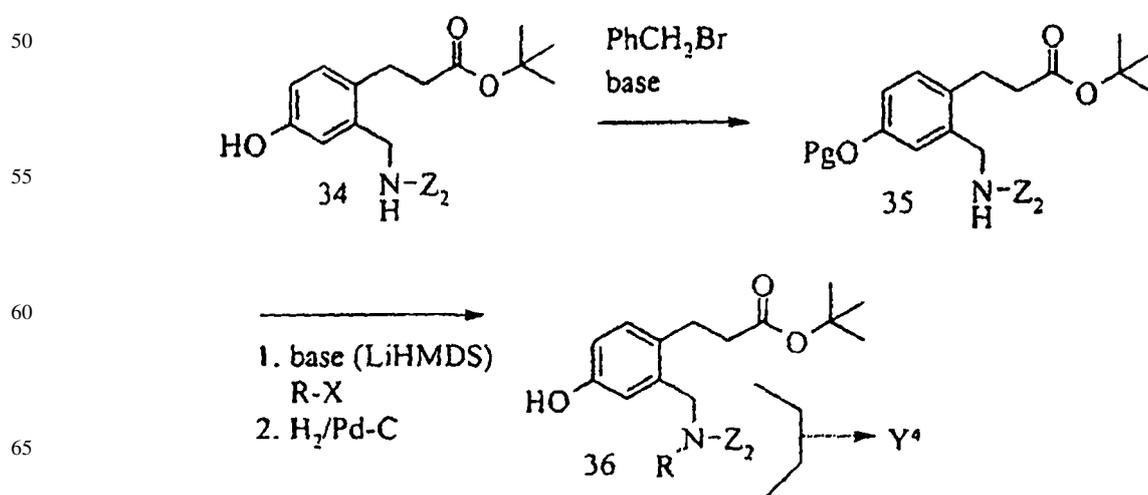
$Z_2 = \text{COR}, \text{CONHR}, \text{CSNHR}, \text{COOR}, \text{SO}_2\text{R};$

donde R se selecciona entre Y^7 .

El Esquema de Reacción 9 muestra la ruta de síntesis para preparar la pieza de cabeza dihidrocinnamato de aminoetilo. Se hace reaccionar 3-Hidroxibenzaldehído (29) con bromo para dar 2-bromo-5-hidroxibenzaldehído (30), que se acopla después con t-butilacrilato para dar el compuesto (31). El compuesto (31) se trata con NH_2OH para dar oxima (32), que experimenta hidrogenación para dar dihidrocinnamato de aminoetilo (33). Pueden introducirse diversos grupos funcionales (Z_2) en la porción aminoetilo del compuesto (33) para dar el compuesto (34).

Esquema de reacción 10

Pieza de cabeza N-alquilo



ES 2 275 887 T3

Como se muestra en el Esquema de Reacción 10, puede modificarse adicionalmente la porción aminoetilo del compuesto pieza de cabeza (34). El fenol (34) se protege con un grupo protector tal como un grupo bencilo para dar el compuesto (35). El compuesto (35) experimenta una reacción de sustitución nucleófila con un haluro de alquilo (RX) en condiciones básicas seguido de una desprotección para dar el compuesto de fenol (36).

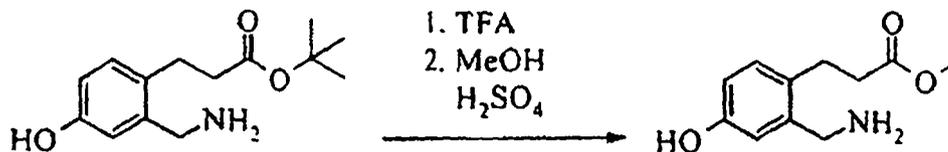
5

Esquema de reacción 11

Transesterificación

10

15



20

El esquema de reacción 11 ilustra una reacción de transesterificación del compuesto como se ha mostrado anteriormente. El éster de *terc*-butilo puede escindirse en condiciones ácidas tales como TFA. El grupo ácido carboxílico correspondiente puede esterificarse de nuevo con un alcohol apropiado, tal como metanol en presencia de un ácido tal como H₂SO₄.

25

(Esquema pasa a página siguiente)

30

35

40

45

50

55

60

65

Acoplamiento Cola-Cabeza con dihidrocinnamatos de aminoetil

5

10

15

20

25

30

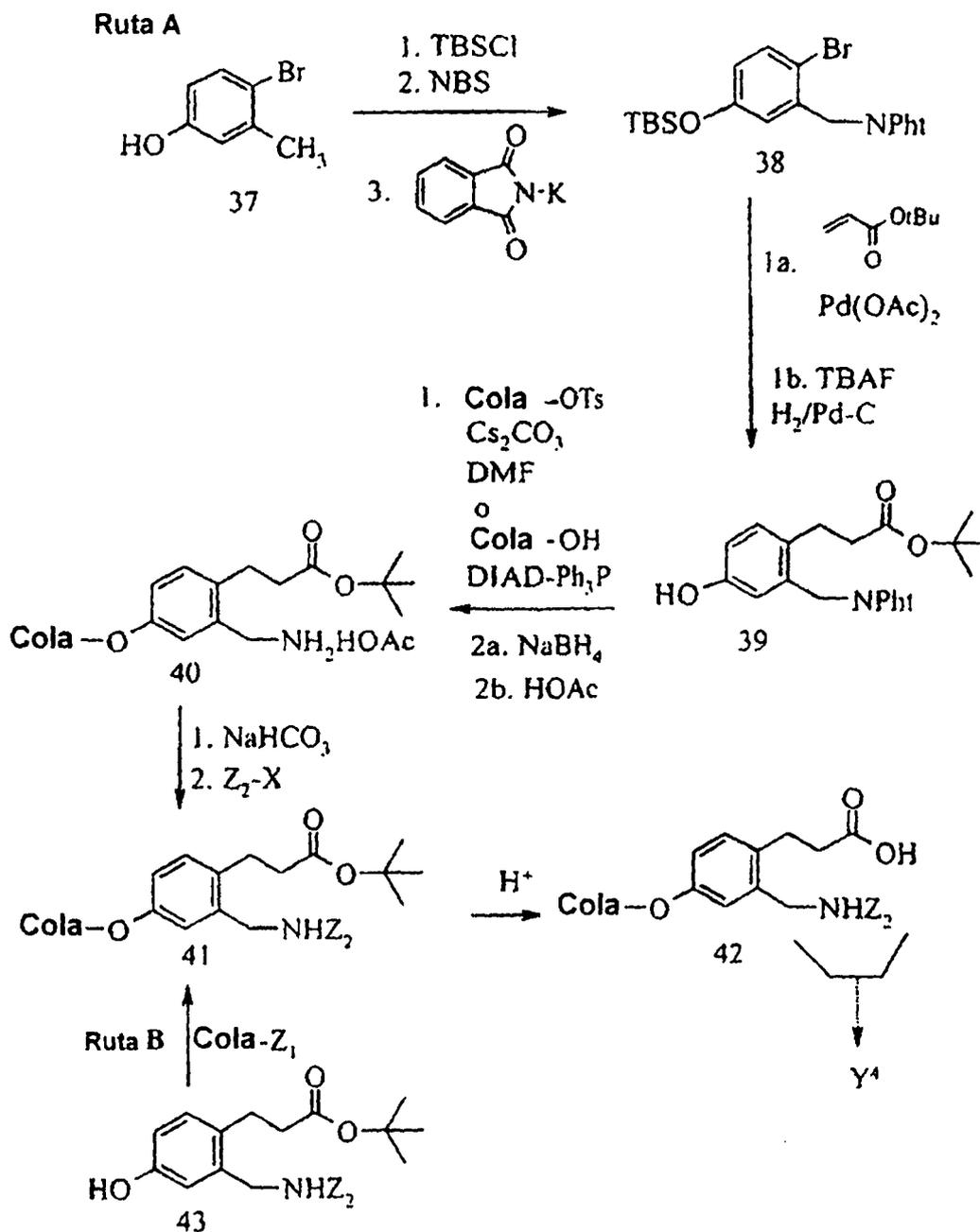
35

40

45

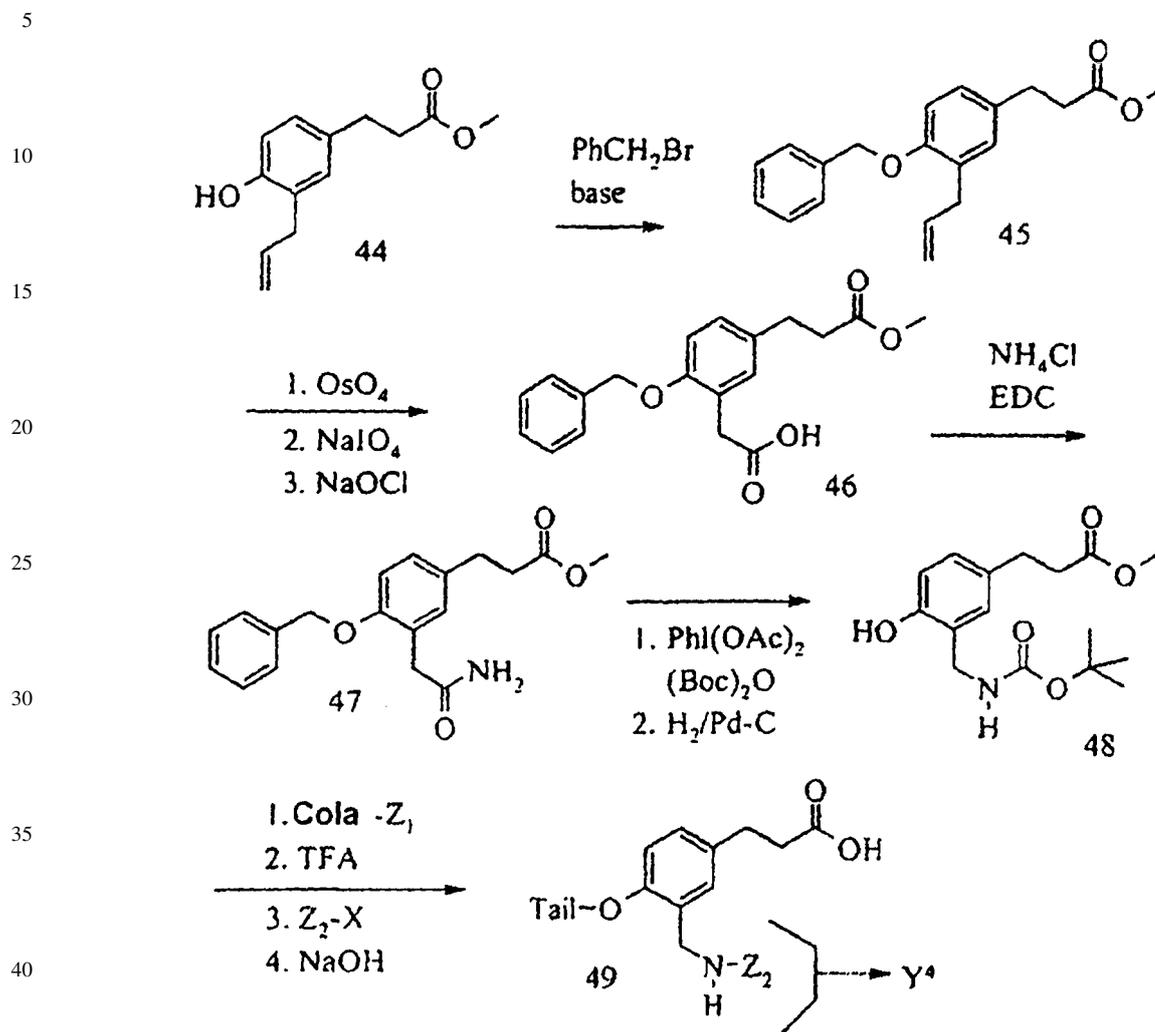
50

55



Como se muestra en el Esquema de Reacción 12, la pieza de cabeza y la pieza de cola pueden modificarse para introducir diversos grupos funcionales. En la Ruta A, el grupo protector (TBS) se une primero al fenol del compuesto (37) y después la bromación del radical seguida de alquilación con ftalimida de potasio produce el compuesto (38). El compuesto (38) experimenta una reacción de acoplamiento de Heck con acrilato de *tert*-butilo en presencia de catalizador de paladio y después desprotección del grupo sililo seguida de hidrogenación para dar el compuesto (39). El compuesto (39) se acopla con una pieza de cola y la retirada del grupo ftaloilo produce el compuesto (40). Después de la neutralización, la función amino de (40) puede modificarse para dar (41). La hidrólisis del éster en condiciones ácidas da (42). Como alternativa, como se muestra en la Ruta B, el compuesto (42) puede obtenerse acoplando la pieza de cabeza (43) con una pieza de cola para dar el compuesto (41) seguido de hidrólisis del éster.

Síntesis de Dihidrocinnamatos de meta-aminometilo



45 El esquema de reacción 13 muestra una síntesis de dihidrocinnamatos de aminoetilo meta-sustituidos. Un grupo protector tal como bencilo se une al fenol del compuesto (44) para dar el compuesto protegido (45). El compuesto (45) experimenta formación de glicol seguida de reacciones de escisión y oxidación para dar compuesto de ácido carboxílico (46), que después se convierte en compuesto de amida (47). El compuesto (47) experimenta una redistribución y protección de amina posterior con anhídrido Boc seguida de desprotección de éter bencilico para dar fenol (48). El compuesto (48) se acopla con una pieza de cola seguido de desprotección para dar el intermedio, que experimenta después modificación adicional en la porción aminoetilo del compuesto seguido de hidrólisis para dar el compuesto (49).

55

60

65

Síntesis de Dihidrocinnamatos de aminoetilo

5

10

15

20

25

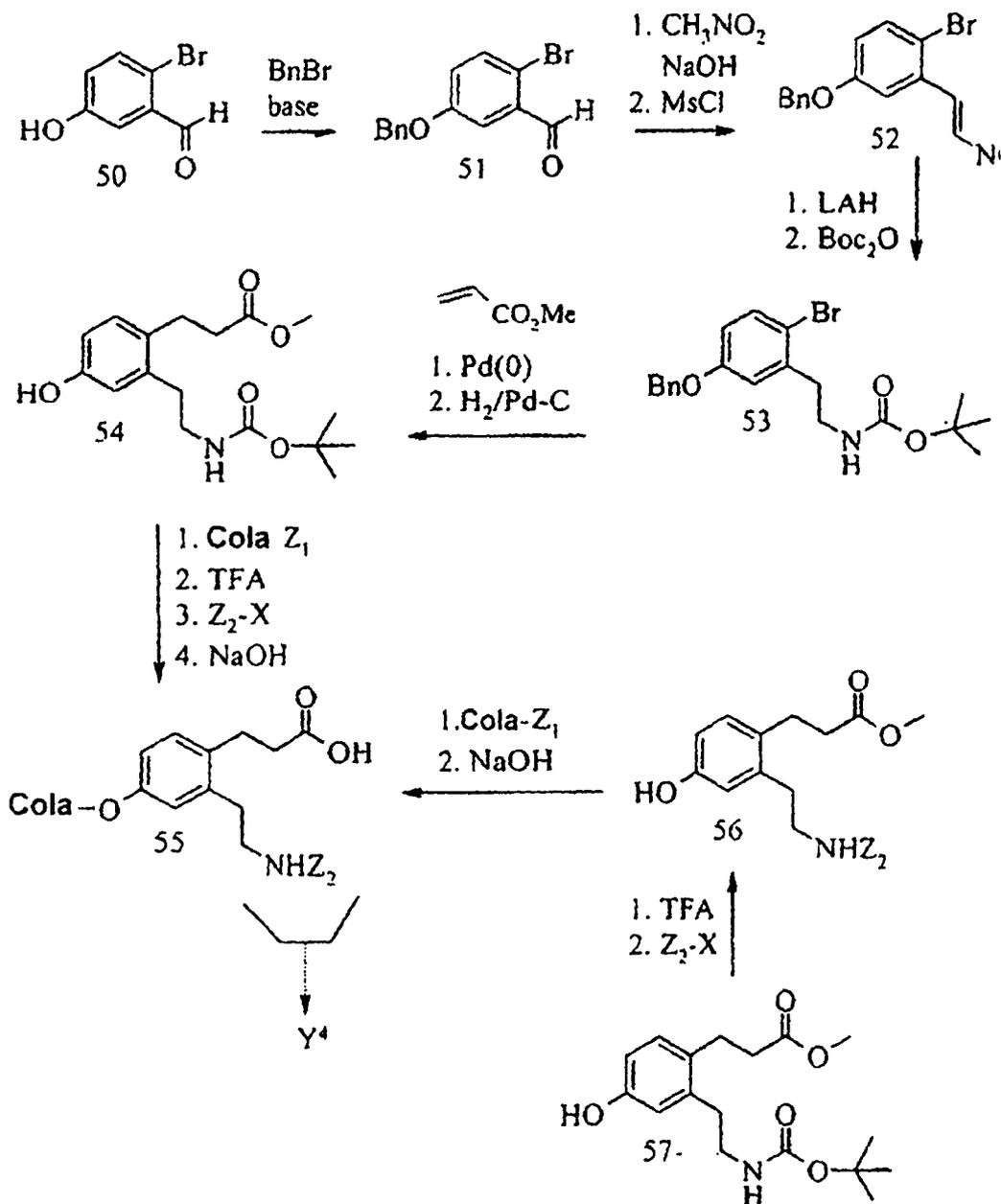
30

35

40

45

50



El esquema de reacción 14 muestra la ruta de síntesis para preparar pieza de cabeza dihidrocinnamato de aminoetilo. Un grupo protector tal como bencilo se une al alcohol arílico del compuesto (50) para dar el compuesto protegido (51), que después se convierte en compuesto de nitro-olefina (52). El compuesto (52) experimenta reducción de la nitro-olefina por tratamiento con LAH seguido de introducción de un grupo amina protector tal como Boc para dar el compuesto (53). El compuesto (53) experimenta una reacción de acoplamiento con acrilato de metilo en presencia de un catalizador de paladio seguido de desprotección del grupo fenol para dar el compuesto de fenol (54). El compuesto (54) se acopla después con una pieza de cola seguida de desprotección del grupo Boc para dar el compuesto intermedio, que puede experimentar después modificación adicional en la porción aminoetilo del compuesto seguido de hidrólisis para dar el compuesto (55). Como alternativa, se desprotege el compuesto (57) seguido de modificación en la porción aminoetilo del compuesto para dar el compuesto (56). El compuesto (56) puede acoplarse con una pieza de cola seguida de hidrólisis del éster para dar el compuesto (55).

65

ES 2 275 887 T3

Esquema de Reacción de Referencia 15

Síntesis de Fibratos de aminometilo

5

10

15

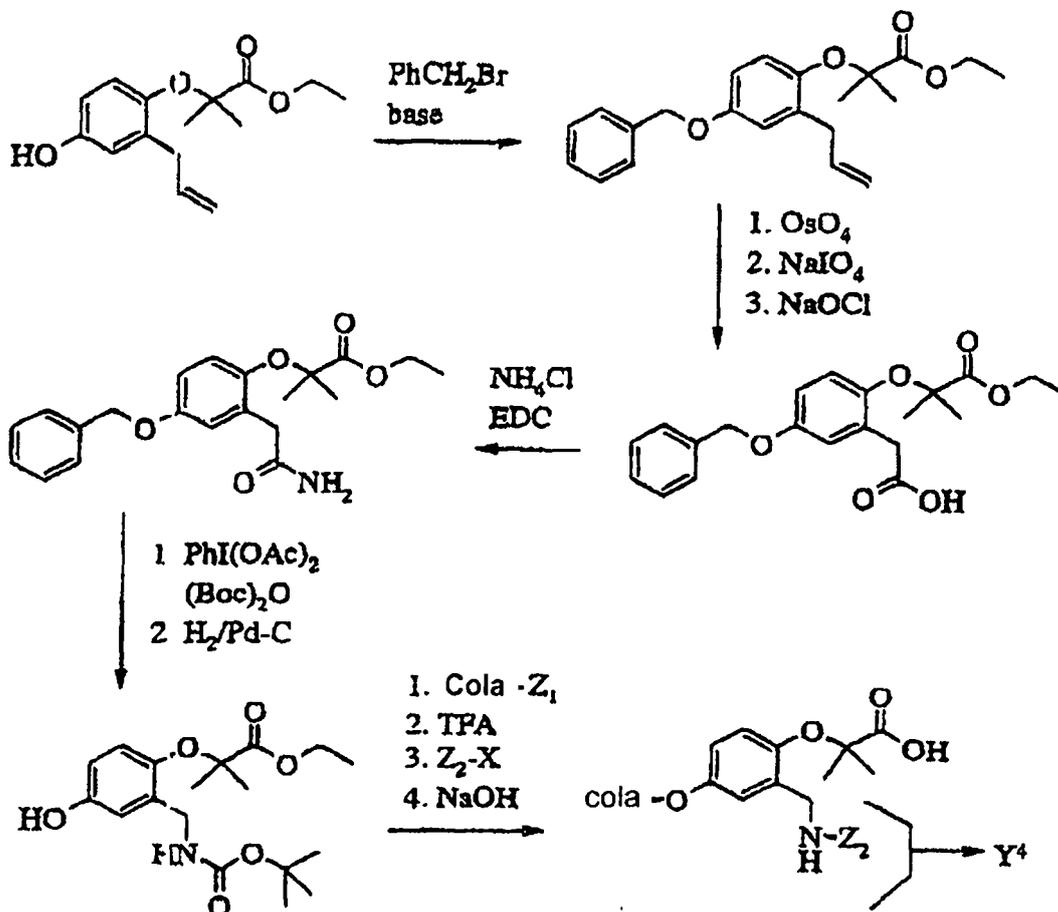
20

25

30

35

40



45

El Esquema de Reacción de Referencia 15 muestra una ruta de síntesis para preparar compuestos de fibrato de aminometilo. La reacción se realiza siguiendo una ruta de síntesis sustancialmente similar como se ha descrito en el Esquema de Reacción 13.

50

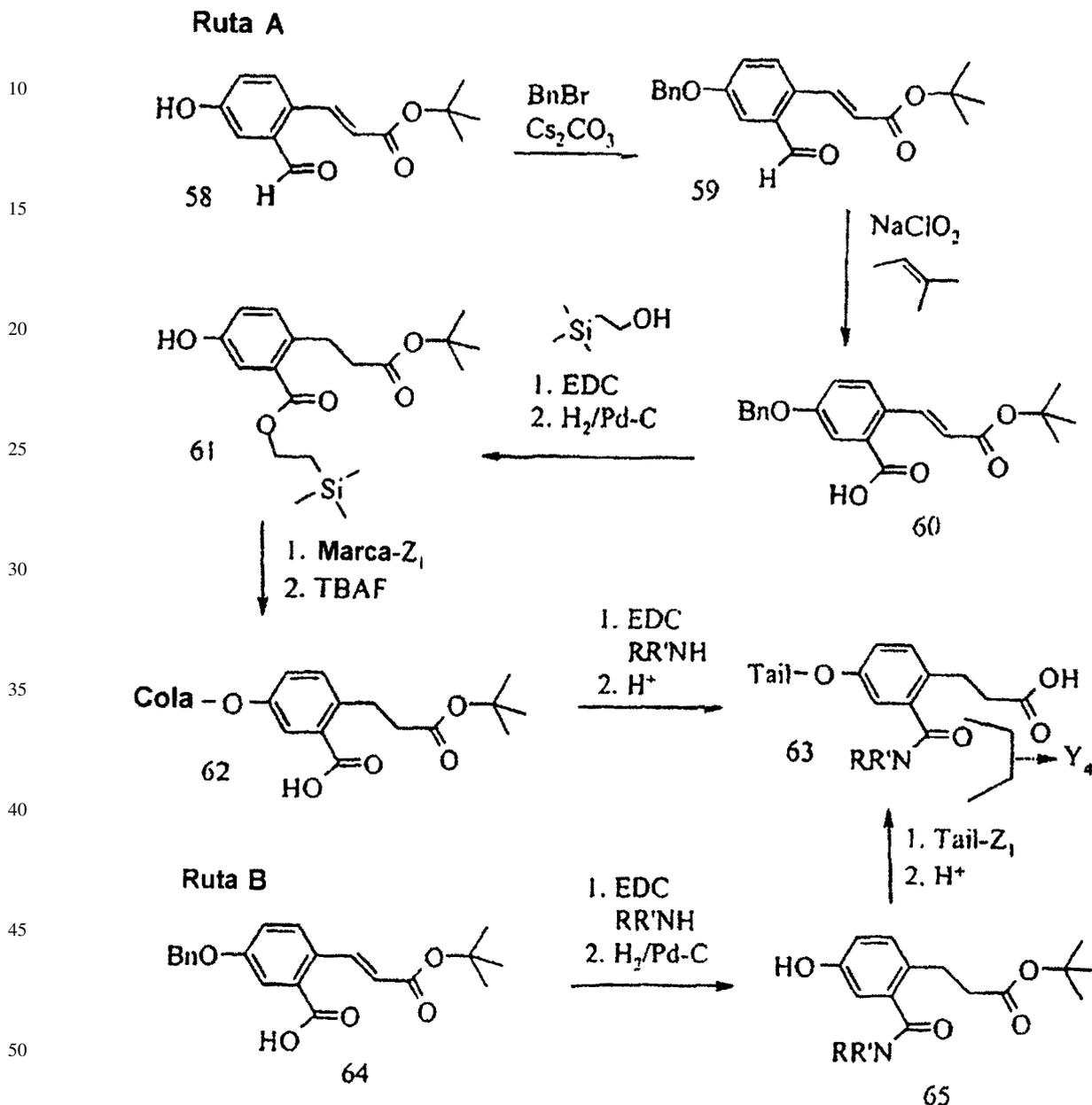
(Esquema pasa a página siguiente)

55

60

65

5



55

El Esquema de Reacción 16 muestra las rutas de síntesis de dihidrocinnamatos de carboxamida mediante la Ruta A o la Ruta B. La Ruta A permite la variación rápida de la amida y la Ruta B la variación de la pieza de cola. En la ruta A, el grupo protector tal como bencilo se une al fenol del compuesto (58) para dar el compuesto protegido (59). El compuesto (59) se oxida para dar el compuesto de ácido carboxílico (60), que experimenta después esterificación seguida de desprotección del fenol para dar el compuesto (61). El compuesto (61) se acopla con una pieza de cola seguida de desprotección del grupo ácido carboxílico para dar el compuesto (62), que experimenta después formación de amida seguida de hidrólisis del éster para dar el compuesto (63). Como alternativa, como se muestra en ruta B, el compuesto (64) puede experimentar una formación de amida seguida de reducción y desprotección del grupo fenol para dar el compuesto (65). El compuesto (65) puede acoplarse después con una pieza de cola seguida de hidrólisis del éster para dar el compuesto (63).

60

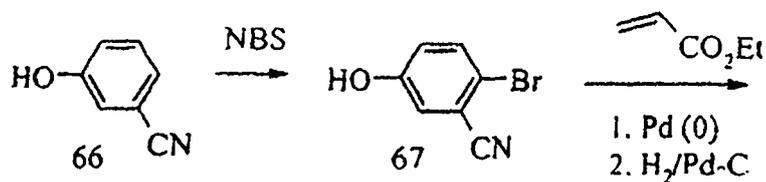
65

Esquema de Reacción 17

Síntesis de Dihidrocinnamatos de ciano

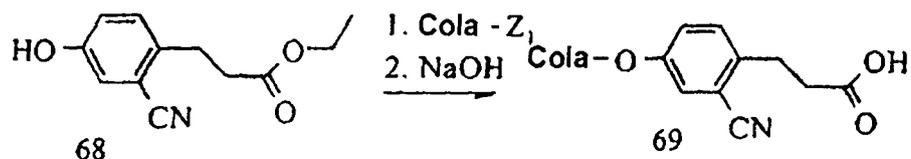
5

10



15

20



25

Pueden prepararse dihidrocinnamatos de ciano como se muestra en el Esquema de Reacción 17. El compuesto (66) se broma con un agente de bromación tal como NBS para dar el compuesto (67), que experimenta después una reacción de acoplamiento de Heck con acrilato de etilo en presencia de catalizador de paladio seguido de hidrogenación para dar el compuesto (68). El compuesto (68) se acopla con una pieza de cola seguida de hidrólisis del éster para dar el compuesto de ácido carboxílico (69).

30

(Esquema pasa a página siguiente)

35

40

45

50

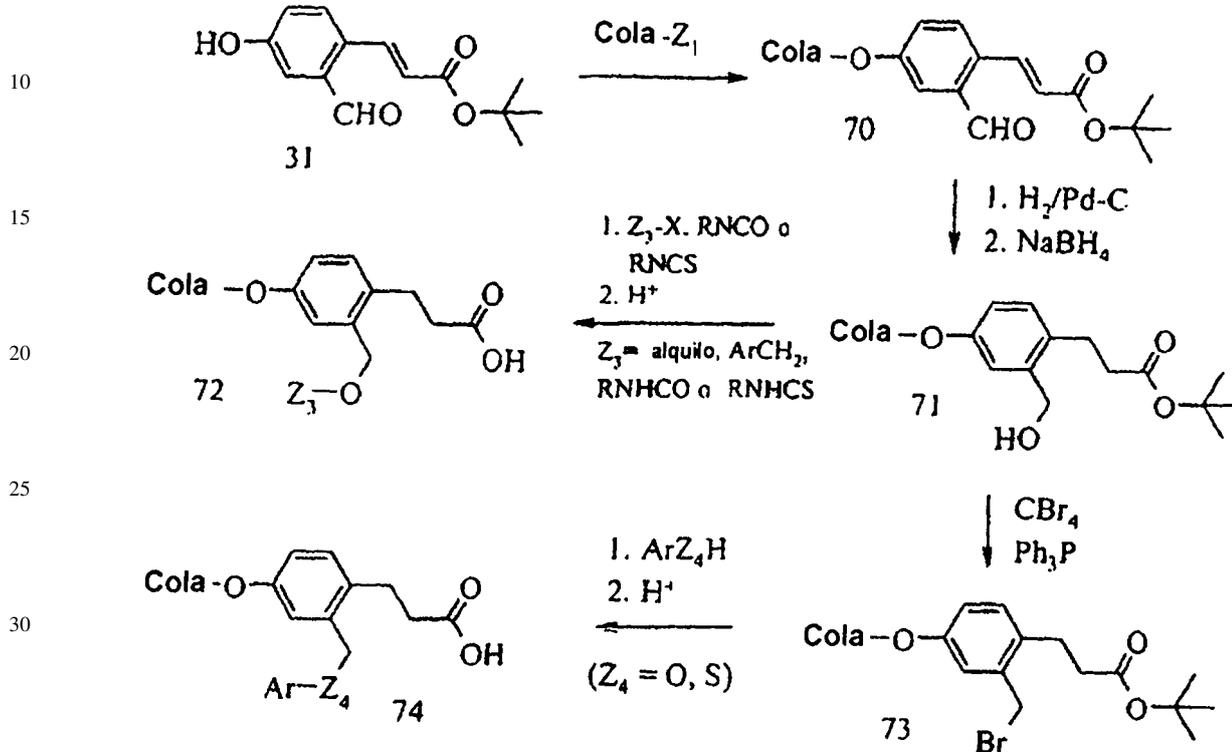
55

60

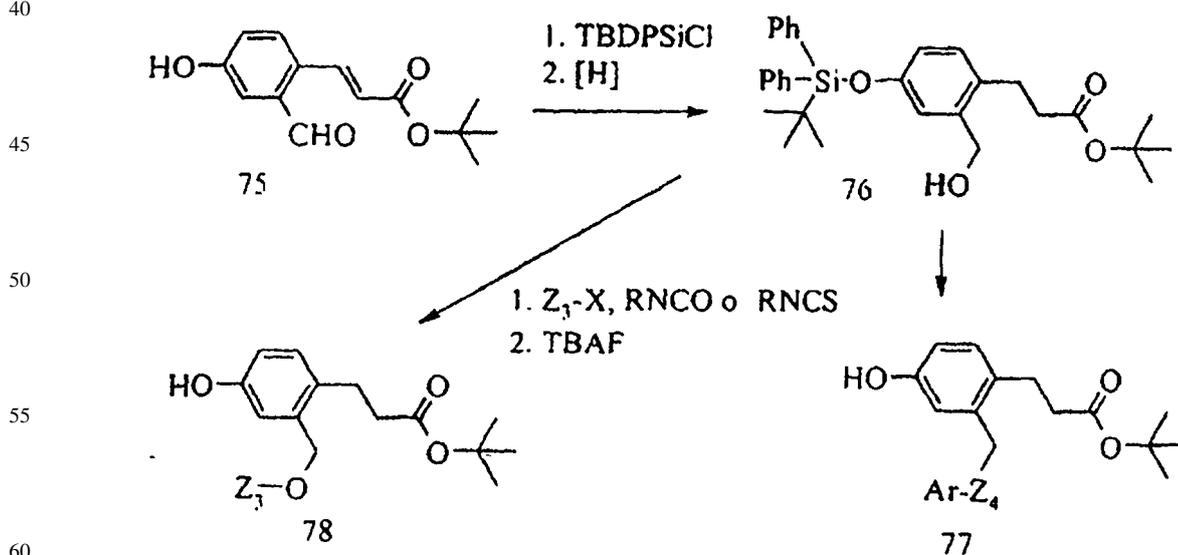
65

5

Ruta (a)



Ruta (b)



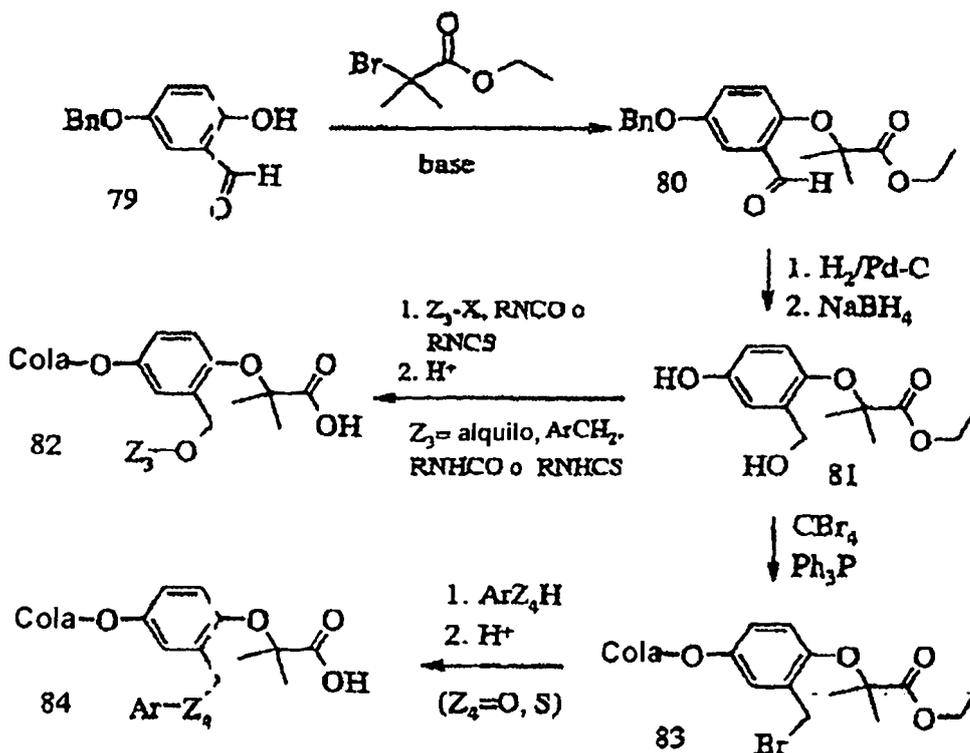
65 Pueden prepararse dihidrocinnamatos de alcoxi como se muestra en el Esquema de Reacción 18, en la ruta (a) el compuesto (31) se acopla con una pieza de cola para dar el compuesto (70), que experimenta después reducción secuencial del doble enlace y aldehído para dar el compuesto de alcohol (71). El compuesto (71) experimenta la reacción de condensación con un isocianato o tioisocianato, haluro de alquilo o haluro arílico seguido de hidrólisis del éster para dar el compuesto (72). Como alternativa, el compuesto (71) puede convertirse en el haluro correspondiente

(73) usando un tetrahaluro de carbono y trifenilfosfina. Una reacción de sustitución nucleófila seguida de hidrólisis del éster da el compuesto (74).

En la ruta (b), el grupo protector tal como TBDPSi se une al alcohol arílico del compuesto (75) para dar el compuesto (76), que experimenta después una secuencia de reacciones similar a como se ha descrito en la ruta (a) para dar fenol (77). Como alternativa, el compuesto (76) puede experimentar la reacción de condensación con Z_3-X seguida de desprotección para dar fenol (77) y (78). Los compuestos de fenol (77) y (78) pueden tomarse por separado hasta compuestos finales por reacción con una pieza de cola seguida de hidrólisis ácida.

Esquema de Reacción de Referencia 19

Síntesis de Fibratos de alcoxialquilo



El Esquema de Reacción de Referencia19 ilustra una ruta de síntesis para preparar compuestos de fibrato de alcoxialquilo. El compuesto (79) se hace reaccionar con 2-bromoisobutirato de etilo en presencia de una base para dar el compuesto (80). El fenol del compuesto (80) se desprotege seguido de reducción de aldehído en presencia de un agente reductor tal como NaBH₄ para dar el compuesto (81). El fenol (81) puede experimentar después reacción con Z_3-X seguida de hidrólisis para dar el compuesto de fibrato de alcoxialquilo (82). Como alternativa, el compuesto de fenol (81) puede convertirse en el haluro correspondiente (83) usando un tetrahaluro de carbono y trifenilfosfina. El tratamiento del compuesto (83) con ArZ_4H seguido de hidrólisis del éster da el compuesto (84).

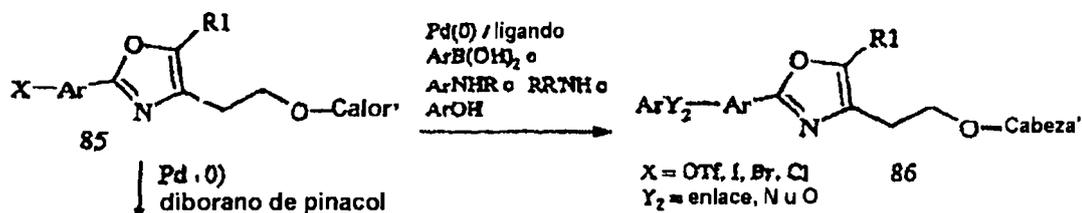
ES 2 275 887 T3

Esquema de Reacción 20

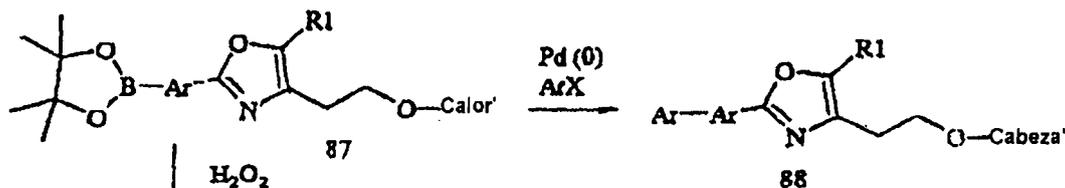
Modificación de la pieza de cola

5

10



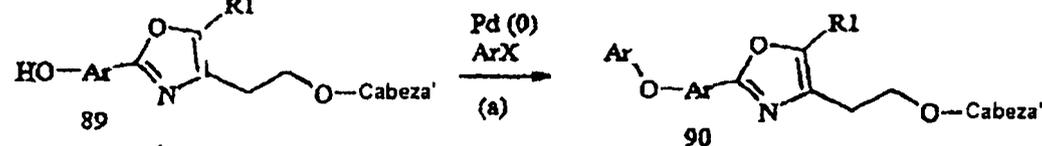
15



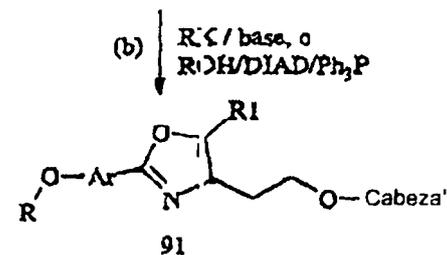
20



25



30



35

40

$\text{Ar-Y}^7\text{-Ar}$; Ar-Ar ; $\text{Ar-O-Ar} = \text{Y}^{1a}$

$\text{R} = \text{H}$, o alquilo

45

El Esquema de Reacción 20 ilustra las rutas de síntesis de compuestos con piezas de cola modificadas. El compuesto de oxazol (85) puede experimentar una reacción de acoplamiento con un arilbórico, alcohol arílico, aril amina o amina secundaria en presencia de catalizador de paladio para dar el compuesto de pieza de cola modificada (86). Como alternativa, el compuesto (85) experimenta una reacción de acoplamiento con diborano de pinacol en Presencia de catalizador de paladio para dar el compuesto (87), que se acopla después adicionalmente con haluro de arilo para dar el compuesto de biarilo (88). Como alternativa, el compuesto (87) puede oxidarse para dar fenol (89), que se acopla después con haluro de arilo en presencia de catalizador de paladio para dar el compuesto de aril-ariloxi (90) como se muestra en la ruta (a). Como alternativa, el compuesto (89) puede experimentar una reacción nucleófila con un haluro de alquilo o alcohol como se muestra en la ruta (b) para formar el compuesto de éter (91).

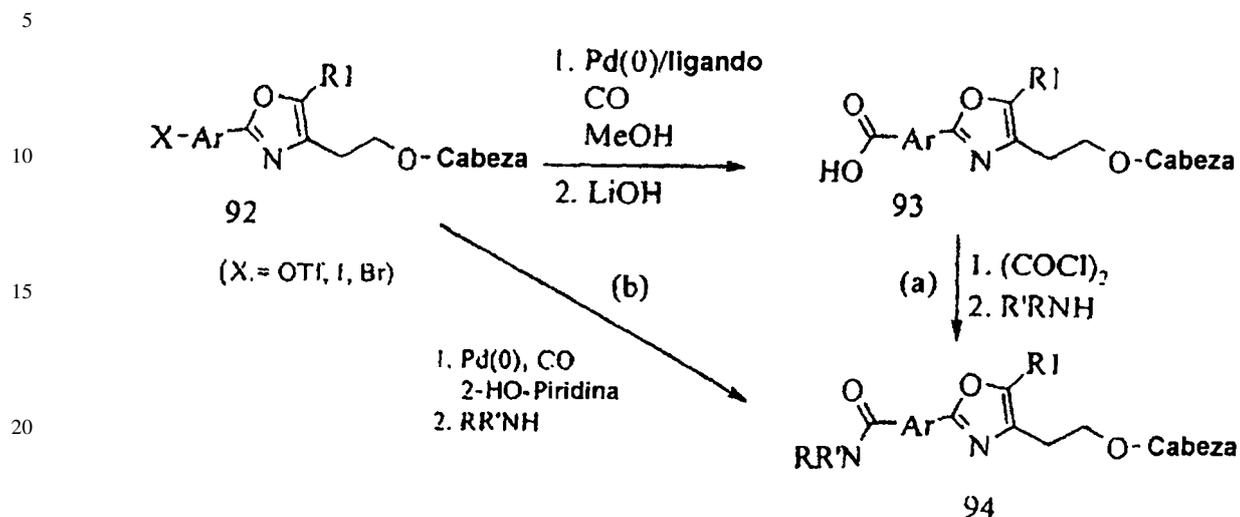
55

60

65

Esquema de Reacción 21

Modificación de la pieza de cola



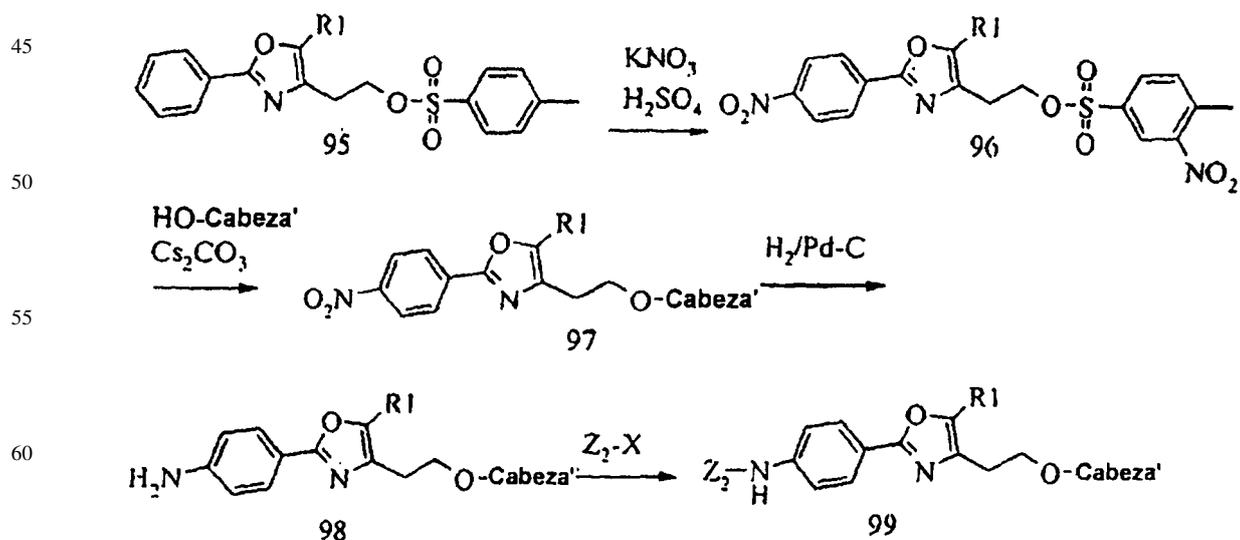
Ar-C(O)NRR' = Y^{1a}

NR'R = sustituyentes definidos en Y^{1a}

30 El Esquema de Reacción 21 muestra una ruta de síntesis para modificar la pieza de cola de los presentes com-
 35 puestos. En la ruta (a), el compuesto de pieza de cola oxazol (92) experimenta carbonilación para dar el compuesto de
 ácido carboxílico (93), que se convierte en el cloruro de ácido seguido de reacción con una amina para formar el com-
 puesto de amida (94). Análogamente en la ruta (b), el compuesto modificado (94) se consigue mediante carbonilación
 catalizada con paladio para formar un intermedio de éster de hidroxipiridina seguido de una reacción con amina para
 formar el compuesto de amida.

Esquema de reacción 22

Modificación de la pieza de cola



NH-Z² = sustituyentes definidos en Y^{1a}

ES 2 275 887 T3

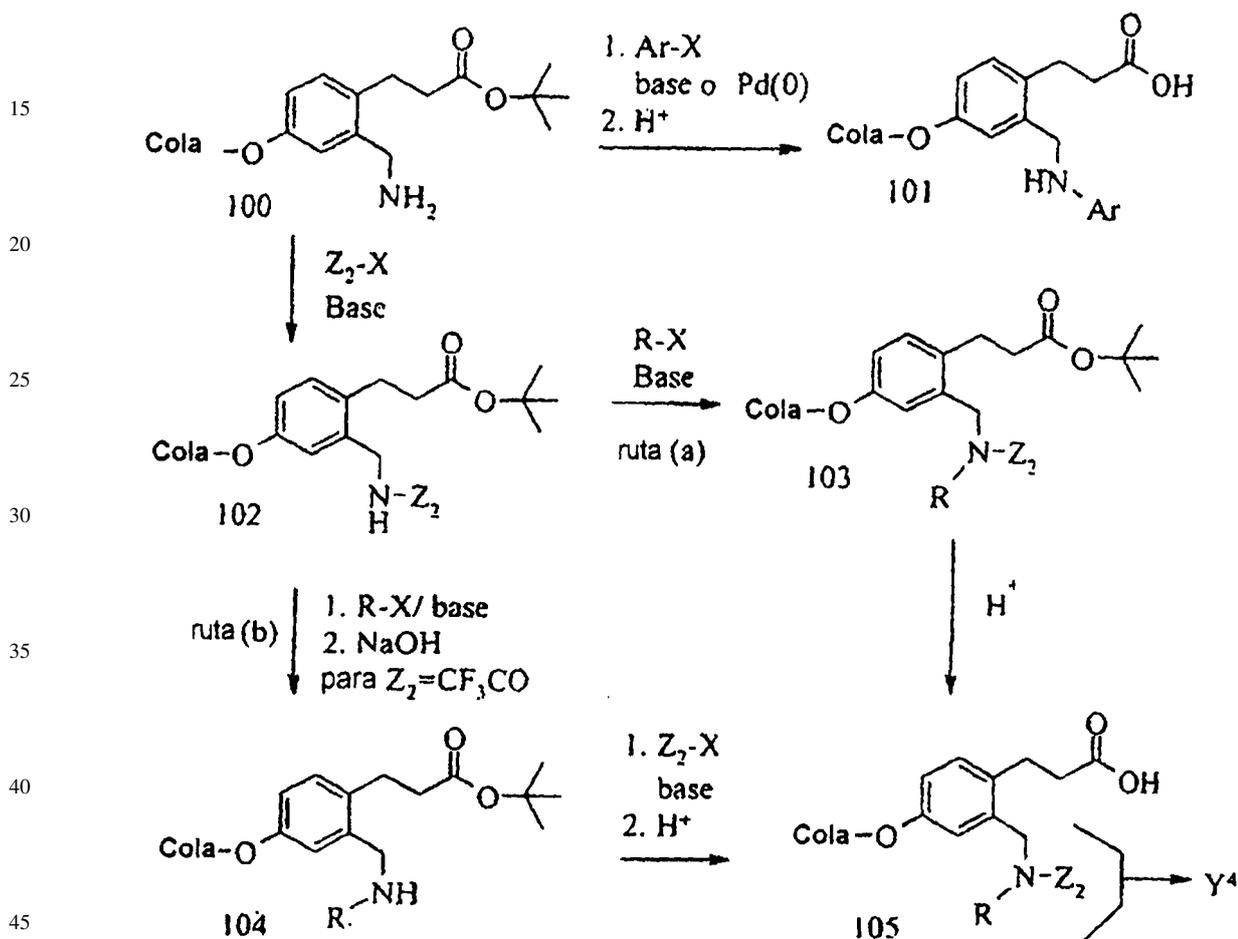
El Esquema de Reacción 22 muestra una ruta de síntesis para modificar la pieza de cola de los presentes compuestos. El compuesto oxazolil sulfonil éster (95) se somete a nitración para dar el compuesto (96), que experimenta después una reacción de acoplamiento con una pieza de cabeza para dar el compuesto (97). El grupo nitro del anillo fenilo se reduce para dar el compuesto de anilina, que se modifica para dar el compuesto (99).

5

Esquema de Reacción 23

Modificación de la pieza de cabeza N

10



45

El Esquema de Reacción 23 muestra una ruta de síntesis para modificar la pieza de cabeza de los presentes compuestos. El compuesto de pieza de cabeza (100) puede modificarse acoplado con haluro de arilo (Ar-X) en presencia de catalizador de paladio seguido de hidrólisis del éster para dar el compuesto (101). Como alternativa, el compuesto (100) puede hacerse reaccionar con Z₂-X en presencia de una base para dar el compuesto de aminometilo modificado (102). En la ruta (a), el compuesto (102) puede experimentar sustitución nucleófila en la amina seguida de hidrólisis del éster para dar el compuesto ácido (105). Como alternativa, mediante la ruta (b) con Z₂ como grupo trifluoro acetilo, la alquilación en condiciones básicas seguida de hidrólisis en base acuosa da el compuesto de amina secundaria (104). La posterior funcionalización de la amina con Z₂-X seguida de hidrólisis ácida da el compuesto (105).

50

55

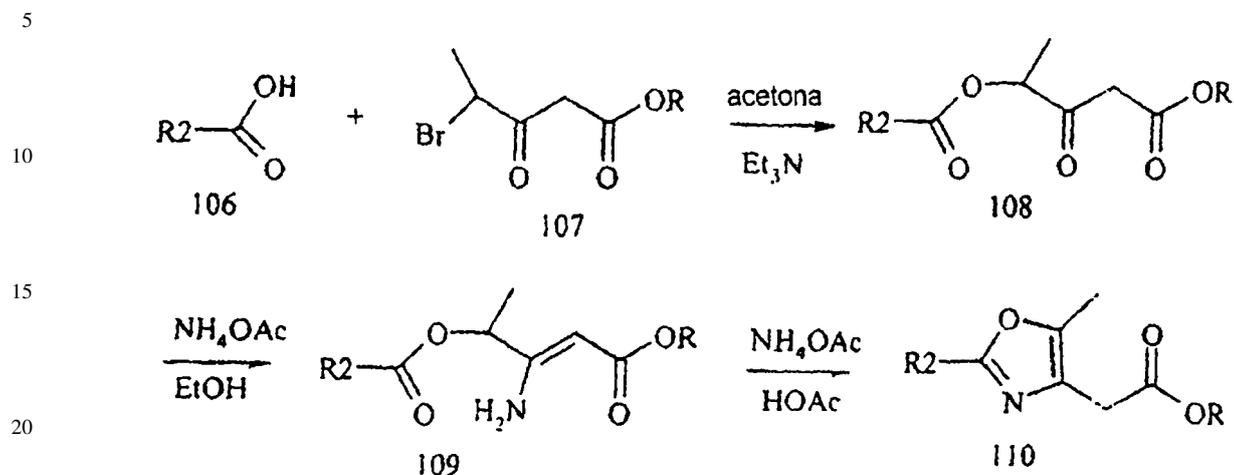
60

65

ES 2 275 887 T3

Esquema de reacción 24

Pieza de cola Oxazol



R2 = Y^{1a} tal como arilo, aril-Z-arilo o heteroaril-Z-arilo, o alquilo

R = alquilo

30 Una ruta de síntesis alternativa para pieza de cola oxazol se muestra en el Esquema de Reacción 24, se condensa ácido carboxílico (106) con 2-bromo-3-oxopentanoato (preferiblemente éster metílico) (107) para dar cetoéster (108). Éste último se convierte en un intermedio enamina (109) por tratamiento con acetato amónico anhidro. La posterior ciclación del compuesto (109) en ácido acético en presencia de acetato amónico anhidro da el compuesto (110). El uso de acetato amónico anhidro obtenido mediante evaporación azeotrópica con etanol elimina el agua en la reacción, lo que causa la descarboxilación del compuesto (110). Además, una parte del agua liberada en la reacción se retira en la etapa de enamina. Estas modificaciones junto con un procedimiento de aislamiento simplificado conducen a

35 rendimientos de oxazol (110) más altos.

En los Esquemas, Preparaciones y Ejemplos a continuación, los diversos símbolos de reactivos y abreviaturas tienen los siguientes significados:

40

45

50

55

60

65

BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Boc	t-butoxicarbonilo
CBZ	benciloxicarbonilo
DCM	diclorometano
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DI	desionizado
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
eq. (equiv.)	equivalente(s)
EDC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl
IEN/EM	electronebulización-espectroscopía de masas

ES 2 275 887 T3

	Et	etilo
	EtOAc	acetato de etilo
5	Fmoc	carbamato de 9-fluorenilmetilo
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N,N'</i> -tetrametiluronio
	HOAc	ácido acético
10	HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	HOBT	1-hidroxibenzotriazol hidrato
15	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	HRMS	masa de alta resolución
	H	hora(s)
20	LRMS	masa de baja resolución
	LAH	hidruro de litio y aluminio
25	Me	metilo
	Ms	metanosulfonilo
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
30	Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona) dipaladio(O)
	Ph	fenilo
35	Phe	fenilalanina
	Pr	propilo
	t.a.	temperatura ambiente
40	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
	TBS	tercbutildimetilsilil
45	TFA	ácido trifluoroacético
	TEA	triethylamina
	THF	tetrahidrofurano
50	TLC	cromatografía en capa fina

Procedimiento convencional

55 Los siguientes procedimientos convencionales (A) a (E) se usan para preparar los compuestos de la presente invención como se ilustra en los siguientes Ejemplos.

Procedimiento Convencional (A)

60 Se cargó un matraz de 3 bocas de 2 l con éster *tert*-butílico del ácido 3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-4-hidroxi-fenil]-propiónico (67,9 g, 0,178 mol), 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (76,6 g, 0,214 mol) y DMF (680 ml). Se añadió carbonato de cesio (75,4 g, 0,231 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 18 h. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron acetato de etilo (890 ml) y agua desionizada (1200 ml), la mezcla se agitó y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (740 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con NaOH 1 N (375 ml) y después con una solución saturada de NaCl (2 x 375 ml). La solución orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró hasta un aceite (107 g).

ES 2 275 887 T3

Procedimiento Convencional (B)

Acoplamiento de Mitsunobu de Partes iniciales de Alcohol arílico con Partes finales de Alcohol

5 Una mezcla de 2-(5-metil-2-naftalen-2-il-oxazol-4-il)-etanol (112 mg, 0,442 mmol, 1 equiv.), éster *tert*-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(isopropoxycarbonilaminometil)-fenil]-propiónico (150 mg, 0,445 mmol, 1,00 equiv.) y trifetilfosfina (116 mg, 0,442 mmol, 1,00 equiv.) en tolueno (10 ml) a temperatura ambiente se trató con azodicarboxilato de diisopropilo (90 μ l, 92 mg, 0,46 mmol, 1,0 equiv.) durante un periodo de aproximadamente 3 minutos. La mezcla se agitó durante aproximadamente 23 horas y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice.

Procedimiento Convencional (C)

Hidrólisis de Éster en Condiciones Ácidas

15 Una solución del compuesto que contiene éster *tert*-butílico (0,5 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml) se trató con ácido trifluoroacético al 90%/agua (3 ml), se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas y después se concentró, dando el compuesto de ácido carboxílico correspondiente. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice cuando fue necesario.

Procedimiento Convencional (D)

Hidrólisis de Éster en Condiciones Ácidas

25 Una mezcla del compuesto que contiene éster *tert*-butílico (0,2 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas y se concentró, dando el compuesto de ácido carboxílico correspondiente. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice cuando fue necesario.

Procedimiento Convencional (E)

Hidrólisis de Éster en Condiciones Básicas

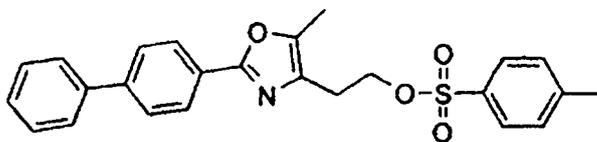
35 Una solución de éster (0,25 mmol) en MeOH (3 ml) y THF (1,5 ml) se trató con NaOH 2 N (1 ml) y se calentó a 55°C durante aproximadamente 2 horas. La mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (10 ml), salmuera (5 ml) y HCl 5 N (1 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice cuando fue necesario.

Preparación de intermedios

Preparación de Partes finales - Oxazoles

Preparación 1

45 *2-(2-Bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico*



Etapa A

55 *Óxido de 4,5-dimetil-2-(4-bromofenil)-oxazol*

60 Una solución de 2,3-butanodiona monoóxima (50 g, 0,49 mol) y 4-bromo-benzaldehído (101 g, 0,54 mol) en ácido acético (500 ml) se enfrió a 0°C y después se burbujó HCl gaseoso a través de la solución durante 35 min mientras que la reacción se agitaba en un baño de hielo. A la reacción se le añadió éter dietílico (500 ml) para precipitar el producto y la suspensión resultante se agitó durante 45 min a 0°C antes de filtrarse. Los sólidos se aclararon con Et_2O (50 ml), se recogieron en agua (1 l) y a la suspensión se le añadió NH_4OH conc. (60 ml). Esta mezcla se extrajo con CHCl_3 . La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró, dando 97,4 g (74%) de óxido de 4,5-dimetil-2-(4-bromofenil)-oxazol en forma de un sólido blanco. Este compuesto debe usarse directamente en 24-48 h. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) 8,34 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 142,1, 131,9, 129,5, 126,3, 124,1, 122,2, 11,1, 6,2; IR (KBr) 1685, 1529, 1418, 1377, 1233, 1165 cm^{-1} ; UV (EtOH) $_{\text{máx}}$ 307 nm (24371); EMAR (TOF) m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}^{79}\text{BrNO}_2$: 267,997, encontrado 267,9951.

Etapa B

2-(4-Bromofenil-4-(clorometil)-5-metiloxazol

5 Una solución de óxido de 4,5-dimetil-2-(4-bromofenil)-oxazol (96,6 g, 0,36 mol) en CHCl_3 (0,90 l) se trató gota a gota con oxiclورو de fósforo (61,1 g, 0,40 mol) dejando que la reacción produjera fuera exotérmica y después se agitó a la temperatura de reflujo durante 30 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con agua (2 x 1 l). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con CH_2Cl_2 (2 x 400 ml). Las fases orgánicas se secaron (MgSO_4) y se concentraron, dando el producto bruto que se recrystalizó en hexanos calientes (300 ml) y decantando el sobrenadante caliente de un material oleoso oscuro. El aceite oscuro restante se agitó en más hexanos calientes (200 ml) y los sobrenadantes combinados se enfriaron a 0°C. El producto se aisló por filtración en forma de un polvo de color verde-lima (74,2 g, 72%): Rf = 0,39 en acetato de etilo al 20%/hexanos. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) 7,88-7,86 (m, 2H), 7,59-7,56 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 2,42 (s, 3H); ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 159,2, 146,9, 133,2, 132,0, 127,6, 126,1, 124,7, 37,1, 11,5; IR (KBr) 2970, 1633, 1599, 1481, 1401, 1258, 1117, 1008 cm^{-1} ; UV (EtOH)_{máx} 281 nm (21349); EMAR (BAR) m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}^{79}\text{BrClNO}$: 285,9634, encontrado 285,9641; Anál. calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClBrNO}$: C, 46,11; H, 3,17; N, 4,89; Cl, 12,37; Br, 27,88. Encontrado C, 46,28; H, 3,07; N, 4,81; Cl, 12,36; Br, 27,88,

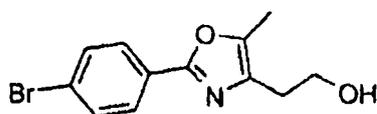
Etapa C

Ácido 2-(4-bromofenil)-5-metil-4-oxazolacético

25 A una solución de 2-(4-bromofenil-4-(clorometil)-5-metiloxazol (64,8 g, 0,23 mol) en DMF (400 ml) se le añadieron cianuro potásico en polvo (22,1 g, 0,34 mol) y yoduro potásico (28,6 g, 0,17 mol) y la mezcla resultante se calentó a 85°C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se disolvió carbonato potásico (5 g) en agua (800 ml) y se añadió gota a gota a la reacción para precipitar 2-(4-bromofenil-4-(cianometil)-5-metiloxazol (agitar vigorosamente durante 15 min después de la adición) que se aisló por filtración y se lavó con agua (2 x 400 ml). El compuesto 2-(4-bromofenil-4-(cianometil)-5-metiloxazol bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 7,85 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

30 El compuesto 2-(4-bromofenil-4-(cianometil)-5-metiloxazol bruto (suponiendo 0,22 mol) se combinó con 2-metoxietanol (630 ml) y a la reacción se le añadió KOH sólido al 85% (74,6 g, 1,33 mol) en agua (360 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió, se inactivó con HCl 2 M (500 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró, usando tolueno para retirar azeotrópicamente el 2-metoxietanol residual. El producto bruto (57,3 g) se recrystalizó en tolueno (450 ml), dando 39,8 g (60%) de ácido 2-(4-bromofenil)-5-metil-4-oxazolacético en forma de un polvo blanquecino. Rf = 0,23 en MeOH al 10%/CH₂Cl₂; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) 9,00 (s, 1H), 7,85-7,83 (m, 2H), 7,58-7,56 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 173,8, 159,0, 146,2, 132,0, 129,1, 127,6, 125,9, 124,7, 31,5, 10,2; IR (CHCl₃) 2923, 1699, 1641, 1481, 1428, 1306, 1234, 1010, 829, 727 cm^{-1} ; UV (EtOH)_{máx} 288 nm (19626).

Etapa D

2-(4-Bromofenil)-5-metil-4-oxazoletanol

55 Una solución de ácido 2-(4-bromofenil)-5-metil-4-oxazolacético (39,1 g, 0,13 mol) en THF seco (175 ml) se trató gota a gota con complejo de borano/THF (227 ml de una solución 1,0 M en THF, 1,3 mol) durante 2 h a aproximadamente 35°C. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 , la reacción se interrumpió mediante la adición lenta de metanol (60 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con NaOH 1 N (50 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 200 ml). La fase orgánica se lavó con H_2O (3 x 100 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró. El producto bruto (38,7 g) se recrystalizó en tolueno (200 ml, lavar el sólido con hexanos fríos), dando 26,9 g (72%) de 2-(4-bromofenil)-5-metil-4-oxazoletanol en forma de un polvo blanco. Rf = 0,37 en MeOH al 10%/CH₂Cl₂. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) 7,84-7,82 (m, 2H), 7,57-7,55 (m, 2H), 3,91 (c, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,14 (t, $J = 6$ Hz, OH), 2,72 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3H); ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 158,7, 144,5; 134,2, 131,9, 127,4, 126,4, 124,3, 61,8, 28,1, 10,1; IR (KBr) 3293, 2948, 1642, 15985, 1480, 1472, 1401, 1053, 1003, 836, 734 cm^{-1} ; UV (EtOH)_{máx} 290 nm (20860); Anál. calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$: C, 51,09; H, 4,29; N, 4,96; Br, 28,32. Encontrado C, 51,31; H, 4,06; N, 4,90; Br, 28,19.

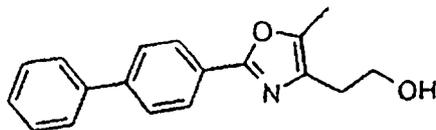
65

ES 2 275 887 T3

Etapa E

2-(Bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)etanol

5



10

15 Se disolvieron 2-(4-bromofenil)-5-metil-4-oxazoletanol (10,0 g, 35,0 mmol) y ácido fenilbórico (4,5 g, 38,0 mmol) en *n*-propanol (120 ml) antes de la adición de trifenilfosfina (165,2 mg, 0,63 mmol), acetato de paladio (46 mg, 2,1 mmol) y Na₂CO₃ (4,5 g, 42 mmol disuelto en 30 ml de H₂O destilada). La solución se calentó a reflujo y se agitó durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y después se repartió entre CH₂Cl₂ (100 ml) y NaOH 1 N (100 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida, proporcionando 2-(4-bifenil)-5-metil-4-oxazoletanol (9,5 g, rendimiento del 97%) en forma de un sólido blanco que se usó directamente sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 8,01 (d, 2H), 7,77-7,50 (m, 4H), 7,46 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 3,91 (c, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,18 (t, *J* = 6 Hz, OH), 2,72 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H).

20

Etapa F

2-(2-Bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

25

30 A una solución de 2-(bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)etanol (15,8 g, 56,6 mmol) en CH₂Cl₂ (250 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ se le añadieron en porciones piridina (14,7 g, 185 mmol, 15,0 ml), DMAP (2,03 g, 16,6 mmol) y después anhídrido de tosilo (24,57 g, 75,2 mmol). La reacción elevó su temperatura hasta 32°C y se agitó durante 30 min antes de que se añadiera más anhídrido de tosilo (2,3 g). La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y se agitó vigorosamente con HCl 1 N (150 ml) durante 15 min. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se filtró a través de una capa de gel de sílice (100 ml, rellena con CH₂Cl₂). El gel de sílice se eluyó con acetato de etilo (100 ml) y la solución se concentró, dando 2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico en forma de un sólido blanco (23,3 g, 95%). R_f = 0,51 en acetato de etilo al 60%/hexanos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,97 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,66 (t, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 4,37 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

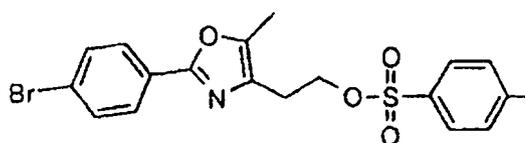
35

Preparación 2

40

2-(4-Bromofenil-5-metil-oxazol-4-il)etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

45



50

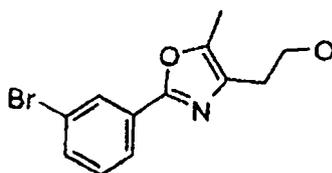
El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-bromofenil)-5-metil-4-oxazoletanol de acuerdo con el Procedimiento 1, Etapa F: EM (IEN) m/z 436,0 (M+H)⁺.

55

Los siguientes compuestos intermedios se preparan sustancialmente de manera similar a la descrita en las Preparaciones 1 y 2.

2-(3-Bromofenil-5-metil-4-oxazoletanol

60

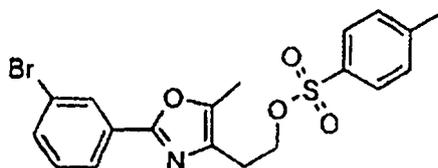


65

ES 2 275 887 T3

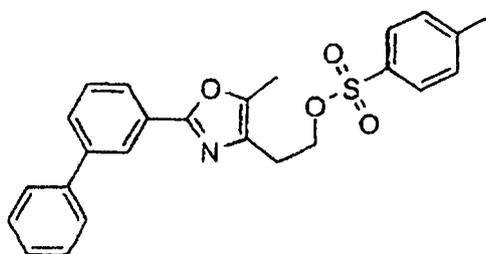
¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,99 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 5,5 Hz, OH), 3,63 (c, J = 5,5 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H);

2-(3-Bromofenil-5-metil-oxazol-4-il)etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



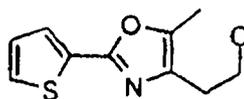
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (t, J = 1,6 Hz, 1H) 7,80 (dt, J = 7,6 Hz, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (dt, J = 7,6 Hz, J = 1,6 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,30 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); EM (IEN) m/z 436,0 (M+H)⁺.

2-(2-Bifenil-3-il-5-metil-oxazol-4-il)etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



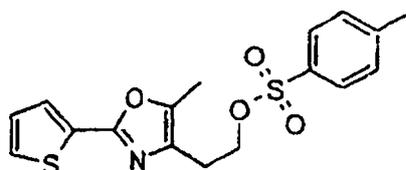
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

2-(5-Metil-2-tiofen-2-il-4-oxazoletanol



¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,54 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 3,87 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,5 (s, 1H), 2,67 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H).

2-(5-Metil-2-tiofen-2-iloxazol-4-il)etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

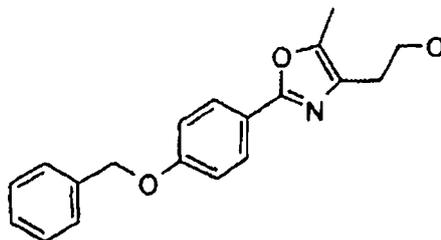


¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 3,8, 1,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 4,9, 1,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,08 (dd, J = 4,8, 3,5 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); p.f. 107-109°C.

ES 2 275 887 T3

2-[2-(4-Benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol

5



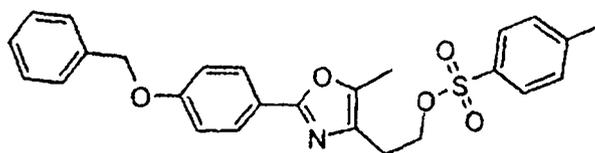
10

15 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (d, 2H, *J* = 8,60 Hz), 7,45-34 (m, 5H), 7,02 (d, 2H, *J* = 8,60 Hz), 5,11 (s, 2H), 3,91 (t, 2H, *J* = 5,7 Hz), 2,71 (t, 2H, *J* = 5,7 Hz), 2,31 (s, 3H); EM (EN+) Calculado para C₁₉H₂₀NO₃: encontrado *m/e* 310 (M + 1, 100%).

20

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

25



30

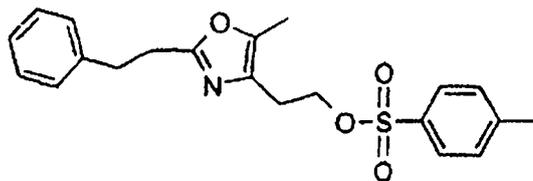
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,80-7,78 (m, 2H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,45-7,34 (m, 5H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,02-6,99 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,29 (t, 2H, *J* = 6,45 Hz), 2,80 (t, 2H, *J* = 6,45 Hz), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H); EMAR (EN+) *m/z* masa exacta calculada para C₂₆H₂₆NO₅S 464,1532, encontrado 464,1531; Anál. calculado para C₂₆H₂₅NO₅S: C, 67,37; H, 5,44; N, 3,02. Encontrado C, 66,59; H 5,33; N, 3,06.

35

Preparación 3

2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

40



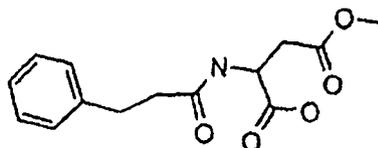
45

50

EtapA

4-Metil éster del ácido 2-(3-fenil-propionilamino)-succínico

55



60

65 Se combinaron *L*-aspartato de metilo (15,0 g, 0,082 mol), agua DI (245 ml), acetona (20 ml) y Na₂CO₃ (30,8 g, 0,286 mol) y la solución se enfrió a 5°C. El compuesto cloruro de 3-fenil-propionilo (13,3 ml, 0,089 mol) se añadió gota a gota mediante un embudo de adición durante 10 min. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. A la suspensión pegajosa se le añadió HCl conc. (50 ml) hasta que el pH fue ≤4,0. La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El aceite incoloro transparente se usó sin purificación adicional. ¹H RMN

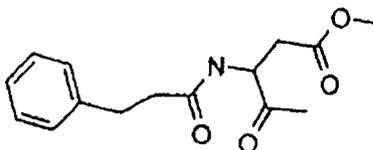
ES 2 275 887 T3

(400 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (s a, 1H), 7,28-7,17 (m, 5H), 6,57 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,87 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,96 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,89 (A de ABX, $J_{AB} = 17,6$ Hz, $J_{AX} = 4,8$ Hz, 1H), 2,88 (B de ABX, $J_{BA} = 17,6$ Hz, $J_{BX} = 4,0$ Hz, 1H), 2,69 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); EM (IE+) 280 (M+H), 302 (M+H+Na).

5 Etapa B

Éster metílico del ácido 4-oxo-3-(3-fenil-propionilamino)-pentanoico

10



15

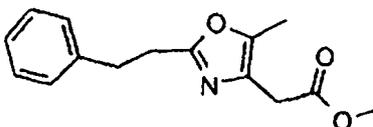
Se combinaron 4-metil éster del ácido 2-(3-fenil-propionilamino)-succínico (10 g, 36 mmol), piridina (50 ml) y anhídrido acético (45 ml) en un matraz de 500 ml. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió agua DI (100 ml). La mezcla de reacción se repartió entre agua y CH_2Cl_2 (200 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1 N (50 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El material se usó sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,31-7,20 (m, 5H), 6,79 (d a, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,72 (X de ABX, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,01-2,93 (m, 3H), 2,71-2,62 (m, 3H), 2,11 (s, 3H); EM (IE) 278,1 (M+H).

25

Etapa C

Éster metílico del ácido (5-metil-2-fenetil-oxazol-4-il)-acético

30



35

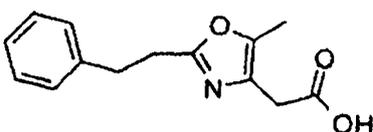
En un matraz de 100 ml se combinaron éster metílico del ácido 4-oxo-3-(3-fenil-propionilamino)-pentanoico (10 g, 36 mmol) y anhídrido acético (28 ml). Después de la adición de H_2SO_4 concentrado (1 ml), la solución se calentó a 90°C durante 30 min y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó lentamente con agua DI (30 ml, exotermia potencial). La mezcla de reacción se repartió entre CH_2Cl_2 (150 ml) y agua (150 ml). La fase orgánica se lavó con agua DI, NaHCO_3 al 10% (ac.) y salmuera (150 ml), después se secó (MgSO_4) y se concentró hasta un aceite pardo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (600 ml de SiO_2 , EtOAc al 35%/hexanos), proporcionando el producto deseado (3,25 g) en forma de un aceite amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,33-7,20 (m, 5H), 3,72 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,08-2,96 (m, 4H), 2,24 (s, 3H); EM (IE+) 260 (M+H).

45

Etapa D

Ácido (5-metil-2-fenetil-oxazol-4-il)-acético

50



55

Se trató éster metílico del ácido (5-metil-2-fenetil-oxazol-4-il)-acético (8,75 g, 33,8 mmol) en MeOH (120 ml) con NaOH 5 N (40 ml) y después la solución se calentó a 40°C. Después de 40 min, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se suspendió en agua (75 ml) y se acidificó a $\text{pH} = 1$ con HCl 5 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x), se secó (MgSO_4) y se concentró, proporcionando 5,25 g (63%) del producto en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,33-7,20 (m, 5H), 3,52 (s, 2H), 3,06-3,03 (m, 4H), 2,24 (s, 3H).

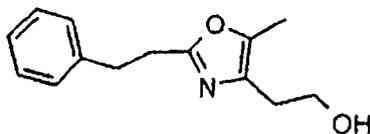
65

ES 2 275 887 T3

Etapa E

2-(5-Metil-2-fenetil-oxazol-4-il)-etanol

5



10

15 A una solución de ácido (5-metil-2-fenetil-oxazol-4-il)-acético (5,05 g, 20,6 mmol) en THF (35 ml) se le añadió gota a gota complejo de BH₃-THF (49 ml de una solución 1,0 M en THF) mediante un embudo de adición durante 50 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se inactivó con MeOH (12 ml). Después de calentar a 50°C durante 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se repartió entre CH₂Cl₂ y NaOH 1 N. La fase orgánica se lavó con salmuera (1 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró, obteniendo un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (500 ml de SiO₂, EtOAc al 35%/hexanos), proporcionando 3,99 g (84%) del producto deseado en forma de un aceite incoloro transparente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,20 (m, 5H), 3,84 (c, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,06-2,67 (m, 4H), 2,62 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H); EM (IE+) 232,19 (M+H); 254,15 (M+H+Na).

20

Etapa F

2-(5-Metil-2-fenetil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

25

30 Una solución de 2-(5-metil-2-fenetil-oxazol-4-il)-etanol (1,2 g, 5,19 mmol) en CH₂Cl₂ a 0°C se trató con piridina (1,64 g, 20,7 mmol, 1,68 ml), DMAP (190 mg, 1,56 mmol) y anhídrido de tosilo (2,2 g, 6,75 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y, después de 90 min, la solución se filtró a través de una capa de gel de sílice (aclorado con CH₂Cl₂). El producto se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,31-7,17 (m, 7H), 4,21 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,01-2,88 (m, 4H), 2,75 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H); 2,19 (s, 3H).

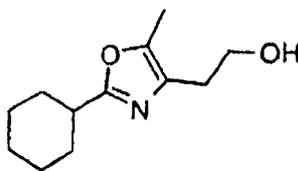
30

Los siguientes compuestos intermedios se preparan sustancialmente de manera similar a la descrita en la Preparación 3.

35

2-(2-Ciclohexil-5-metil-oxazol-4-il)-etanol

40



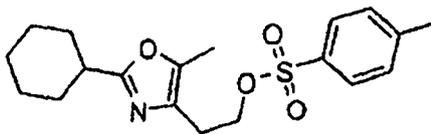
45

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,73 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,58 (tt, *J* = 11,6, 3,6 Hz, 1H), 2,54 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,74 (dt, *J* = 12,8, 3,6 Hz, 2H), 1,67-1,62 (m, 1H), 1,41 (cd, *J* = 12,0, 3,2 Hz, 1H), 1,33-1,17 (m, 4H); EM (IE+) 210,1 (M+H).

50

2-(2-Ciclohexil-5-metil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

55



60

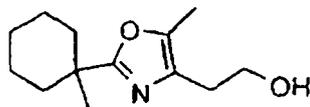
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,16 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,70 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,56 (tt, *J* = 11,6, 3,6 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,74 (dt, *J* = 12,8, 3,6 Hz, 2H), 1,67-1,62 (m, 1H), 1,41 (cd, *J* = 12,0, 3,2 Hz, 1H), 1,33-1,17 (m, 4H); EM (IE+) 364,1 (M+H)⁺.

65

ES 2 275 887 T3

2-[5-Metil-2-(1-metilciclohexil)oxazol-4-il]etanol

5

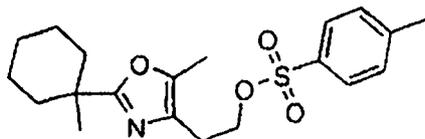


EM (IE+) 224,1 (M+H)⁺.

10

2-[5-Metil-2-(1-metilciclohexil)oxazol-4-il]etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

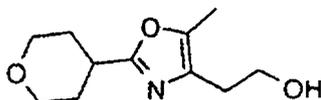
15



20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,12 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,76 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,61-2,02 (m, 2H), 1,56-1,30 (m, 8H), 1,19 (s, 3H); EM (IE) 378,2 (M+H)⁺.

2-[5-Metil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-oxazol-4-il]-etanol

25

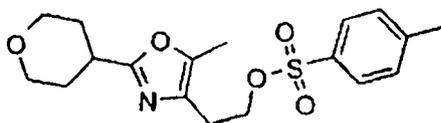


30

EM (IE) 212,2 (M+H)⁺.

2-[5-Metil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-oxazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

35

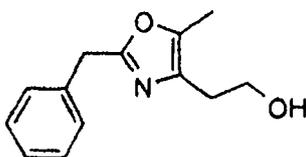


40

EM (IE) 366,2 (M+H)⁺.

2-(2-Bencil-5-metil-oxazol-4-il)-etanol

45



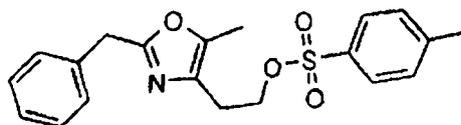
50

EM (IE) 218,0 (M+H)⁺.

55

2-(2-Bencil-5-metil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

60



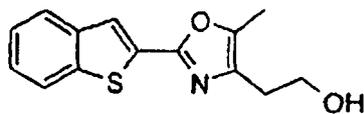
65

EM (IE) 372,1 (M+H)⁺.

ES 2 275 887 T3

2-(2-Benzo[b]tiofen-2-il-5-metil-oxazol-4-il)-etanol

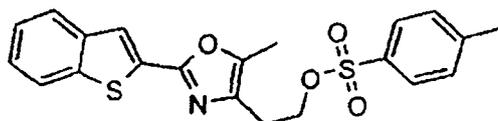
5



10 ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,81 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,07 (s a, 1H), 2,73 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 2,34 (s, 3H);
 ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 155,9, 145,0, 140,5, 139,8, 134,5, 129,9, 125,9, 125,1, 124,7, 123,7, 122,7, 61,9, 28,5, 10,4; EM (IE) 260,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-(2-Benzo[b]tiofen-2-il-5-metil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

15



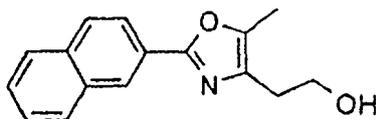
20

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,85 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,39 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 4,31 (t, 2 H, $J = 2$ Hz), 2,83 (t, 2 H, $J = 6$ Hz), 2,32 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

25

2-(5-Metil-2-naftalen-2-il-oxazol-4-il)-etanol

30

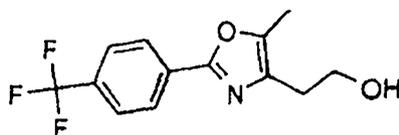


35

EMAR Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_2$: m/z 254,1181. Encontrado: 254,1167.

2-[5-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il]-etanol

40

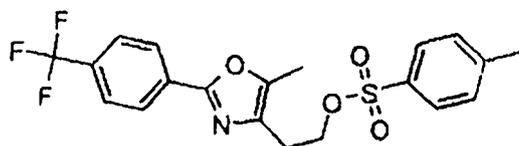


45

EM (IE) 272 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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

50

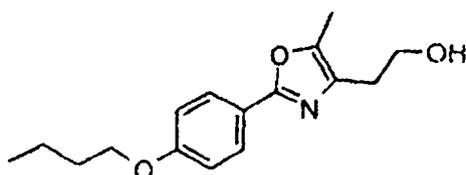


55

EM (IE) 426 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; p.f. 110,2°C.

2-[2-(4-Butoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol

60



65

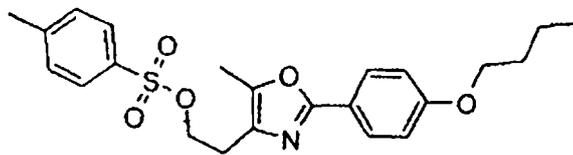
ES 2 275 887 T3

EM (IE) 276 (M+H)⁺.

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

5

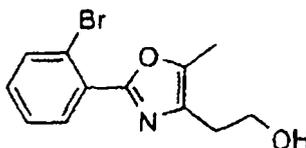
10



EM (IE) 430 (M+H)⁺; p.f. 84,9°C.

15 2-(2-Bromofenil-5-metil-oxazol-4-il)-etanol

20

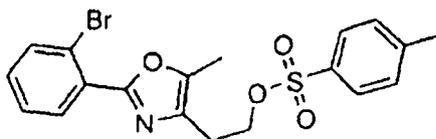


EM (IE) 282,1 (M+H)⁺.

25

2-(2-Bromofenil-5-metil-oxazol-4-il)etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

30



35

EM (IE) 438,1 (M+H)⁺.

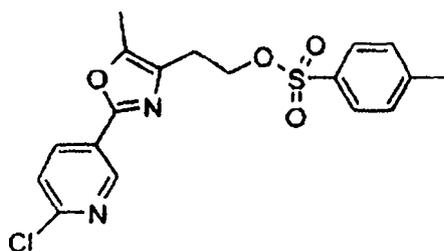
Preparación 4

40

2-[2-(6-Cloro-piridin-3-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

45

50



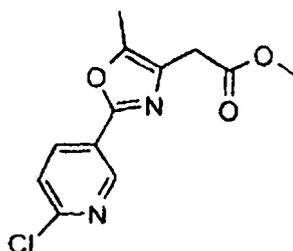
Etapa A

55

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

60

65

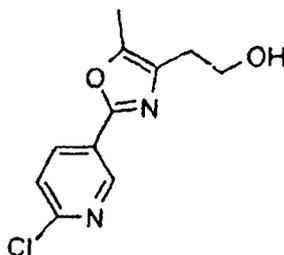


ES 2 275 887 T3

De acuerdo con la Preparación 3, Etapas A a C, se convirtió ácido 6-cloronicotínico en el compuesto del título. EM (IEN) m/z 267 (M+H)⁺.

Etapa B

3-[2-(6-Cloro-piridin-3-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol



Una solución de éster metílico del ácido 3-[2-(6-cloro-piridin-3-il)-5-metil-oxazol-4-il]-acético (500 mg, 1,88 mmol) en THF (20 ml) a 0°C se trató con LAH (90 mg, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se inactivó con agua (0,1 ml), NaOH al 15% (0,1 ml) y agua (0,3 ml). La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró, dando el alcohol del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) m/z 239 (M+H)⁺.

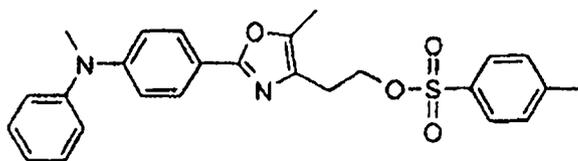
Etapa C

2-[2-(6-Cloro-piridin-3-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

Una solución de 3-[2-(6-cloro-piridin-3-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol en bruto (1,88 mmol máx.) en CH₂Cl₂ (10 ml) se trató con cloruro de *para*-toluenosulfonilo (0,4 g, 2,3 mmol), DMAP (40 mg) y trietilamina (0,4 ml, 2,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml). La mezcla se lavó con agua, la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de 10/1 a 2/1 de hexanos/EtOAc), produciendo el compuesto del título (295 mg, 40% en dos etapas). EM (IEN) m/z 393 (M+H)⁺.

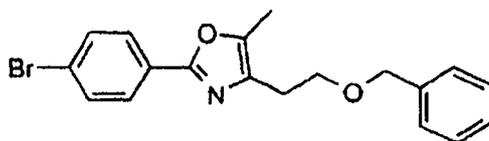
Preparación 5

2-[5-Metil-2-[4-(metil-fenil-amino)-fenil]-oxazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



Etapa A

4-(2-Benciloxi-etil)-2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol



Una solución de 2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol (3,17 g, 11,2 mmol) en DMF (25 ml) se trató con NaH (0,67 g, dispersión al 60% en aceite) a 0°C y se agitó durante 5 min. Se añadió bromuro de bencilo (2,90 g, 16,9 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se interrumpió con agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10%/hexanos), produciendo el compuesto del título en forma de un aceite (2,50 g, 60%).

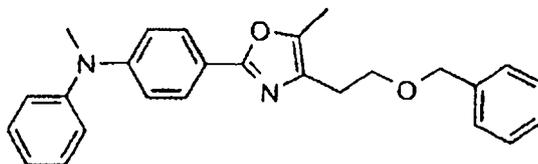
ES 2 275 887 T3

Etapa B

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

5

10



15

Una solución de 4-(2-benciloxi-etil)-2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol (200 mg, 0,538 mmol) en tolueno (5,0 ml) en un tubo cerrado herméticamente en un flujo gaseoso de nitrógeno se trató con Pd(OAc)₂ (50 mg), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (20 mg), *N*-metil-anilina (11,5 mg, 1,08 mmol) y *t*-butóxido sódico (104 mg, 1,08 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 105°C durante 14 h. La mezcla se enfrió y se purificó directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 30-50%/hexanos), produciendo el compuesto del título (195 mg, 91%). EM (IEN) m/z 399,3 (M+H)⁺.

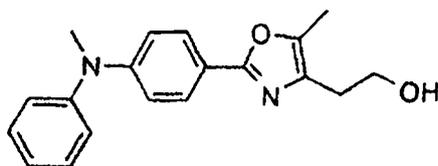
20

Etapa C

2-[5-Metil-2-[4-(metil-fenil-amino)-fenil]-oxazol-4-il]-etanol

25

30



35

Una solución de {4-[4-(2-benciloxi-etil)-5-metil-oxazol-2-il]-fenil}-metil-fenil-amina (195 mg, 0,490 mmol) en THF (2 ml) y EtOH (10 ml) se trató con una suspensión de Pd/C (200 mg) en EtOH (2 ml). La mezcla resultante se trató con hidrógeno en una columna de presión durante 14 h y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50%/hexanos), produciendo el compuesto del título (91 mg, 60%).

40

Etapa D

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

45

Una solución de 2-[5-metil-2-[4-(metil-fenil-amino)-fenil]-oxazol-4-il]-etanol (91 mg, 0,30 mmol) en CH₂Cl₂ (4,0 ml) se trató con cloruro de *para*-toluenosulfonilo (68 mg, 0,36 mmol), trietilamina (0,20 ml) y algunos cristales de DMAP. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 h y se inactivó con agua (0,2 ml). La mezcla se purificó directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 40%/hexanos), produciendo el compuesto del título (120 mg, 83%). EM (IEN) m/z 463,1 (M+H)⁺.

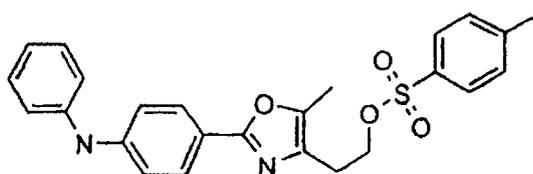
50

Los siguientes compuestos intermedios se preparan sustancialmente de manera similar a la descrita en la Preparación 5.

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

55

60



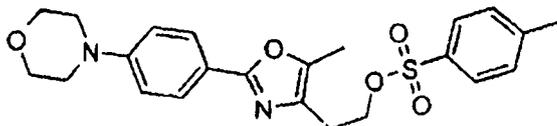
65

EM (IEN) m/z 449,1 (M+H)⁺.

ES 2 275 887 T3

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

5



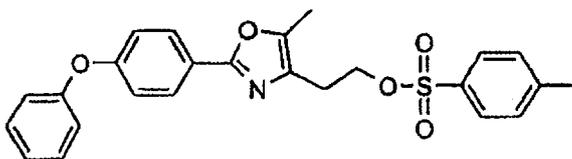
10

EM (IEN) m/z 443,1 (M+H)⁺.

Preparación 6

15 2-[5-Metil-2-(4-fenoxi-fenil)-oxazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

20

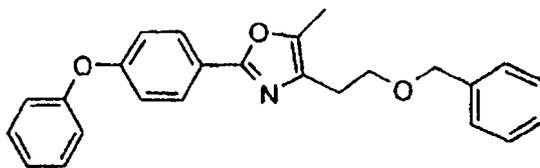


25

Etapa A

4-(2-Benciloxi-etil)-5-metil-2-(4-fenoxi-fenil)-oxazol

30



35

Una mezcla de 4-(2-benciloxi-etil)-2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol (0,025 mol, 9,2 g), fenol (0,03 mol, 2,8 g), K₃PO₄ (0,05 mol, 10,6 g), 2-(di-*tert*-butilfosfino)bifenilo (1,8 mmol, 0,54 g) y Pd(OAc)₂ (1,2 mmol, 0,28 g) en tolueno (350 ml) se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 100°C durante 18 h. Se añadieron más Pd(OAc)₂ (0,5 g) y ligando de fosfina (1,0 g) y la mezcla se calentó durante 5 h a 100°C. La reacción se concentró y se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (4/1 de hexanos/acetato de etilo), dando el compuesto del título (7,6 g).

40

Etapa B

45 2-[5-Metil-2-(4-fenoxi-fenil)-oxazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

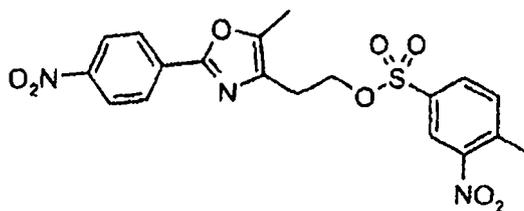
De acuerdo con la Preparación 5, Etapas C a D, se convirtió 4-(2-benciloxi-etil)-5-metil-2-(4-fenoxi-fenil)-oxazol en el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 7,67 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,37 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 7,15 (m, 3H), 7,12 (m, 4H), 4,39 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,81 (t, 2H, 6,4 Hz), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

50

Preparación 7

55 2-[5-Metil-2-(4-nitro-fenil)-oxazol-4-il]-etil éster del ácido 4-metil-3-nitro-bencenosulfónico

55



60

65

Una mezcla de nitrato potásico (3,0 g, 30 mmol, 2,7 equiv.) y ácido sulfúrico (10 ml, 18 g, 94 mmol, 17 equiv.) se enfrió a 0°C. Se añadió 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (4,00 g, 11,2 mmol, 1 equiv.) y el baño de hielo se retiró. La mezcla de reacción se calentó con una pistola de aire caliente hasta que se

ES 2 275 887 T3

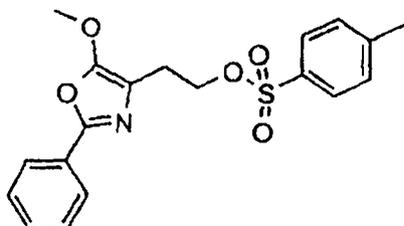
disolvió el tosilato. Después de 30 min, la solución se vertió en H₂O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró (75°C) hasta un aceite naranja (4,41 g). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 30-50%/hexanos), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (3,64 g, 73%). EM (IEN) m/z 447 (M+H)⁺.

5

Preparación 8

2-(5-Metoxi-2-fenil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

10



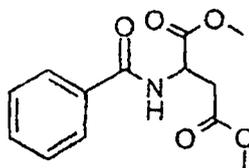
15

Etapa A

20

Éster dimetílico del ácido 2-benzoilamino-succínico

25



30

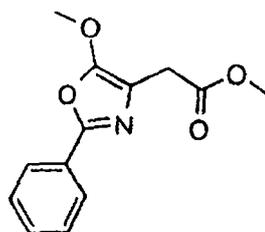
Una mezcla de cloruro de benzoilo (3,20 ml, 27,7 mmol), éster dimetílico del ácido *L*-aspártico (5,0 g, 25,2 mmol) y trietilamina (5-3 ml, 38 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con agua. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1/1 de hexanos/EtOAc), produciendo un sólido blanco (5,3 g, 79%). EM (IEN) m/z 266 (M+H)⁺.

35

Etapa B

Éster metílico del ácido 3-(5-metoxi-2-fenil-oxazol-4-il)-acético

40



45

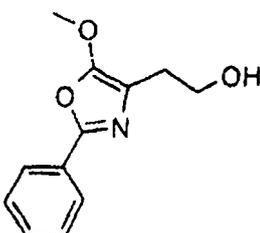
Una mezcla de éster dimetílico del ácido 2-benzoilamino-succínico (5,3 g, 20 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 ml) se trató con P₂O₅ (5,3 g, 30 mmol) y Celite (3,2 g) y se calentó a 85°C durante 2 h. El disolvente se decantó y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de 10/1 a 3/1 de hexanos/EtOAc), produciendo el compuesto del título (2,9 g, 59%). EM (IEN) m/z 247 (M+H)⁺.

50

Etapa C

3-(5-Metoxi-2-fenil-oxazol-4-il)-etanol

60



65

ES 2 275 887 T3

Una suspensión de LAH (0,56 g, 14,1 mmol) en THF (100 ml) a -78°C se trató gota a gota con una solución de éster metílico del ácido 3-(5-metoxi-2-fenil-oxazol-4-il)-acético (2,9 g, 11,7 mmol) en THF (100 ml). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se enfrió a -20°C y se inactivó con H_2O (0,8 ml), NaOH al 15% (0,8 ml) y H_2O (2,4 ml). La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró, dando el compuesto del título en forma de un aceite. EM (IEN) m/z 220,3 (M+H)⁺.

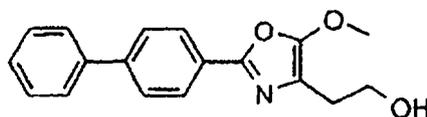
Etapas D

2-(5-Metoxi-2-fenil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

Una solución de 3-(5-metoxi-2-fenil-oxazol-4-il)-etanol (11,7 mmol máx.) en CH_2Cl_2 (100 ml) se trató con cloruro *para*-toluenosulfonilo (2,7 g, 14,0 mmol), DMAP (100 mg) y trietilamina (2,5 ml, 17,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de 10/1 a 1/1 de hexanos/EtOAc), produciendo el compuesto del título (2,0 g, 46% en dos etapas). EM (IEN) m/z 374 (M+H)⁺.

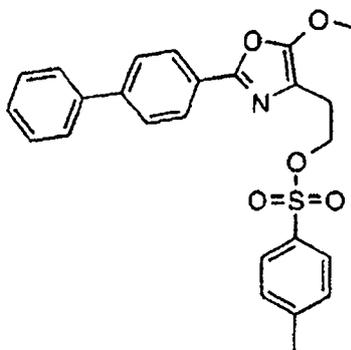
Los siguientes compuestos intermedios se preparan sustancialmente de manera similar a la descrita en la Preparación 8.

2-(2-Bifenil-4-il-5-metoxi-oxazol-4-il)-etanol



EM (IEN) m/z 296,0 (M+H)⁺.

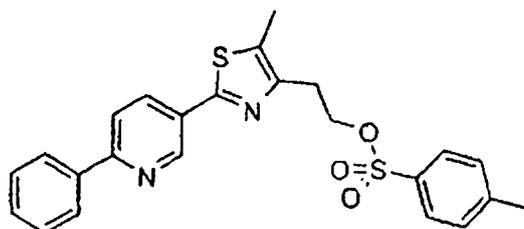
2-(2-Bifenil-4-il-5-metoxi-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



EM (IEN) m/z 450,1 (M+H)⁺.

Preparación 9

2-[5-Metil-2-(6-fenil-piridin-3-il)tiazol-4-il]etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

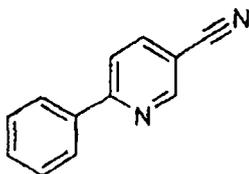


ES 2 275 887 T3

Etapa A

2-Fenil-5-cianopiridina

5



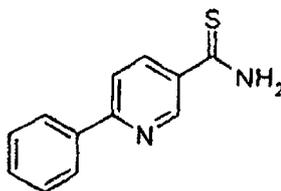
10

Se calentaron 5-ciano-2-cloropiridina (5,0 g, 36,1 mmol), ácido fenilbórico (6,6 g, 54 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfino)paladio (0) (0,5 g) y Na_2CO_3 acuoso (7,6 g) en tolueno (100 ml) a 90°C durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O . La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (2/1 de hexanos/EtOAc), produciendo el compuesto del título (6,1 g, 94%). EM (IEN) m/z 181 (M+H)⁺.

15

Etapa B

20



25

Una mezcla de 2-fenil-5-cianopiridina (6,0 g, 33 mmol) y tioacetamida (4,0 g, 53 mmol) en HCl 4 N en 1,4-dioxano (50 ml) se calentó a 98°C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en NaHCO_3 acuoso saturado. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó al vacío (60°C), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (7,0 g, 99%).

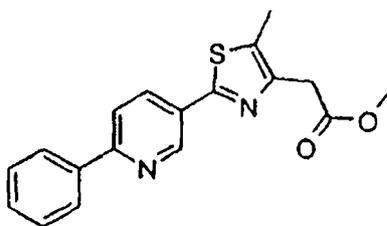
30

Etapa C

35

Éster metílico del ácido [5-metil-2-(6-fenil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-acético

40



45

Una mezcla de 6-fenil-tionicotinamida (7,0 g) y éster metílico del ácido 4-bromo-3-oxo-pentanoico (9,15 g, 35 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (2/1 de hexanos/EtOAc), produciendo el compuesto del título (6,0 g, 56%). EM (IEN) m/z 325 (M+H)⁺.

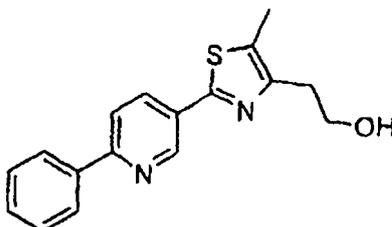
50

Etapa D

55

[5-Metil-2-(6-fenil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-etanol

60



65

ES 2 275 887 T3

Una solución de éster metílico del ácido [5-metil-2-(6-fenil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-acético (6,0 g, 18,5 mmol) en THF (500 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de LAH (0,90 g, 22,2 mmol) en THF (300 ml) a -78°C . Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se enfrió a -20°C y se inactivó secuencialmente con H_2O (1,1 ml), NaOH al 15% (1,1 ml) y H_2O (3,3 ml). La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró, dando el compuesto del título en forma de un aceite que se usó directamente en la siguiente etapa.

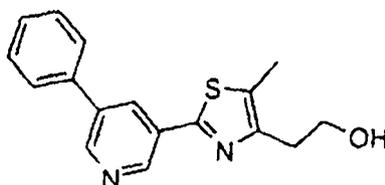
Etapa E

2-[5-Metil-2-(6-fenil-piridin-3-il)tiazol-4-il]etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

Una mezcla de [5-metil-2-(6-fenil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-etanol (18,5 mmol máx.), cloruro de *para*-toluenosulfonilo (3,89 g, 20,5 mmol), DMAP (500 mg) y trietilamina (4,0 ml, 28,0 mmol) en CH_2Cl_2 (300 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc, de 10/1 a 1/1), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido (2,0 g, 46% en dos etapas). EM (IEN) m/z 451 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

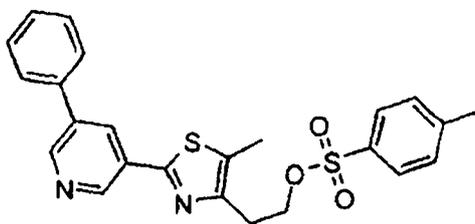
Los siguientes compuestos intermedios se preparan sustancialmente de manera similar a la descrita en la Preparación 9.

2-[5-Metil-2-(5-fenil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-etanol



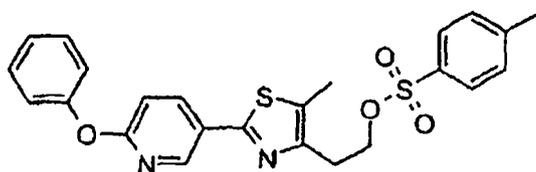
EM (IEN) m/z 297 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

2-[5-Metil-2-(5-fenil-piridin-3-il)tiazol-4-il]etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



EM (IEN) m/z 451 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

2-[5-Metil-2-(6-fenoxi-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



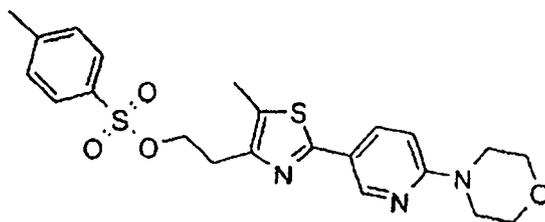
^1H RMN 400 MHz (CDCl_3) δ 8,52 (2, 1H), 8,03 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz), 7,63 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 7,42 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 7,2 (m, 5H), 6,91 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 4,37 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 3,02 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 2,39 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

ES 2 275 887 T3

2-(5-Metil-2-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-tiazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

5

10



15

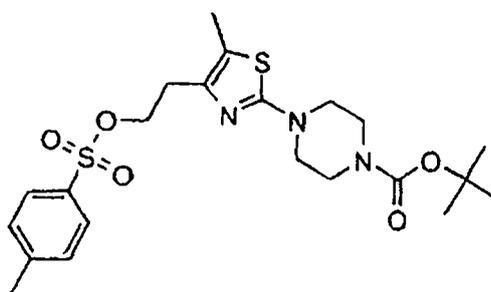
^1H RMN 400 MHz (CDCl_3) δ 8,51 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,63 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz), 7,19 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz), 6,61 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 4,37 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 3,82 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,58 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 2,99 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 2,35 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-metil-4-[2-(tolueno-4-sulfoniloxi)-etil]-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico

20

25

30



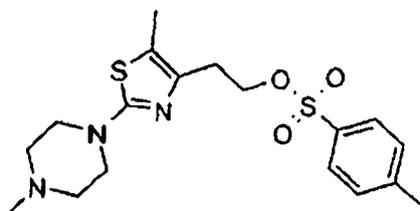
EM (IEN) m/z 482 (M+H)⁺.

35

2-[5-Metil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

40

45



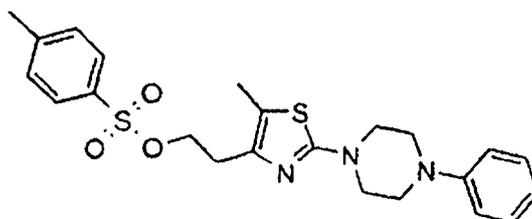
EM (IEN) m/z 396,1 (M+H)⁺.

50

2-[5-Metil-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-tiazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

55

60



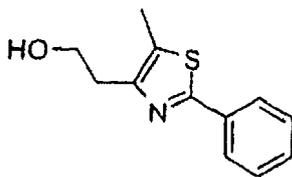
EM (IEN) m/z 458,1 (M+H)⁺

65

ES 2 275 887 T3

2-(5-Metil-2-fenil-tiazol-4-il)-etanol

5

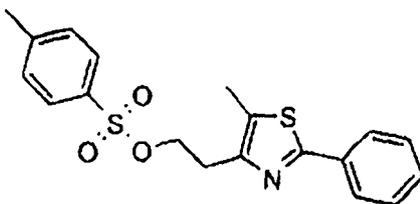


10

EM (IEN) m/z 220 (M+H)⁺.

2-(5-Metil-2-fenil-tiazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

15

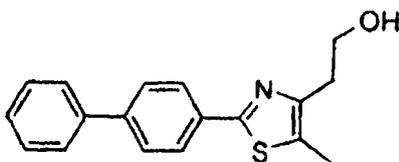


20

EM (IEN) m/z 374 (M+H)⁺.

2-(2-Bifenil-4-il-5-metil-tiazol-4-il)-etanol

30

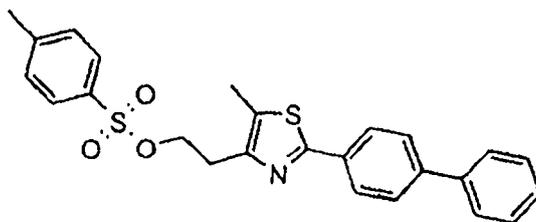


35

EM (IEN) m/z 296 (M+H)⁺.

2-(2-Bifenil-4-il-5-metil-tiazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

40

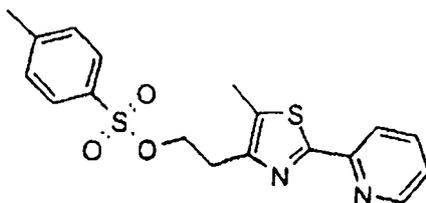


45

EM (IEN) m/z 450 (M+H)⁺.

2-(5-Metil-2-piridin-2-iltiazol-4-il) etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

55



60

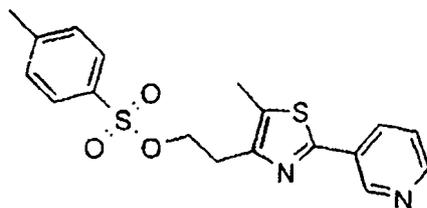
EM (IEN) m/z 375,1 (M+H)⁺.

65

ES 2 275 887 T3

2-(5-Metil-2-piridin-3-iltiazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

5



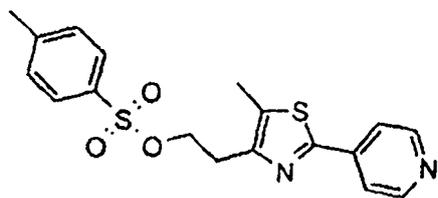
10

EM (IEN) m/z 375,1 (M+H)⁺.

15

2-(5-Metil-2-piridin-4-iltiazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

20



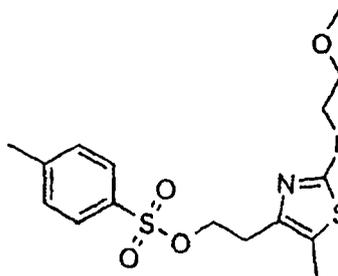
25

EM (IEN) m/z 375 (M+H)⁺. EM (IEN) m/z 383,1 (M+H)⁺.

30

2-[2-(2-Metoxietilamino)-5-metiltiazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

35



40

EM (IEN) m/z 371 (M+H)⁺.

45

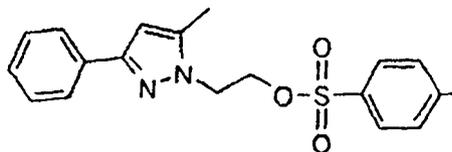
Pirazoles

Preparación 10

50

2-(5-Metil-3-fenil-pirazol-1-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

55

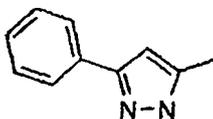


60

Etapa A

5-Metil-3-fenil-1H-pirazol

65

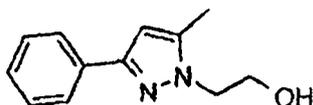


ES 2 275 887 T3

A una solución de benzoilcetona (25,00 g, 154,1 mmol, 1 equiv.) en etanol (250 ml) se le añadió hidrazina hidrato (9,0 ml, 99 mmol, al 35% en peso en H₂O; 0,64 equiv.). Después de agitar durante 14 h, se añadió más hidrazina hidrato (8,0 ml, 88 mmol, 0,57 equiv.). Después de 2 h, la solución de reacción se concentró (95°C), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (24,31 g, 99,7%). EMAR Calculado para C₁₀H₁₁N₂: m/z 159,0922. Encontrado: 159,0917.

Etapa B

2-(5-Metil-3-fenil-pirazol-1-il)-etanol



Se añadió hidruro sódico (2,5 g, 1,5 g NaH, 62 mmol, 1,1 equiv.) durante un periodo de 3 min a una solución de 5-metil-3-fenil-1H-pirazol (9,00 g, 56,9 mmol, 1 equiv.) en DMF (90 ml) enfriada a 0°C en un baño de hielo. Después de agitar durante 15 min, se añadió carbonato de etileno (7,6 ml, 10 g, 110 mmol, 2,0 equiv.). El baño se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 15 h. La mezcla se trató con K₂CO₃ ac. 4 M (90 ml), se calentó a reflujo durante 5 h y se diluyó con H₂O (200 ml). Después de dejar enfriar la mezcla caliente durante 15 min, se añadieron más H₂O (100 ml) y después hexanos (100 ml). La mezcla se agitó vigorosamente y después se dejó que se separara. Se formaron cristales que permanecieron en la fase orgánica superior. La fase acuosa se separó y los cristales se recogieron por filtración al vacío y se lavaron con hexanos (2 x 50 ml). Los cristales se disolvieron en Et₂O/EtOAc (1:1; 200 ml) y la solución se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró (75°C), dando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanquecino (6,86 g, 59,6%). EMAR Calculado para C₁₂H₁₅N₂O: m/z 203,1184. Encontrado: 203,1168.

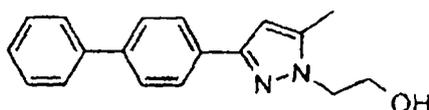
Etapa C

2-(5-Metil-3-fenil-pirazol-1-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

De acuerdo con la Preparación 9, Etapa E, se convirtió 2-(5-metil-3-fenil-pirazol-1-il)-etanol en el compuesto del título. EM (IEN) m/z 357 (M+H)⁺.

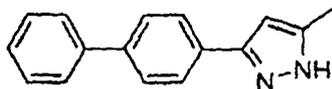
Preparación 11

2-(3-Bifenil-4-il-5-metil-pirazol-1-il)-etanol



Etapa A

5-Bifenil-4-il-3-metil-1H-pirazol



A una mezcla agitada de NaH (1,98 g, 0,049 mol, dispersión al 60% en aceite) en THF seco (30 ml) se le añadió gota a gota una suspensión de dietoxifosforilacetona tosil hidrazona (8,97 g, 0,024 mol; N Almirante *Syn. Lett.* 1999, 302.) en una mezcla de THF (35 ml) y DMF (5,0 ml) durante 15 min. La suspensión amarilla se agitó a 0-5°C durante 30 min y se trató con 4-bifenilcarboxaldehído (3,10 g, 0,0169 mol) en THF seco (30 ml) a 0-5°C durante 15 min. La solución naranja se calentó, se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 h y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en NaH₂PO₄ ac. al 5% (350 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron, dando un semi-sólido amarillo. Este material se trituró con EtOAc caliente (20 ml) y se filtró. El sólido se lavó con EtOAc (2 x 10 ml) y se secó a alto vacío, dando el compuesto del título (2,61 g, 47%): EMAR Calculado para C₁₆H₁₅N₂: m/z 235,1235. Encontrado: 235,1230.

ES 2 275 887 T3

Etapa B

2-(3-Bifenil-4-il-5-metil-pirazol-1-il)-etanol

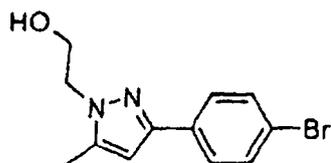
5 El compuesto del título se preparó a partir de 5-bifenil-4-il-3-metil-1H-pirazol de acuerdo con la Preparación 10, Etapa B. EMAR Calculado para $C_{18}H_{19}N_2O$: m/z 279,1497. Encontrado: 279,1496.

Los siguientes compuestos intermedios se preparan sustancialmente de manera similar a la descrita en las Prepara-

10

2-[3-(4-Bromo-fenil)-5-metil-pirazol-1-il]-etanol

15



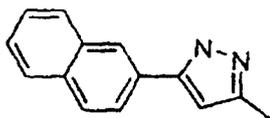
20

EMAR Calculado para $C_{12}H_{14}BrN_2O$: m/z 281,0289. Encontrado: 281,0288.

25

3-Metil-5-naftalen-2-il-1H-pirazol

30

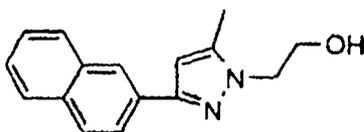


EMAR Calculado para $C_{14}H_{12}N_2$: m/z 208,1001. Encontrado: 208,0981.

35

2-(5-Metil-3-naftalen-2-il-pirazol-1-il)-etanol

40

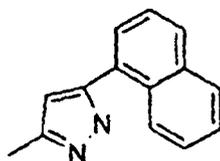


45

EMAR Calculado para $C_{16}H_{17}N_2O$: m/z 253,1341. Encontrado: 253,1339.

3-Metil-5-naftalen-1-il-1H-pirazol

50



55

Anál. calculado para $C_{14}H_{12}N_2$; C, 80,74; H, 5,81; N, 13,45. Encontrado: C, 80,93; H, 5,70; N, 13,42; p.f. 115-117°C.

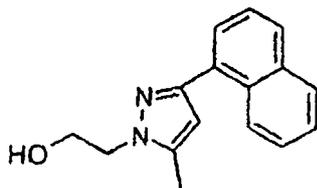
60

65

ES 2 275 887 T3

2-(5-Metil-3-naftalen-1-il-pirazol-1-il)-etanol

5



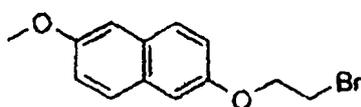
10

Preparaciones de bromuro de ariléter

15 Preparación 12

2-(2-Bromo-etoxi)-6-metoxinaftaleno

20



25

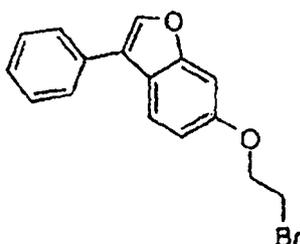
30 A una solución de 6-metoxinaftalen-2-ol (1,07 g, 6,14 mmol) en DMF (4 ml) se le añadieron carbonato de cesio (3,11 g, 9,55 mmol) y dibromoetano (2,5 ml, 29 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 55°C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera (2 x 30 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto bruto se purificó usando cromatografía radial (de 2:98 a 25:75 de EtOAc:Hex), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,52 g, 30%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,61 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,30 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7,01-7,08 (m, 4H), 7,56 (dd, *J* = 12,0, 9,0 Hz, 2H).

35 Los siguientes compuestos intermedios se preparan sustancialmente de manera similar a la descrita en la Preparación 12.

35

6-(2-Bromoetoxi)-3-fenilbenzofurano

40

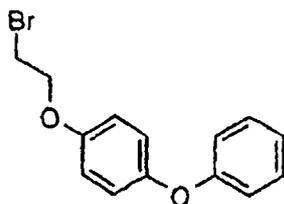


45

50 El compuesto anterior se prepara a partir de 3-fenilbenzofuran-6-ol (véase *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 942 (1962)). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,60 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,28 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 6,88 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 9,8 Hz, 2H).

4-(2-Bromoetoxi)-1-fenoxibenceno

55



60

65 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,55 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,19 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 6,80-6,90 (m, 6H), 6,96 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,17-7,24 (m, 2H).

ES 2 275 887 T3

4-(3-Bromoetoxi)bifenilo: EM (IEN) m/z 295 (M+NH₃)⁺.

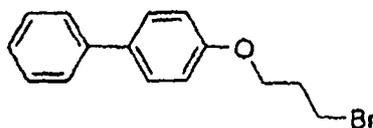
3-(2-Bromoetoxi)bifenilo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,58 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,27 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,81 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,34-7,37 (m, 2H), 7,43-7,50 (m, 2H).

6-(4-Bromopropoxi)-3-fenilbenzofurano: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,26-2,33 (m, 2H), 3,57 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 6,89 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,57-7,65 (m, 2H).

2-(4-Bromopropoxi)-6-metoxinaftaleno: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,29 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,81 (4,11 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 7,01-7,14 (m, 4H), 7,52-7,57 (m, 2H).

3-(4-Bromopropoxi)bifenil: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,27 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 6,81 (dd, J = 2,9, 1,0 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22-7,24 (m, 2H), 7,26-7,37 (m, 2H), 7,43-7,52 (m, 3H).

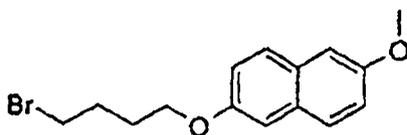
4-(3-Bromopropoxi)-bifenilo



¹H RMN (200,15 MHz, CDCl₃): δ 7,57-7,29 (m, 7H), 6,98 (dd, 2H, J = 6,72, 1,88), 4,15 (t, 2H, J = 5,92), 3,62 (t, 2H, J = 6,44), 2,34 (m, 2H, J = 5,92).

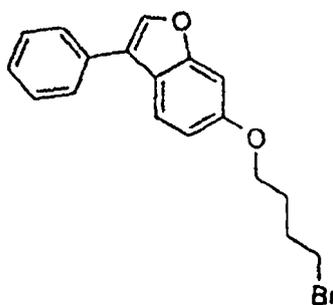
4-(3-Bromopropoxi)-1-fenoxibenceno: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,3 (2H, m), 7,1 (2H, m), 7,0 (2H, m), 6,9 (2H, m), 4,1 (2H, m); 3,6 (2H, m), 2,3 (2H, m).

2-(4-Bromobutoxi)-6-metoxinaftaleno



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,88-1,97 (m, 2H), 1,99-2,10 (m, 2H), 3,41-3,48 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,00 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 7,00-7,05 (m, 3H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,54 (t, J = 8,1 Hz, 2H).

6-(4-Bromobutoxi)-3-fenilbenzofurano

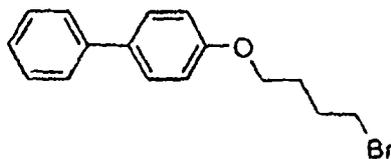


¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,90-1,98 (m, 2H), 2,01-2,04 (m, 2H), 3,41-3,44 (m, 2H), 3,94-3,99 (m, 2H), 6,83-6,91 (m, 1H), 6,96-6,97 (m, 1H), 7,27-7,29 (m, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,53-7,62 (m, 4H).

ES 2 275 887 T3

4-(4-Bromobutoxi)bifenilo

5

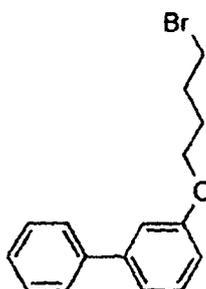


10

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2,03 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,42 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,96 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,17-7,23 (m, 3H), 7,32 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,42-7,47 (m, 4H).

15 3-(4-Bromobutoxi)bifenilo

20



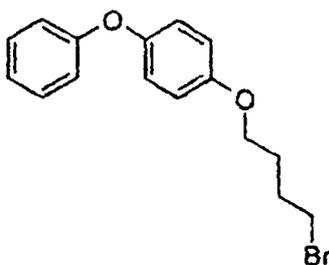
25

30

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,86-1,95 (m, 2H), 1,96-2,05 (m, 2H), 2,42 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,98 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 6,79 (dd, $J = 7,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,03-7,11 (m, 1H), 7,26 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,35 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,42-7,51 (m, 2H).

35 4-(4-Bromobutoxi)-1-fenoxibenceno

40



45

50

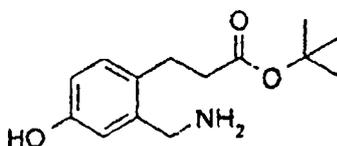
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,83-2,03 (m, 2H), 1,96-2,03 (m, 2H), 3,41 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,90 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 6,76-6,78 (m, 2H), 6,79-6,90 (m, 4H), 6,94-6,97 (m, 1H), 7,19-7,23 (m, 2H).

Preparaciones Principales

55 Preparación 13

Éster *terc*-butílico del ácido 3-(2-aminometil-4-hidroxi-fenil)-propiónico

60



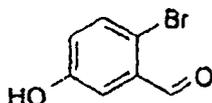
65

ES 2 275 887 T3

Etapa A

2-Bromo-5-hidroxibenzaldehído

5



10

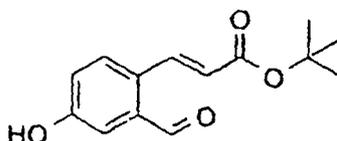
A una suspensión de 3-hidroxibenzaldehído (1 kg, 8,2 mol) en CH₂Cl₂ (10 l) se le añadió una solución de bromo (1,3 kg, 8,2 mol) en CH₂Cl₂ (620 ml) durante 1 h. Después de agitar durante aproximadamente 22 h, los sólidos se aislaron por filtración, se lavaron con CH₂Cl₂ (4 l) y se secaron al vacío, produciendo 2-bromo-5-hidroxibenzaldehído en forma de un sólido castaño (1,05 kg, 63%).

15

Etapa B

Éster *tert*-butílico del ácido 3-(2-formil-4-hidroxi-fenil)-acrílico

20



25

A una solución de 2-bromo-5-hidroxibenzaldehído (200 g, 1,0 mol) en propionitrilo (6 l) en una atmósfera de N₂ se le añadieron tri-*o*-tolil fosfina (75,4 g, 0,25 mol) y diisopropiletilamina (350 ml, 260 g, 2,0 mol). La solución se desgasificó y se purgó tres veces con N₂. A esta solución se le añadieron acrilato de *tert*-butilo (440 ml, 385 g, 3,0 mol) y trómero de acetato de paladio (27,8 g, 0,12 mol). La mezcla se desgasificó tres veces y se calentó a 80°C durante 30 min. Después de 30 min, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Los sólidos se lavaron con acetonitrilo. El filtrado se transfirió a un embudo de decantación con acetonitrilo (cantidad total 4 l) y se extrajo con hexanos (4 x 5 l). La fase de propionilo/acetonitrilo se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en tolueno (4 l) y se lavó sucesivamente con HCl 1 N (1 l), agua (1 l) y salmuera (1 l). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, produciendo el producto bruto en forma de un sólido pardo húmedo (293 g). El producto bruto se disolvió en CH₂Cl₂ (600 ml) con agitación. A esta solución se le añadieron hexanos (1,8 l) durante ~2 h y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se agitó durante 1 h. El producto se aisló por filtración, se lavó con hexanos y se secó al vacío, produciendo el producto en forma de un sólido castaño (199,5 g, 80,6%).

30

35

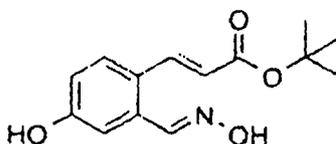
40

Etapa C

45

Éster *tert*-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(hidroxiimino-metil)-fenil]-acrílico

50



55

Una suspensión de clorhidrato de hidroxilamina (8,33 g, 0,12 mol), piridina (9,49 g, 0,12 mol) y etanol (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió éster *tert*-butílico del ácido 3-(2-formil-4-hidroxi-fenil)-acrílico (14,90 g, 0,06 mol) seguido de un aclarado con etanol (49 ml). La solución parda resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró. El residuo se suspendió en agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (2 x 100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron a través de un lecho de gel de sílice para retirar las impurezas polares traza. El filtrado se concentró, dando el producto bruto (16,04 g). Una muestra de 13,56 g del material bruto se cristalizó en heptano (70 ml) y acetato de etilo (80 ml), dando el compuesto del título (7,41 g, 55%), p.f. 146-149°C. ¹H RMN (CD₃OD): δ 1,53 (s, 9H), 4,83 (s, 2H), 6,15-6,23 (d, 1H), 6,82-6,87 (dd, 1H), 7,10-7,12 (d, 1H), 7,52-7,55 (d, 1H), 7,98-8,03 (d, 1H), 8,37 (s, 1H). EM (EN⁺) m/z 286,1 ([M+Na]⁺). EM (EN⁻) m/z 262,2 ([M-H]⁻). Anál. calculado para C₁₄H₁₇NO₄: C: 63,8658; H: 6,5081; N: 5,3198. Encontrado: C: 63,71; H: 6,38; N: 5,51.

60

65

ES 2 275 887 T3

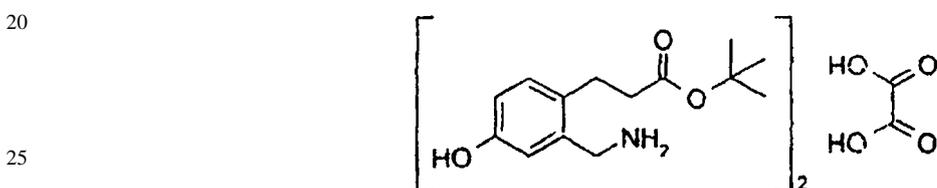
Etapa D

Éster *terc*-butílico del ácido 3-(2-aminometil-4-hidroxi-fenil)-propiónico

5 Una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(hidroxiimino-metil)-fenil]-acrílico (0,50 g, 1,9 mmol) en etanol (50 ml) se trató con paladio al 10% sobre carbono (0,25 g). La suspensión resultante se trató con hidrógeno usando un aparato agitador Parr a temperatura ambiente y a 344,74 kPa (50 psi) durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se aclaró con etanol (20 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución al 10% de K₂CO₃ (2 x 25 ml) y NaOH 1 N (2 x 25 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se
10 filtró y se concentró. El residuo se cristalizó en acetato de isopropilo dando el compuesto del título (0,14 g, 40%), p.f. 154-157°C. ¹H RMN (CD₃OD): δ 1,37 (s, 9H), 2,44-2,50 (t, 2H), 2,80-2,85 (t, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,83 (s, 3H), 6,57-6,63 (dd, 1H), 6,75-6,77 (d, 1H), 6,95-7,00 (d, 1H). EM (EN+) m/z 252,1 ([M+H]⁺). EM (ES⁻) m/z 250,2 ([M-H]⁻). Anál. calculado para C₁₄H₂₁NO₃: C: 66,9069; H: 8,4222; N: 5,5731, Encontrado: C: 66,57; H: 8,29; N: 5,60.

15 Preparación 14

Etandioato del éster *terc*-butílico del ácido 3-(2-aminometil-4-hidroxi-fenil)-propiónico (2:1)



30 Como alternativa a la cristalización del éster *terc*-butílico del ácido 3-(2-aminometil-4-hidroxi-fenil)-propiónico a partir de acetato de isopropilo. El compuesto 3-[2-(aminometil)-4-hidroxifenil]propanoato de *terc*-butilo bruto (0,50 g, 0,002 mol) se disolvió en acetato de etilo a la temperatura de reflujo (10 ml). Se añadió una solución de ácido oxálico (0,18 g, 0,002 mol) disuelto en acetato de etilo (5 ml) y produjo un precipitado inmediatamente. La suspensión resultante se enfrió a 0°C y se filtró. El producto aislado se suspendió en etanol (5 ml), se enfrió a 0°C y se filtró dando
35 etandioato del éster *terc*-butílico del ácido 3-(2-aminometil-4-hidroxi-fenil)-propiónico (2:1) (0,41 g, 69%). p.f. 188-190°C. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,36 (s, 18H), 2,39-2,45 (t, 4H), 2,47-2,52 (m, 4H), 2,70-2,76 (t, 4H), 3,83 (s, 4H), 6,61-6,65 (dd, 2H), 6,77-6,82 (d, 2H), 6,97-7,01 (d, 2H). EM (EN+) m/z 252,1 ([M+H]⁺). MS (EN⁻) m/z 250,2 ([M-H]⁻). Anál. calculado para C₃₀H₄₄N₂O₁₀: C: 60,80; H: 7,48; N: 4,73. Encontrado: C: 60,79; H: 7,51; N: 4,81.

40 Preparación 15

Éster metílico del ácido 3-[2-(*terc*-butoxicarbonilamino-metil)-4-hidroxi-fenil]-propiónico



55 Una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-(2-aminometil-4-hidroxi-fenil)-propiónico (1,00 g, 3,98 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se trató con agua (12 gotas) y después con TFA (10 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 h y se concentró. El residuo se diluyó con 2,2-dimetoxipropano (40 ml), HCl conc. (4 ml) y después MeOH (10 ml). La solución se agitó durante 18 h y se concentró hasta ácido 3-(2-aminometil-4-hidroxi-fenil)-propiónico: sal
60 HCl en forma de un sólido castaño. MS (EN⁻) m/z 208 [M-1].

El sólido se diluyó con THF (20 ml) y una solución ac. saturada de NaHCO₃ (12 ml) y se trató con dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,09 g, 5,00 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h y se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc (75 ml) y HCl 1 N (30 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró, dando el compuesto del título (1,16 g,
65 94%). MS (EN⁻) m/z 308 [M-1].

ES 2 275 887 T3

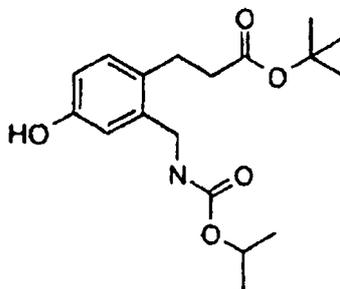
Preparación 16

Éster *tert*-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico

5

10

15



20

25

Una suspensión de éster *tert*-butílico del ácido 3-(2-aminometil-4-hidroxi-fenil)-propiónico (75,4 g, 0,3 mol) en CH_2Cl_2 (900 ml) a 1°C se trató con trietilamina (60,7 g, 0,6 mol). Se añadió cloroformiato de isopropilo (300 ml, 0,3 mol, 1 M en tolueno) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 12°C . La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de 16 h, se añadió más cloroformiato de isopropilo (15 ml, 0,015 mol, 1,0 M en tolueno) y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con HCl 1 N (2 x 200 ml) y con una solución saturada de NaHCO_3 (2 x 200 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por filtración a través de gel de sílice Merck 62 (750 gramos, de 100/0 a 96/4 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), dando el compuesto del título (95,48 g, 94,3%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,20-1,24 (d, 6H), 1,40 (s, 9H), 2,46-2,52 (t, 2H), 2,81-2,86 (t, 2H), 4,29-4,32 (d, 2H), 4,86-4,97 (m, 1H), 5,19-5,28 (m, 1H), 6,67-6,72 (dd, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,97-7,00 (d, 1H). EM (EN^-) m/z 336,1 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$.

30

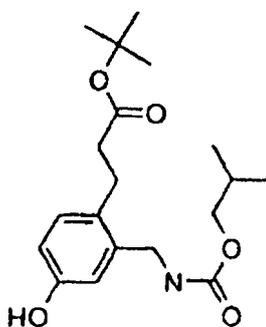
Los siguientes compuestos intermedios se preparan sustancialmente de manera similar a la descrita en la Preparación 16.

Éster *tert*-butílico del ácido 3-*H*-hidroxi-2-(isobutoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico

35

40

45



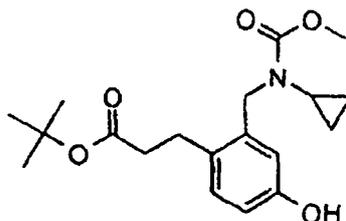
50

EM (EN^-) m/z 350 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$.

Éster *tert*-butílico del ácido 3-[2-(ciclopropilmetoxicarbonilamino-metil)-4-hidroxi-fenil]propiónico

55

60



65

EMAR Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_5$: m/z 348,1811. Encontrado: 348,1817.

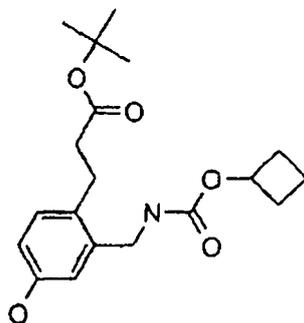
ES 2 275 887 T3

Éster *tert*-butílico del ácido 3-[2-(ciclobutoxicarbonilamino-metil)-4-hidroxi-fenil]-propiónico

5

10

15



EMAR Calculado para $C_{19}H_{26}NO_5$: m/z 348,1811. Encontrado: 348,1817.

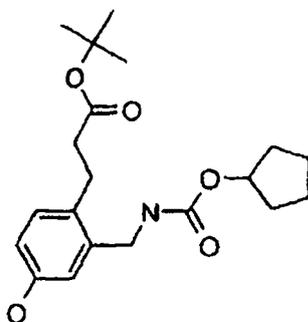
20

Éster *tert*-butílico del ácido 3-[2-(ciclopentiloxicarbonilamino-metil)-4-hidroxi-fenil]-propiónico

25

30

35



EM (EN^-) m/z 362 [$M-H$] $^-$.

40

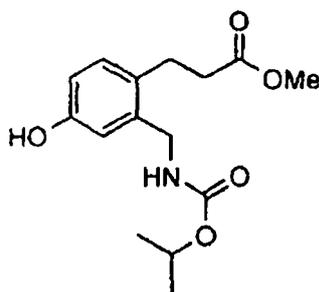
Preparación 17

Éster metílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico

45

50

55



60

Una solución de éster *tert*-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (3,0 mmol, 1,0 g) en CH_2Cl_2 (10 ml) se trató con CF_3CO_2H al 90%/ H_2O (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 h y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (20 ml), se trató con H_2SO_4 conc. (1 ml) y se calentó a reflujo durante 14 h. La mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en agua/acetato de etilo y se neutralizó con K_2CO_3 . La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró, dando el compuesto del título (0,76 g, 86%). EMAR Calculado para $C_{15}H_{22}NO_5$: m/z 296,1498. Encontrado: 296,1504.

65

ES 2 275 887 T3

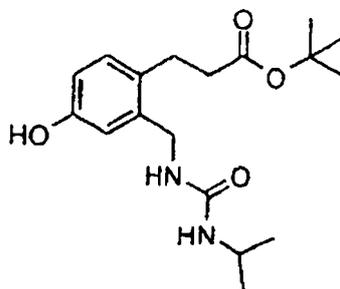
Preparación 18

Éster *tert*-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(3-isopropil-ureidometil)-fenil]-propiónico

5

10

15



20 Una suspensión de éster *tert*-butílico del ácido 3-(2-aminometil-4-hidroxi-fenil)-propiónico (2,24 g, 8,91 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se trató con isocianato de isopropilo (1,1 ml, 11 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con agua, el CH₂Cl₂ se retiró a presión reducida y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,6 g, 87%). EM (EN+) m/z 337 [M+H]⁺.

Preparación 19

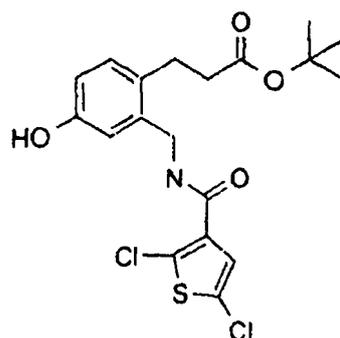
25

Éster *tert*-butílico del ácido 3-{2-[(2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-amino]-metil}-4-hidroxi-fenil}-propiónico

30

35

40



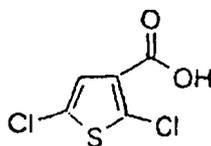
45

Etapa A

Ácido 2,5-dicloro-tiofeno-3-carboxílico

50

55



60 Una mezcla del compuesto 1-(2,5-dicloro-tiofen-3-il)-etanona (10 g, 51,26 mmol) y NaOCl al 9,5% (150 ml, 230 mmol, 4,5 equiv., lejía blanqueante comercial) se trató con NaOH 5 N (1 ml, 5 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla se agitó vigorosamente y se calentó a 55°C. La temperatura interna se controló de cerca y el calor se retiró para controlar la exotermia. Después de 6 h a 61°C, el material de partida se consumió por completo. La mezcla se enfrió a 0°C y se inactivó cuidadosamente con una solución acuosa al 20% de NaHSO₃ (20 ml). Se añadió HCl 6 M (12 ml) a 0°C para ajustar el pH a 1,5. La mezcla se extrajo con EtOAc (300 ml y 3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron, dando un sólido blanco (8,8 g).

65

ES 2 275 887 T3

Etapa B

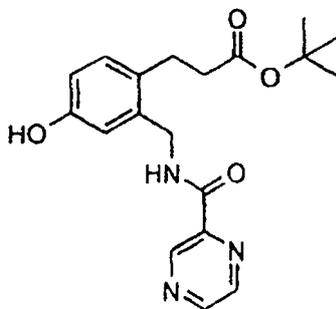
Éster *terc*-butílico del ácido 3-(2-[[2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil]-amino]-metil)-4-hidroxi-fenil)-propiónico

5 Una solución del ácido 2,5-dicloro-tiofeno-3-carboxílico (12,9 g, 65,5 mmol) y 4-metilmorfolina (7,17 ml, 65,2 mmol) en THF seco (400 ml) se enfrió a -15°C. Se añadió cloroformiato de isobutilo (8,46 ml, 65,2 mmol). La mezcla se agitó 3 min y se añadió trietilamina (9,1 ml, 65 mmol). Se añadió una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-(2-aminometil-4-hidroxi-fenil)-propiónico (16,4 g, 65,3 mmol) en DMF (130 ml) pre-enfriado a -15°C mediante una cánula durante 15 min. Después de agitar durante 1 h, la TLC indicó que se había completado la reacción. La
 10 mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con THF (100 ml). El filtrado se diluyó con Et₂O (500 ml) y se lavó con agua (250 ml) y después salmuera (150 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El aceite pardo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (2/1 de hexanos/EtOAc) y la recristalización (tolueno) produjo el compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanco (22,3 g, 79,6%). EM (EN+) m/z 430,1 [M+H]⁺.

Preparación 20

Éster *terc*-butílico del ácido 3-(4-hidroxi-2-[[pirazina-2-carbonil]-amino]-metil)-fenil)-propiónico

20



25

30

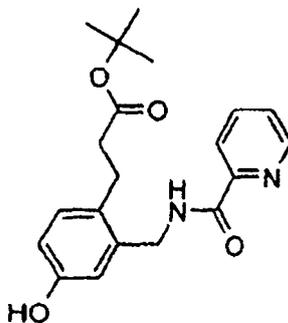
35 A una solución de ácido pirazina-2-carboxílico (0,570 g, 4,60 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se le añadieron EDC (0,960 g, 5,01 mmol) y HOSt (0,620 g, 4,60 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 min y se añadió éster *terc*-butílico del ácido 3-(2-aminometil-4-hidroxi-fenil)-propiónico (1,05 g, 4,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, se trató con agua (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos, de 1:1 a 1:0), obteniendo el compuesto del título (1,05 g, 70%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,40 (s, 9H), 2,52 (t, 2 H, J = 7,6 Hz), 2,91 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 4,66 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 6,73 (dd, 1H, J = 2,9, 7,8 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,17 (s a, 1H), 8,49 (dd, 1H, J = 1,5, 2,4 Hz), 8,73 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 9,41 (d, 1H, J = 1,5 Hz). EM (EN) m/z 356,1 [(M-H)⁻].

40

45 Los siguientes compuestos intermedios se preparan sustancialmente de manera similar a la descrita en la Preparación 20.

Éster *terc*-butílico del ácido 3-(4-hidroxi-2-[[piridin-2-carbonil]-amino]-metil)-fenil)-propiónico

50



55

60

65 ¹H RMN (CDCl₃): 1,40 (s, 9H), 2,5 1 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,64 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,38 (s a, 1H), 8,50 (d, J = 3,5 Hz, 1H); EM (EN) m/z 348 (M+H).

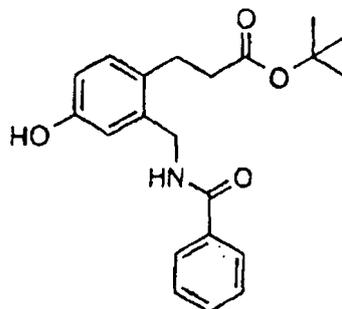
Preparación 21

Éster tert-butílico del ácido 3-[2-(benzoilamino-metil)-4-hidroxi-fenil]propiónico

5

10

15



20

25

Una suspensión de éster *tert*-butílico del ácido 3-(2-aminometil-4-hidroxi-fenil)-propiónico (0,36 g, 1,43 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se enfrió en un baño de hielo-agua y se trató con trietilamina (0,40 ml, 0,28 mmol) y después gota a gota con cloruro de benzoilo (0,18 ml, 1,55 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 min y el baño de refrigeración se retiró. Después de 30 min, la solución se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y HCl 1 N (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró hasta un sólido. La mezcla bruta se purificó por cromatografía radial (de 3:1 a 2:1 de hexanos:EtOAc), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (325 mg, 64%): $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (s, 9H), 2,54 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,81 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,55 (d, $J = 2$ H), 6,68 (dd, $J = 8,3, 2,4$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,49 (s a, 1H), 7,16-7,79 (m, 2H); EM (EN) m/z 356,2 (M+H).

30

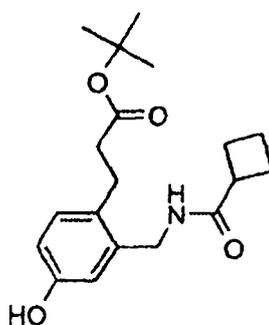
El siguiendo compuesto intermedio se prepara sustancialmente de una manera similar como se ha descrito en la Preparación 21.

Éster tert-butílico del ácido 3-[2-[(ciclobutancarboxil-amino)-metil]-4-hidroxi-fenil]-propiónico

35

40

45



50

EM (IEN) m/z 334,2 (M+H)⁺.

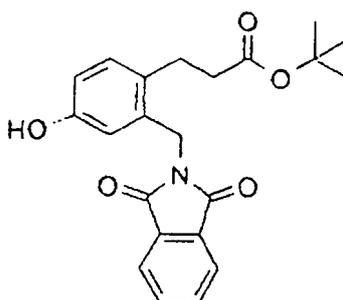
Preparación 22

Éster tert-butílico del ácido 3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-4-hidroxi-fenil]-propiónico

55

60

65

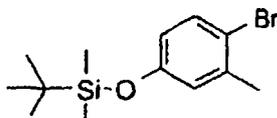


ES 2 275 887 T3

Etapa A

(4-Bromo-3-metil-fenoxi)-*terc*-butil-dimetil-silano

5

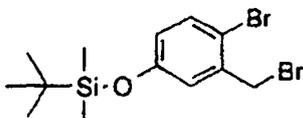


10 Se cargó un matraz de 12 l con 4-bromo-3-metil fenol (428 g, 2,29 mol), CH₂Cl₂ (7,5 l), trietilamina (480 ml, 3,45 mol) y cloruro de *terc*-butildimetilsililo (324 g, 2,15 mol). A la solución se le añadió 4-dimetilaminopiridina (15,0 g, 0,123 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se lavó con cloruro de amonio saturado (2,2 l) y después con agua DI (0,9 l). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, dando el producto bruto (699 g). Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptano), dando el compuesto del título (637 g, 98,5%).

Etapa B

(4-Bromo-3-bromometil-fenoxi)-*terc*-butil-dimetil-silano

20



25

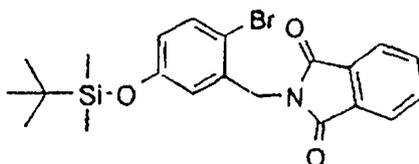
30 Se combinaron (4-bromo-3-metil-fenoxi)-*terc*-butil-dimetil-silano (255 g, 0,846 mol), dicloroetano (2,5 l), *N*-bromo-succinimida (165 g, 0,927 mol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (19,0 g, 0,116 mol) en un matraz de 5 l. La mezcla se desgasificó evacuando y purgando con N₂ (5 veces). La mezcla de reacción se calentó a 47°C y el calentamiento se interrumpió. Se produjo una exotermia a 76°C. El análisis CG mostró que aún quedaba sin reaccionar un 6,5% del material de partida. Se aplicó de nuevo calentamiento y la reacción se mantuvo a la temperatura de reflujo (83°C) durante 15 min. Después de enfriar a 8°C, se añadió heptano (1,0 l). La suspensión resultante se agitó a 4°C durante 30 min y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se trató con heptano (1 l), se puso en el congelador durante una noche y se filtró. El filtrado se concentró, dando el compuesto del título (326 g, 101%).

35

Etapa C

2-[2-Bromo-5-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-bencil]-isoindol-1,3-diona

40



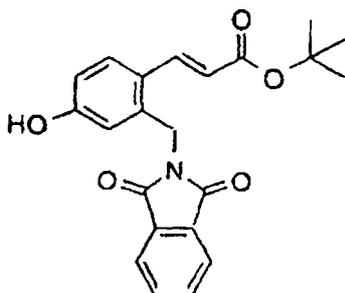
45

50 Se cargó un matraz de 12 l con (4-bromo-3-bromometil-fenoxi)-*terc*-butil-dimetil-silano (568 g 1,49 mol), DMF (3,1 l) y ftalimida potásica (316 g 1,71 mol). Se produjo una exotermia a 34°C. Después de 40 min, la mezcla de reacción se enfrió a 18°C. Se añadieron éter (6,2 l) y agua DI (4,9 l) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (2 l), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se recrystalizó en heptano (1,5 l), dando el compuesto del título (454 g, 68%).

Etapa D

55 Éster *terc*-butílico del ácido 3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-4-hidroxi-fenil]-acrílico

60



65

ES 2 275 887 T3

Se cargó un matraz de 12 l con 2-[2-bromo-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-bencil]-isoindol-1,3-diona (461 g, 1,03 mol), propionitrilo (7 l), tri-*orto*-tolil fosfina (76,0 g, 0,250 mol) y diisopropil etil amina (365 ml, 2,10 mol). La mezcla de reacción se desgasificó/purgó con N₂ (3 x) y se añadió acrilato de *tert*-butilo (465 ml, 3,17 mol). Después de desgasificar/purgar una vez, se añadió acetato de paladio (II) (28,0 g, 0,125 mol). La mezcla agitada se desgasificó/purgó tres veces con N₂ y se calentó a 95°C durante 20 h. La mezcla se filtró a través de una torta hyflo, se lavó con acetonitrilo y se concentró, dando un aceite pardo (841 g). El residuo se disolvió en THF (3,5 l) y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF, 650 ml, 0,65 mol, 1 M en THF). Después de 1 h, se añadió más TBAF (95 ml). La mezcla se hizo girar en el evaporador rotatorio durante 10 min y se concentró, dando el producto bruto (987 g). Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (tolueno/acetato de etilo, de 100/0 a 75/25), dando el compuesto del título (340 g, 86,8%).

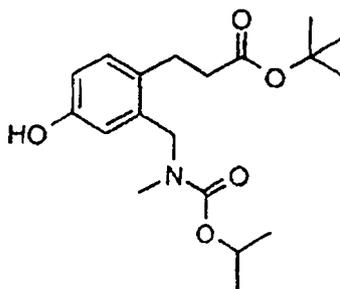
Etapa E

15 *Éster tert-butílico del ácido 3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-4-hidroxi-fenil]-propiónico*

Se cargó un autoclave de 3,79 l (1 galón) con éster *tert*-butílico del ácido 3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-4-hidroxi-fenil]-acrílico (196 g, 0,517 mol), acetato de etilo (2,6 l) y paladio al 5% sobre carbono (75 g). El autoclave se mantuvo a 25°C y a 413,69 kPa (60 psi) de hidrógeno durante 21 h. La temperatura de la reacción se elevó a 40°C y la presión se aumentó a 517,11 kPa (75 psi) durante 5 h. La mezcla se filtró a través de una capa de hyflo y se concentró, dando el compuesto del título (186 g, 94,4%): EM (IEN) m/z 380,2 (M-H)⁻.

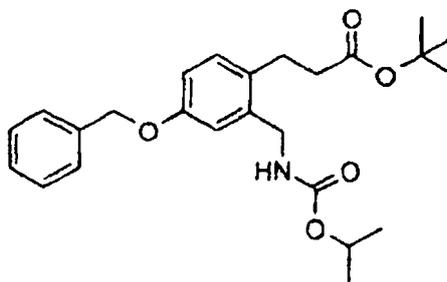
Preparación 23

25 *Éster tert-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-[(isopropoxicarbonil-metil-amino)-metil]-fenil]-propiónico*



Etapa A

45 *Éster tert-butílico del ácido 3-[5-benciloxi-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico*



60 A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 3-[5-hidroxi-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (14,8 mmol) en DMF (100 ml) se le añadieron Cs₂CO₃ (29,6 mmol) y bromuro de bencilo (16,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (200 ml). La mezcla se lavó con salmuera (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró, dando un aceite amarillo (6,8 g). EM [EN] m/z 428 (M+H)⁺.

65

Etapa B

Éster terc-butílico del ácido 3-{5-hidroxi-2-[(isopropoxicarbonil-metil-amino)-metil]-fenil}-propiónico

5 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-benciloxi-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (6,3 g, 0,015 mol) en DMF (100 ml) se le añadió NaH (29,4 mmol, dispersión al 60% en aceite). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min, se trató con yoduro de metilo (4,18 g, 29,4 mmol) y se agitó durante una noche en una atmósfera de N₂ a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se trituró con hexanos (200 ml). El residuo se diluyó con EtOAc (200 ml) y la solución se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró, dando un aceite amarillo (5,2 g). El material se disolvió en EtOAc (100 ml) y se añadió Pd al 5%/C (0,725 g). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno en un aparato Parr a 413,69 kPa (60 psi) durante una noche a 40°C. La mezcla se filtró y se concentró, dando el compuesto del título (2,1 g). EM [EN] m/z 352 (M+H)⁺.

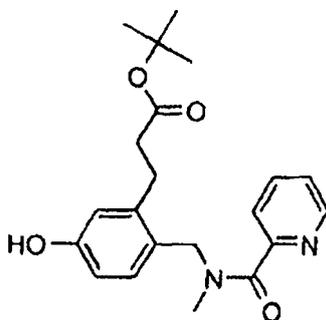
15 El siguiente compuesto intermedio se preparó sustancialmente de una manera similar a la descrita en la Preparación 23.

Éster terc-butílico del ácido 3-(5-hidroxi-2-[[metil-(piridin-2-carbonil)-amino]-metil]-fenil)-propiónico

20

25

30



35 EM [EN] m/z 371 (M+H)⁺.

Los siguientes Procedimientos generales se usan para preparar los compuestos de la presente invención como se ilustra a continuación.

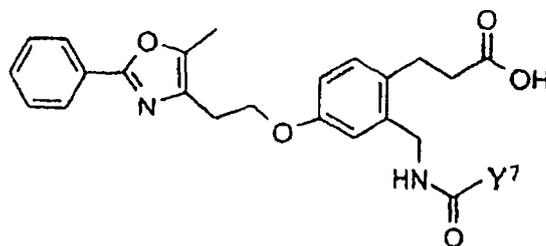
40 *Procedimientos Generales I y II*

Procedimiento General 1

45 *Procedimiento General para la Síntesis Paralela de Carboxamidas a partir de Ácidos Carboxílicos*

50

55



60

65

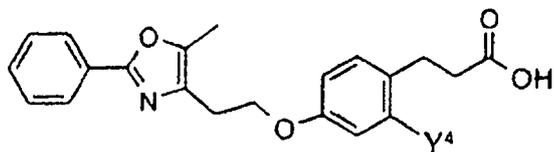
Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-aminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico: sal del ácido acético (704 mg, 1,4 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (15 ml). La fase orgánica se secó (NaSO₄), se filtró y se concentró, dando éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-aminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico (636 mg, 1,4 mmol). Esta amina (0,1 mmol, 0,1 M en CH₂Cl₂) se añadió al ácido carboxílico (1,4 equiv.) en un vial de 3,697 ml (1 dram). Se añadieron *N*-hidroxibenzotriazol hidrato (1,4 equiv., 0,17 M en 10/1 de CH₂Cl₂/DMF; HOBt) y EDC (1,4 equiv., CH₂Cl₂ 0,18 M) y los viales se taparon y se agitaron durante 18 h. Se añadieron DMF (0,5 ml) y trietilamina (0,5 ml) y los viales se agitaron durante 72 h. Se añadió salmuera (1 ml), las mezclas se transfirieron a un cartucho ChemElute y se eluyeron con CH₂Cl₂. El disolvente se retiró en una corriente de N₂. El residuo se trató con una mezcla de 60/35/5 de CH₂Cl₂/TFA/agua (1 ml), se agitó brevemente y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró en una corriente de N₂. El residuo se trató con CCl₄ al 10%/CH₂Cl₂ (1 ml) y se concentró en una corriente de N₂ (2 x). Los productos brutos se secaron al vacío y se purificaron por HPLC dirigida a masas.

Procedimiento General 11

Procedimiento General para la Síntesis Paralela de Carboxamidas, Carbamatos, Sulfonamidas, Ureas y Tioureas a partir de Cloruros de Ácido Carboxílico, Cloroformatos, Cloruros de Sulfonilo, Isocianatos e Isotiocianatos

5

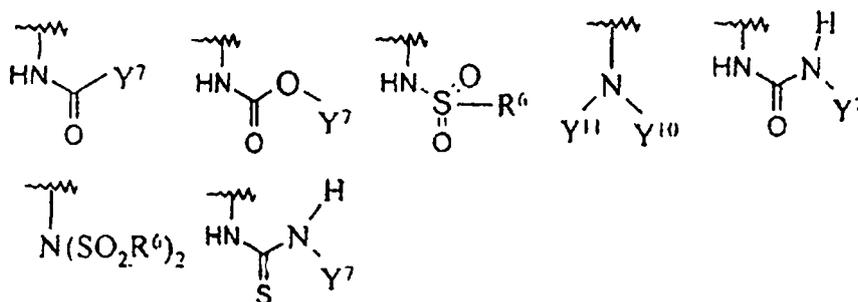
10



15

Y⁴ es:

20



25

30

35

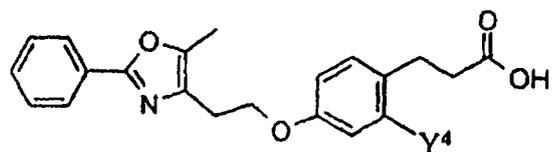
40

Se disolvió éster *tert*-butilico del ácido 3-{2-aminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico: sal del ácido acético (720 mg, 1,4 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (15 ml). La fase orgánica se secó (NaSO₄), se filtró y se concentró, dando éster *tert*-butilico del ácido 3-{2-aminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico (586 mg, 92%). Esta amina (0,1 mmol, 0,1 M en CH₂Cl₂) y cloruro de ácido carboxílico, cloroformiato, cloruro de sulfonilo, isocianato o tioisocianato (1 equiv.) y trietilamina (0,2 ml) se pusieron en un vial de 3,697 ml (1 dram). Los viales se taparon y se agitaron durante 18 h. Se añadió DMF (0,5 ml) a las mezclas de reacción incompletas y los viales se agitaron durante 2 h. Se añadió salmuera (1 ml), las mezclas se transfirieron a un cartucho ChemElute y se eluyeron con CH₂Cl₂. El disolvente se retiró en una corriente de N₂. El residuo se trató con una mezcla 60/35/5 de CH₂Cl₂/TFA/agua (1 ml), se agitó brevemente y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró en una corriente de N₂. El residuo se trató con CCl₄ al 10%/CH₂Cl₂ (1 ml) y se concentró en una corriente de N₂ (2 x). Los productos brutos se secaron al vacío y se purificaron por HPLC dirigida a masas.

Ejemplo 1

45

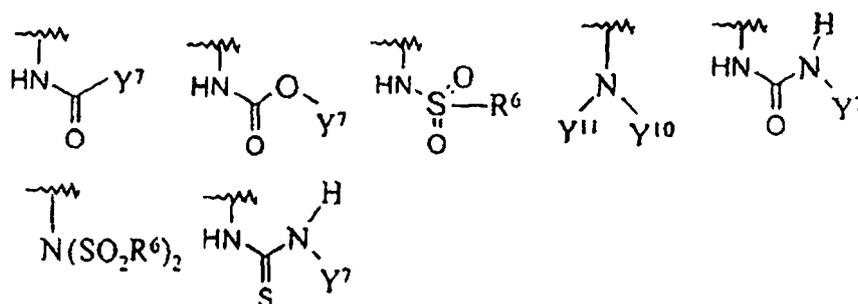
50



55

Y⁴ es:

60

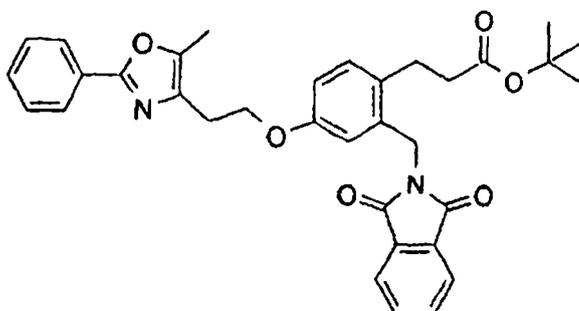


65

ES 2 275 887 T3

Etapa A

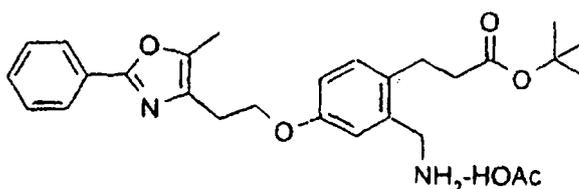
Éster *terc*-butílico del ácido 3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-eto-
xi]fenil]-propiónico



Se cargó un matraz de 2 l y de 3 bocas con éster *terc*-butílico del ácido 3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-4-hidroxi-fenil]-propiónico (67,9 g, 0,178 mol), 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (76,6 g, 0,214 mol) y DMF (680 ml). Se añadió carbonato de cesio (75,4 g, 0,231 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 18 h. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron acetato de etilo (890 ml) y agua DI (1200 ml), la mezcla se agitó y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (740 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con NaOH 1 N (375 ml) y después con una solución saturada de NaCl (2 x 375 ml). La solución orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró hasta un aceite (107 g). El aceite bruto se disolvió en tolueno (50 ml) y se añadió heptano (~100 ml) hasta que permaneció la turbidez incluso con agitación. La mezcla se calentó a 50°C en un evaporador rotatorio, produciendo una solución. Se añadieron cristales seminales y la rotación se continuó a temperatura ambiente durante una noche. El producto en suspensión se puso en el congelador durante una noche y se filtró. El compuesto del título se secó en una estufa de vacío a 35°C (71,4 g, 70,8%).

Etapa B

Éster *terc*-butílico del ácido 3-[2-Aminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil]-propiónico: sal del ácido acético



Se cargó un matraz de 3 l y de 3 bocas con éster *terc*-butílico del ácido 3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil]-propiónico (71,0 g, 0,125 mol) e isopropanol (IPA, 1,35 l). Después de calentar a 40°C y de añadir IPA (250 ml), aún no se había obtenido una solución. Después de enfriar a <30°C, se añadió cuidadosamente en porciones borohidruro sódico (25,6 g, 0,677 mol). Al baño se le añadió agua corriente y la reacción se dejó en agitación durante una noche. Se usó una espátula para dividir los sólidos en la suspensión pegajosa y se añadió IPA (200 ml). Se añadió gota a gota ácido acético glacial (130 ml, 2,27 mol) durante 2 h. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 h, se dejó enfriar durante el fin de semana y se concentró, dando el producto bruto (237 g). Se añadió CH₂Cl₂ (100 ml), dando un gel pegajoso que se vertió en una columna de gel de sílice 60 equilibrada con CH₂Cl₂. Se usó metanol para ayudar a disolver el material bruto. La elución con CH₂Cl₂/MeOH (1/1) dio la mezcla del producto (182 g). Se añadió acetato de etilo (200 ml) y se formó un precipitado. La mezcla se calentó a 40°C y la solución se enfrió a 0°C. El producto puro se filtró, se lavó con heptano/EtOAc (1:1, 2 x 100 ml) y se secó para producir un sólido blanco esponjoso (35,4 g, 57%). El filtrado se concentró (116 g) y se purificó de nuevo por cromatografía sobre gel de sílice (de 100/0 a 80/20 de CH₂Cl₂/MeOH), dando un producto adicional en forma de un aceite ámbar (13,9 g, 22%).

ES 2 275 887 T3

Ejemplos 2-230

Los Ejemplos 2-230 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo I y los Procedimientos Generales I y II.

5

10

15

20

25

30

35

40

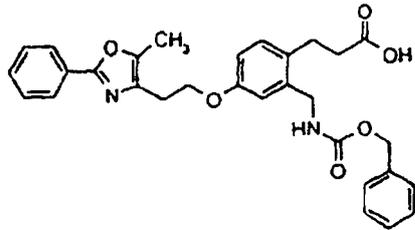
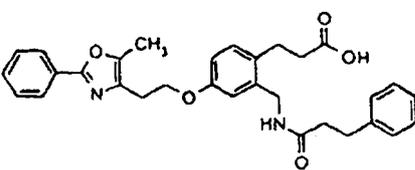
45

50

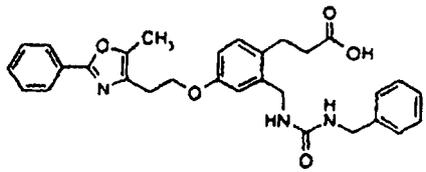
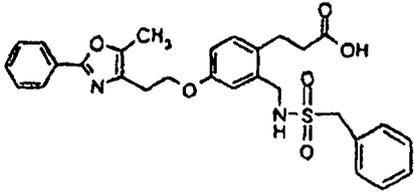
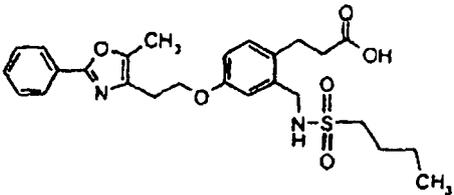
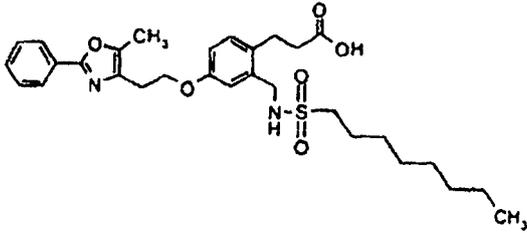
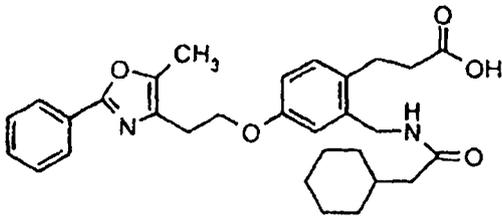
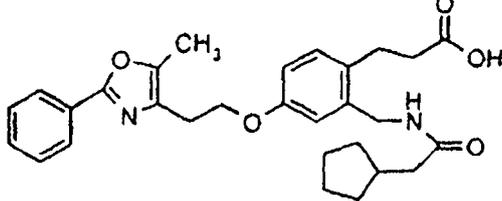
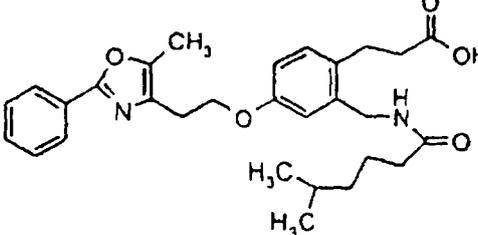
55

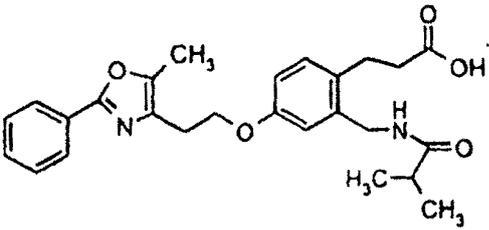
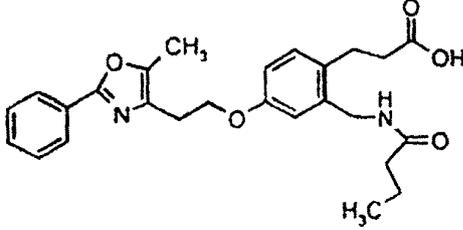
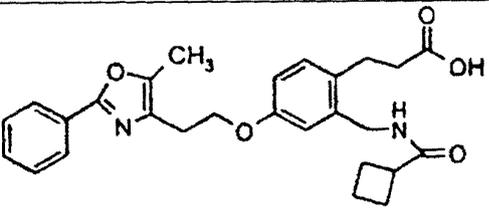
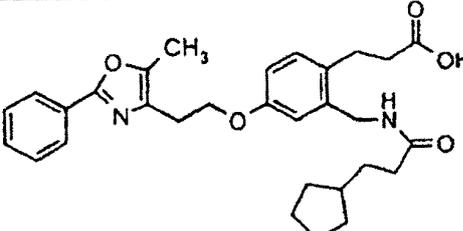
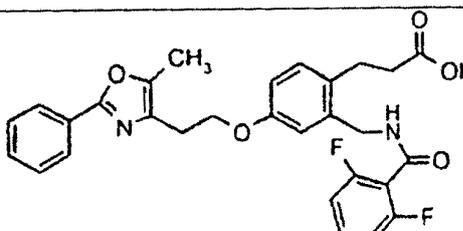
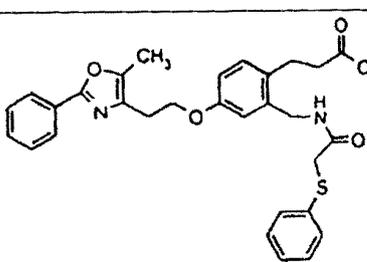
60

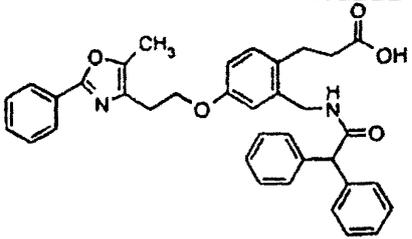
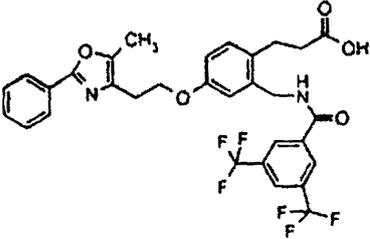
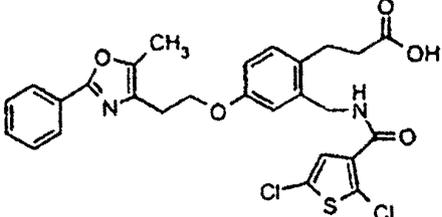
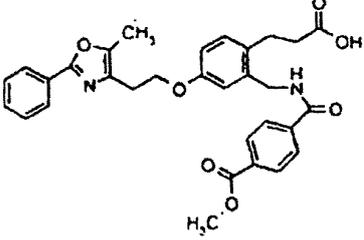
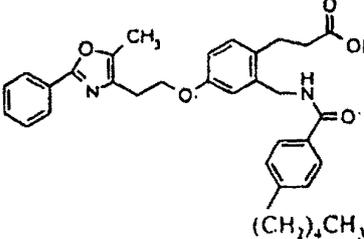
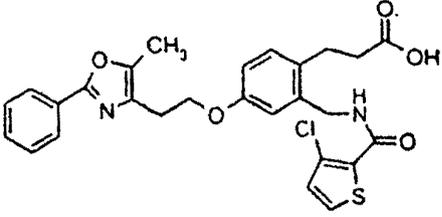
65

N°	Compuestos	EM (EN+)	Procedimiento General
2		515,5 FIA	II
3		513,5 FIA	I

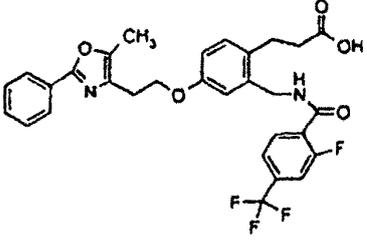
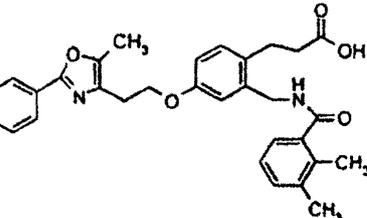
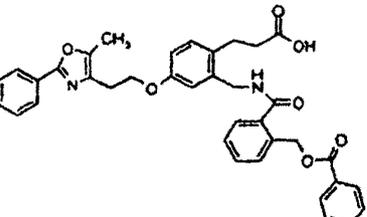
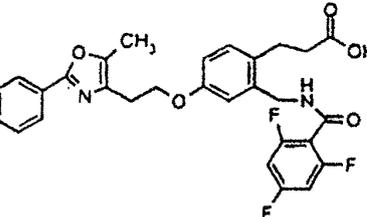
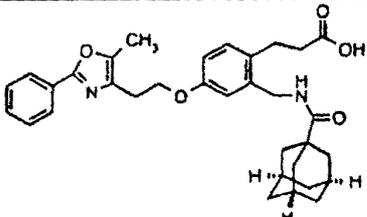
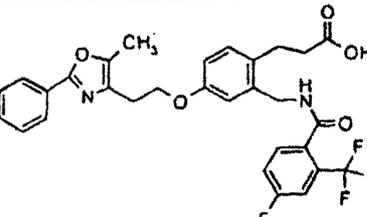
ES 2 275 887 T3

4		514,4 FIA	II
5		535,2 FIA	II
6		501,3 FIA	II
7		557,1 FIA	II
8		505,3	II
9		491,3	I
10		493,3	I

5 10	11	 <chem>CC1=CN(C2=CC=CC=C2)C(=O)OCC1OCC3=CC=C(C=C3)CC(=O)O(C)C</chem>	451,2	I
15 20	12	 <chem>CC1=CN(C2=CC=CC=C2)C(=O)OCC1OCC3=CC=C(C=C3)CC(=O)OCC</chem>	451,2	II
25 30	13	 <chem>CC1=CN(C2=CC=CC=C2)C(=O)OCC1OCC3=CC=C(C=C3)CC(=O)O[C@@H]1CCCC1</chem>	463,3	II
35 40	14	 <chem>CC1=CN(C2=CC=CC=C2)C(=O)OCC1OCC3=CC=C(C=C3)CC(=O)O[C@@H]1CCCC1</chem>	505,3	II
45 50	15	 <chem>CC1=CN(C2=CC=CC=C2)C(=O)OCC1OCC3=CC=C(C=C3)CC(=O)O[C@@H]1C=CC(F)=C1F</chem>	521,6	II
55 60	16	 <chem>CC1=CN(C2=CC=CC=C2)C(=O)OCC1OCC3=CC=C(C=C3)CC(=O)OCS4=CC=CC=C4</chem>	531,6	II

17		575,7	II
18		621,6	II
19		559,8	II
20		543,7	II
21		555,4	II
22		525,2	II

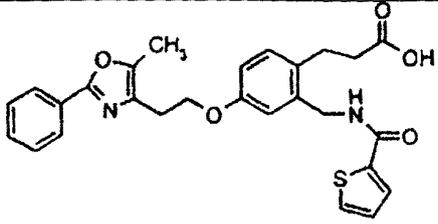
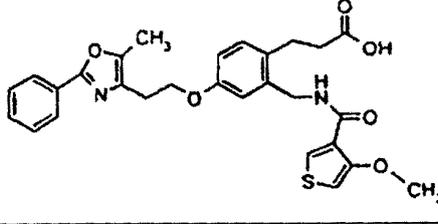
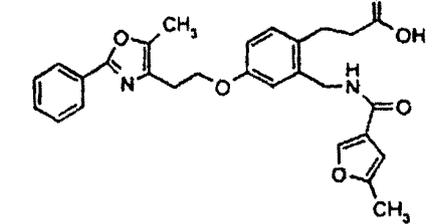
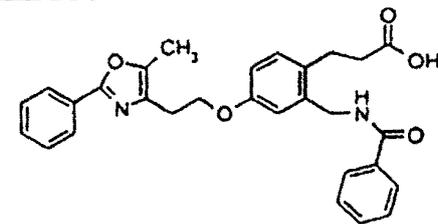
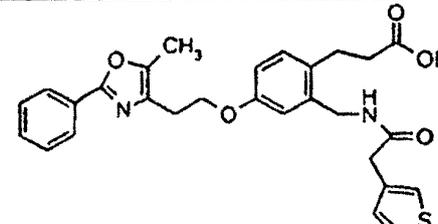
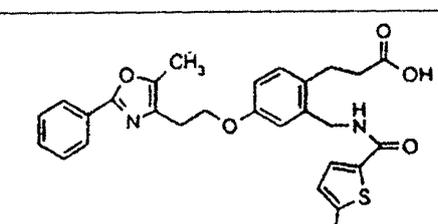
<p>23</p>		<p>529,3</p>	<p>II</p>
<p>24</p>		<p>515,3</p>	<p>II</p>
<p>25</p>		<p>510,6</p>	<p>II</p>
<p>26</p>		<p>543,7</p>	<p>II</p>
<p>27</p>		<p>539,3</p>	<p>II</p>
<p>28</p>		<p>569,4</p>	<p>II</p>

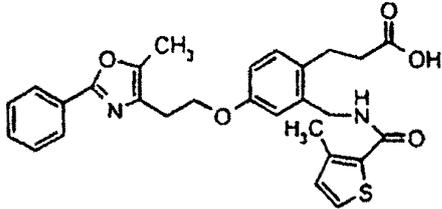
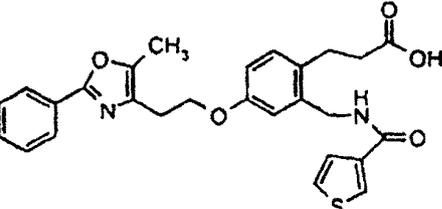
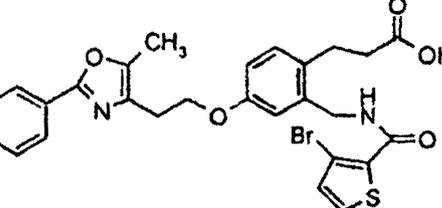
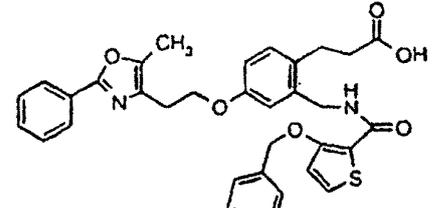
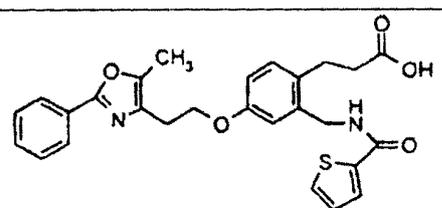
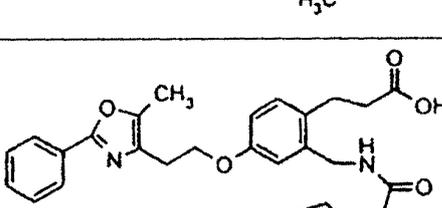
<p>5 10</p> <p>29</p>		<p>571,3</p>	<p>II</p>
<p>15 20</p> <p>30</p>		<p>513,4</p>	<p>II</p>
<p>25 30</p> <p>31</p>		<p>619,4</p>	<p>II</p>
<p>35 40</p> <p>32</p>		<p>539,3</p>	<p>II</p>
<p>45 50</p> <p>33</p>		<p>543,4</p>	<p>II</p>
<p>55 60</p> <p>34</p>		<p>571,3</p>	<p>II</p>

5 10	35		589,2	II
15 20	36		577,3	II
25 30	37		529,7	I
35 40	38		505,3	I
45 50	39		525,2	I
55 60	40		549,3	I

60

65

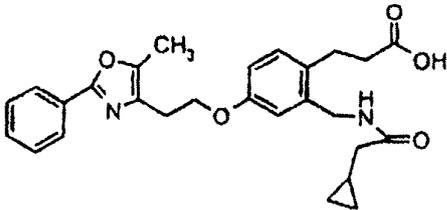
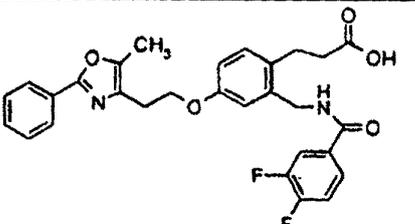
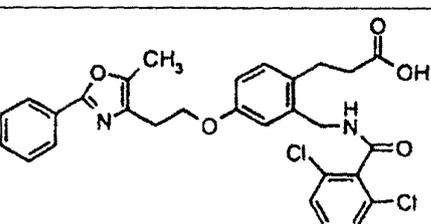
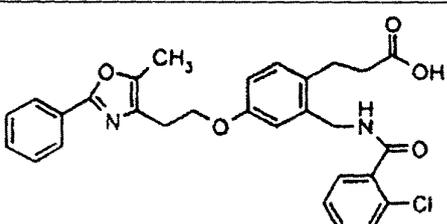
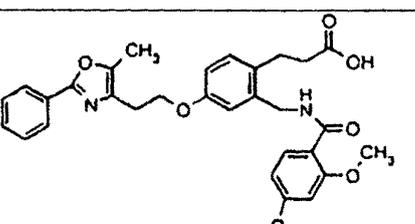
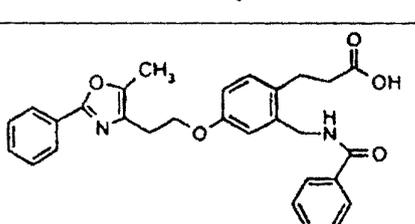
5 10	41		491,3	I
15 20	42		521,3	I
25 30	43		489,3	I
35 40	44		485,3	I
45 50	45		505,3	I
55 60 65	46		505,3	I

47		505,3	
48		491,3	
49		571,2	
50		597,4	
51		505,3	
52		499,3	

53		533,3	I
54		547,3	I
55		547,3	I
56		575	I
57		575	I
58		591	I

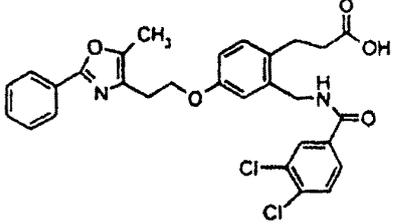
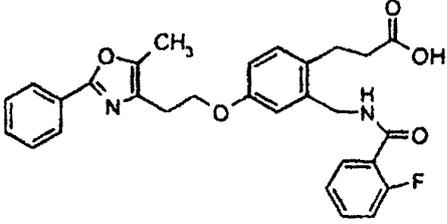
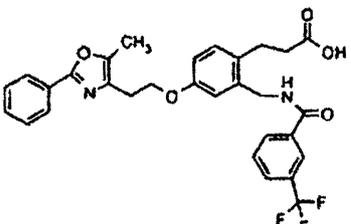
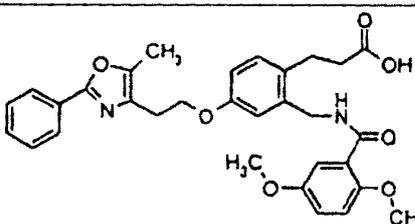
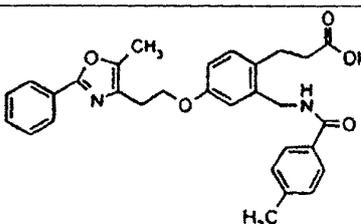
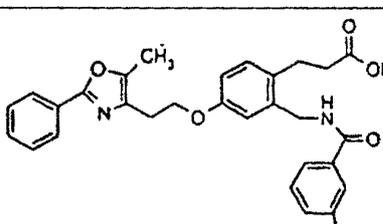
59	 <chem>CC1=CN(C1OC2=CC=CC=C2)C(=O)N(C2=CC=CC=C2)C(=O)O</chem>	521	I
60	 <chem>CC1=NN(C1OC2=CC=CC=C2)C(=O)N(C3=CC=CC=C3OC4=CC=CC=C4)C(=O)O</chem>	591	I
61	 <chem>CC1=NN(C1OC2=CC=CC=C2)C(=O)N(C3CCCC3)C(=O)O</chem>	477,2	I
62	 <chem>CC1=NN(C1OC2=CC=CC=C2)C(=O)N(C(C)(C)C)C(=O)O</chem>	465	I
63	 <chem>CC1=NN(C1OC2=CC=CC=C2)C(=O)N(C3CCCCC3)C(=O)O</chem>	491	I
64	 <chem>CC1=NN(C1OC2=CC=CC=C2)C(=O)N(C3CCCCC3)C(=O)O</chem>	519	I

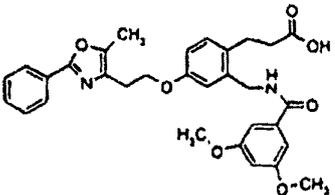
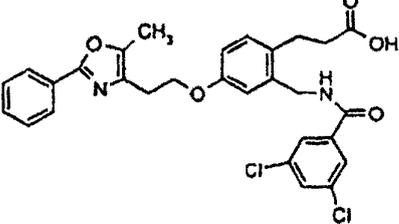
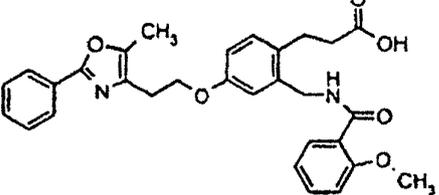
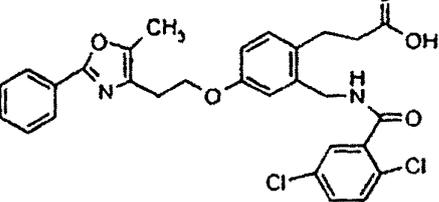
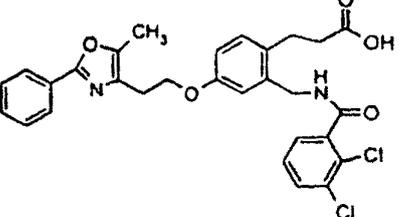
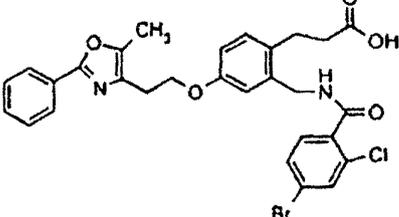
<p>5 10</p> <p>65</p>		<p>541</p>	<p> </p>
<p>15 20</p> <p>66</p>		<p>493</p>	<p> </p>
<p>25 30</p> <p>67</p>		<p>541</p>	<p> </p>
<p>35 40</p> <p>68</p>		<p>554</p>	<p> </p>
<p>45 50</p> <p>69</p>		<p>507</p>	<p> </p>
<p>55 60</p> <p>70</p>		<p>527</p>	<p> </p>

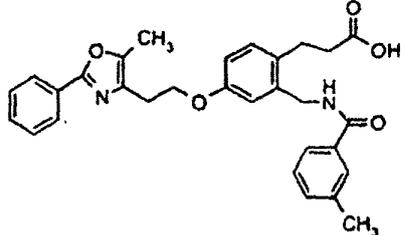
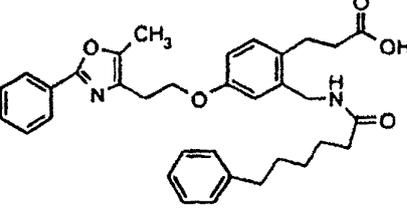
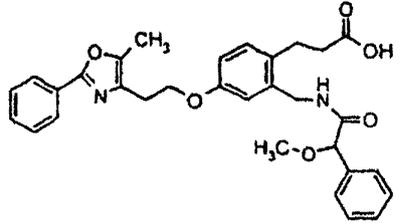
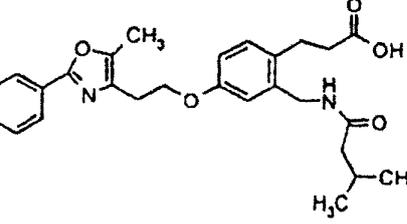
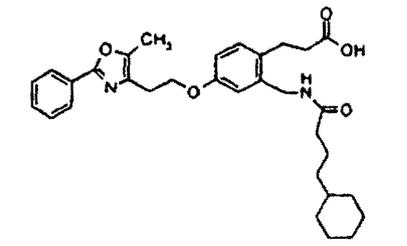
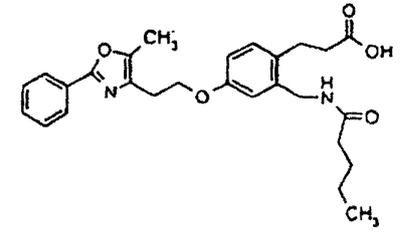
5 10	71		463	I
15 20	72		521	I
25 30	73		554	I
35 40	74		520	I
45 50	75		545	I
55 60	76		503	I

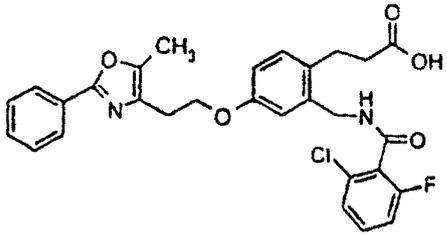
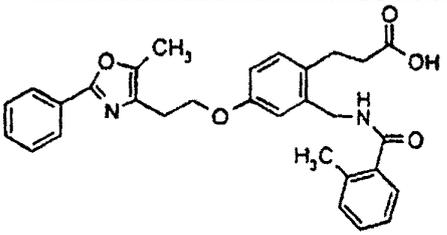
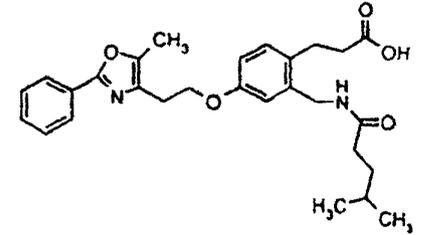
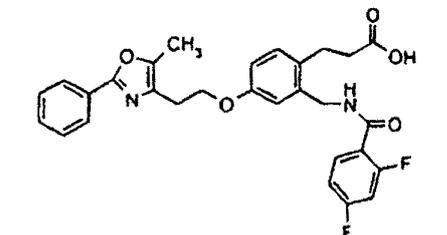
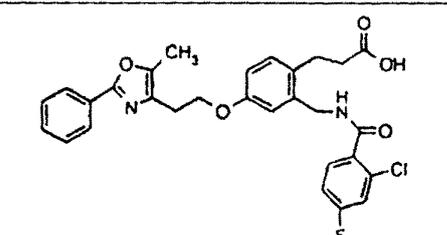
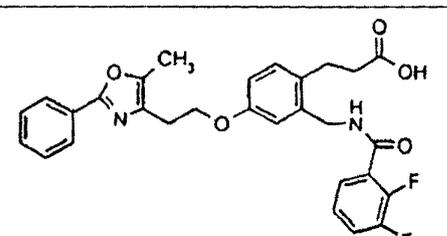
60

65

5 10	77		554	I
15 20	78		503	I
25 30	79		553	I
35 40	80		545	I
45 50	81		499	I
55 60	82		515,2	I

83		545,3	I
84		554	I
85		515	I
86		554	I
87		554	I
88		598	I

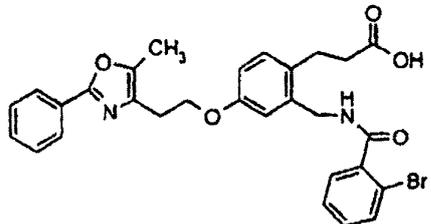
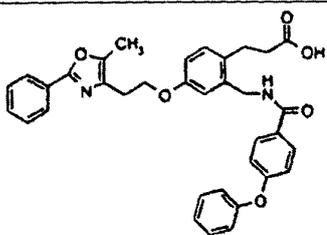
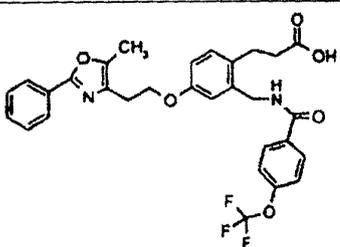
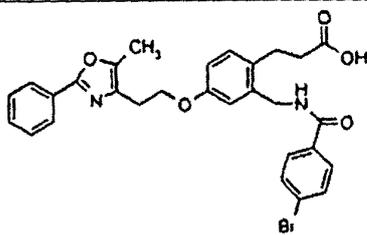
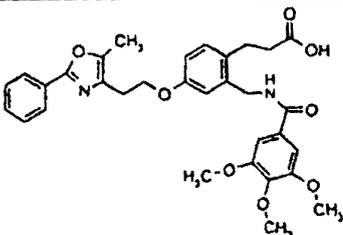
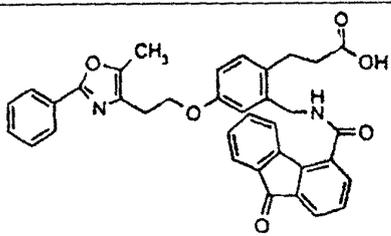
5 10	89		499	
15 20	90		555	
25 30	91		529	
35 40	92		465	
45 50	93		533	
55 60	94		465	

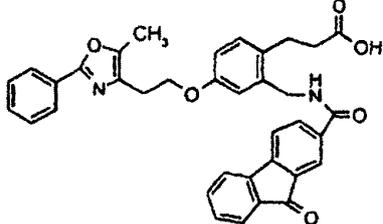
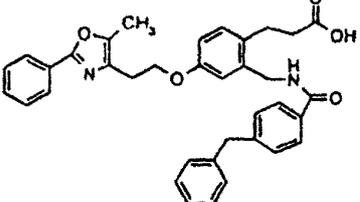
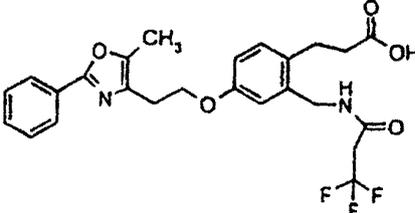
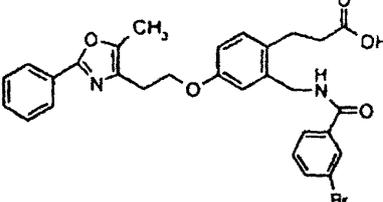
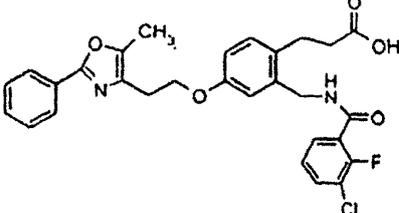
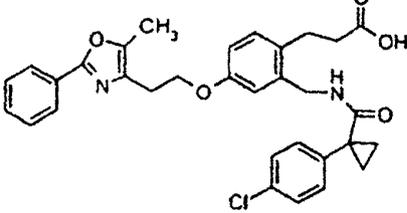
5 10	95		538	I
15 20	96		499	I
25 30	97		479	I
35 40	98		521	I
45 50	99		538	I
55 60	100		521	I

<p>5</p> <p>10</p> <p>101</p>		<p>553</p>	<p>I</p>
<p>15</p> <p>20</p> <p>102</p>		<p>538</p>	<p>I</p>
<p>25</p> <p>30</p> <p>103</p>		<p>513</p>	<p>I</p>
<p>35</p> <p>40</p> <p>104</p>		<p>513</p>	<p>I</p>
<p>45</p> <p>50</p> <p>105</p>		<p>503</p>	<p>I</p>
<p>55</p> <p>60</p> <p>106</p>		<p>527</p>	<p>I</p>

107		513	I
108		513	I
109		513	I
110		521	I
111		513	I
112		535	I

<p>5 10</p> <p>113</p>		<p>545</p>	<p>I</p>
<p>15 20</p> <p>114</p>		<p>545</p>	<p>I</p>
<p>25 30</p> <p>115</p>		<p>527</p>	<p>I</p>
<p>35 40</p> <p>116</p>		<p>555</p>	<p>I</p>
<p>45 50</p> <p>117</p>		<p>541</p>	<p>I</p>
<p>55 60</p> <p>118</p>		<p>538</p>	<p>I</p>

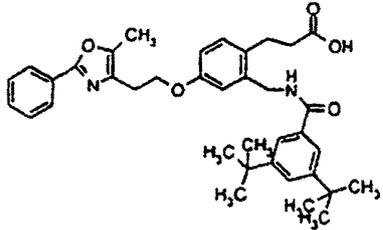
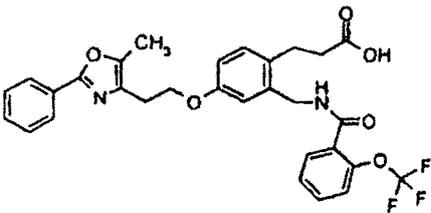
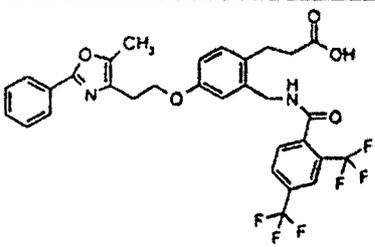
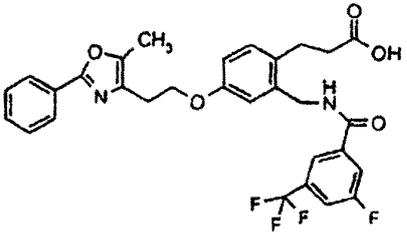
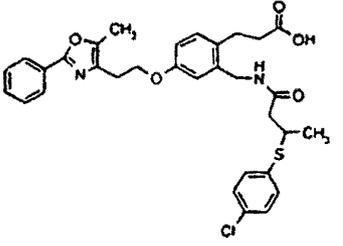
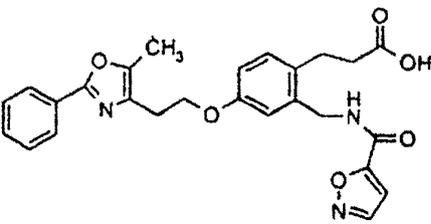
5 10	119		564	I
15 20	120		577	I
25 30	121		569	I
35 40	122		564	I
45 50	123		575	I
55 60	124		587	I

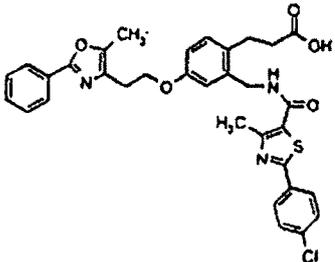
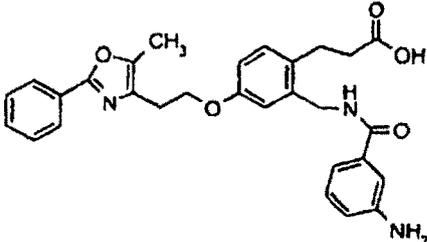
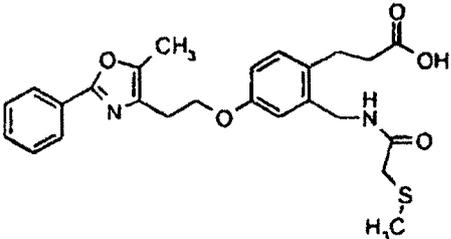
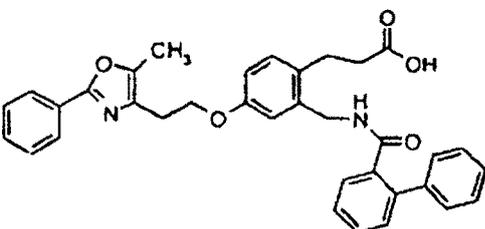
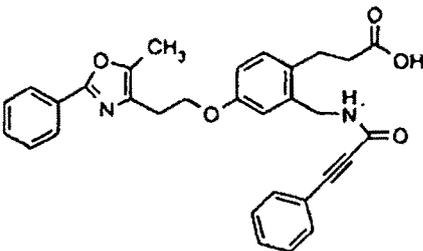
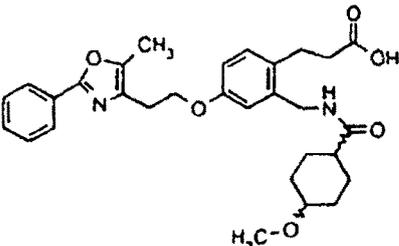
5 10	125		587	
15 20	126		575	
25 30	127		491	
35 40	128		564	
45 50	129		538	
55 60	130		560	

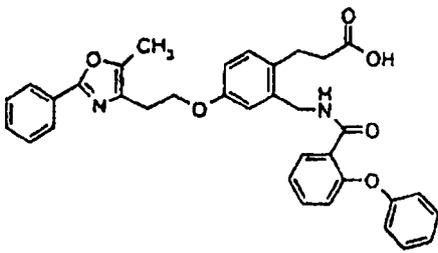
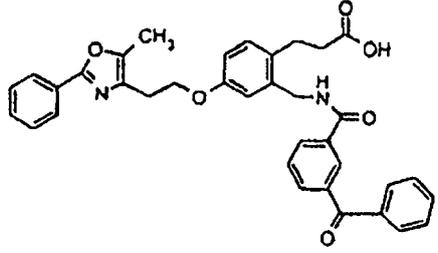
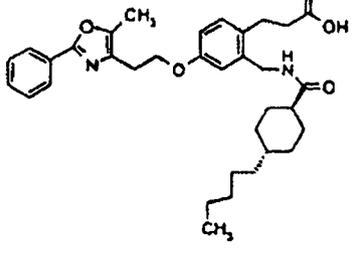
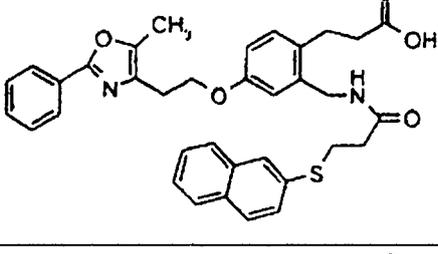
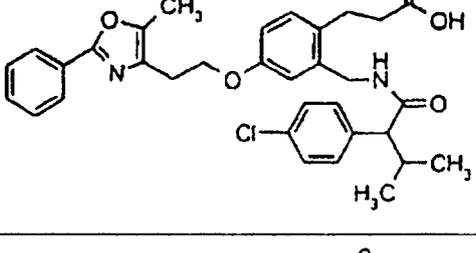
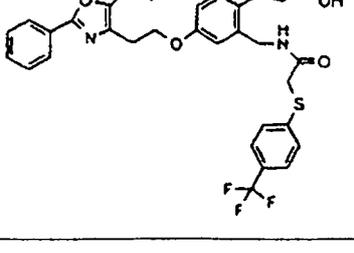
60

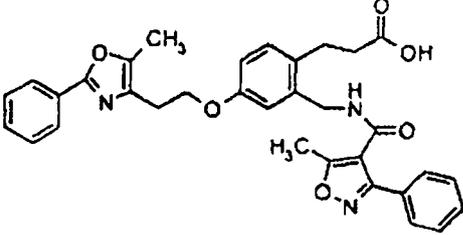
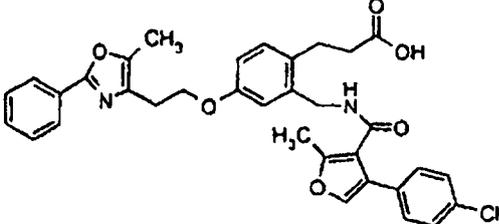
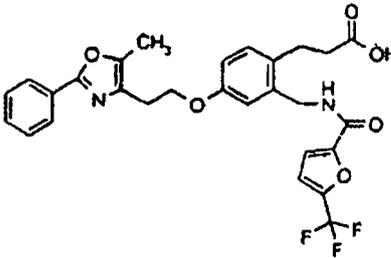
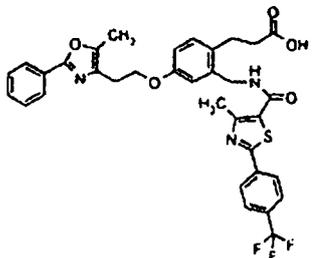
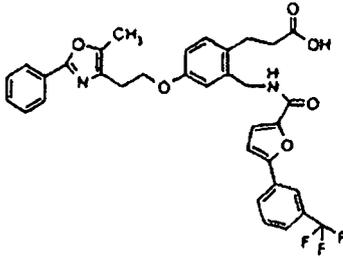
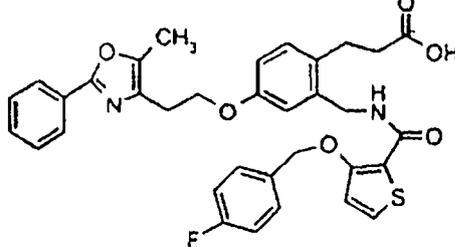
65

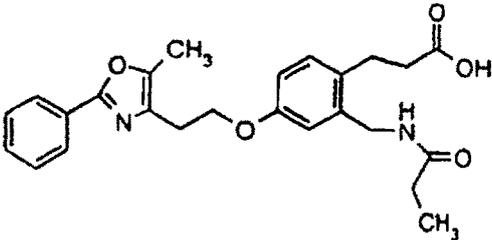
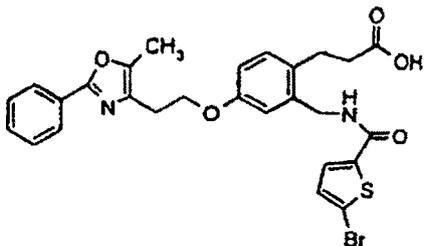
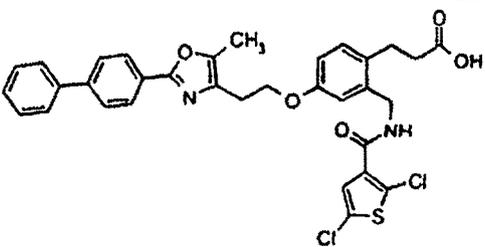
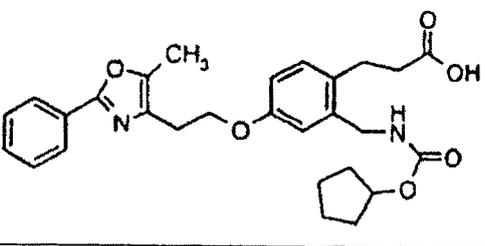
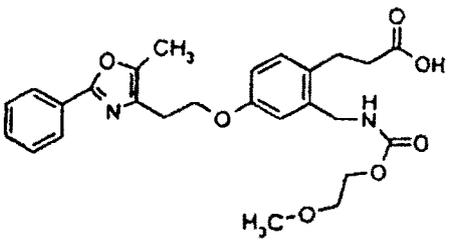
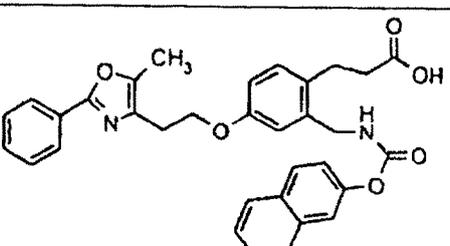
131		575	I
132		621	I
133		527	I
134		569	I
135		571	I
136		571	I

<p>5 10</p> <p>137</p>		<p>597</p>	<p> </p>
<p>15 20</p> <p>138</p>		<p>569</p>	<p> </p>
<p>25 30</p> <p>139</p>		<p>621</p>	<p> </p>
<p>35 40</p> <p>140</p>		<p>571</p>	<p> </p>
<p>45 50</p> <p>141</p>		<p>594</p>	<p> </p>
<p>55 60</p> <p>142</p>		<p>476</p>	<p> </p>

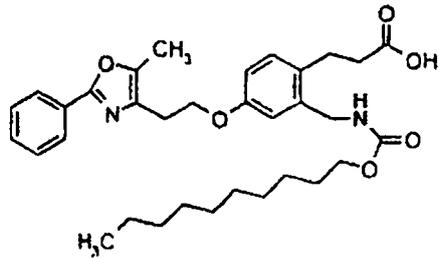
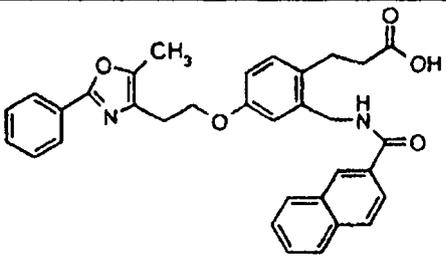
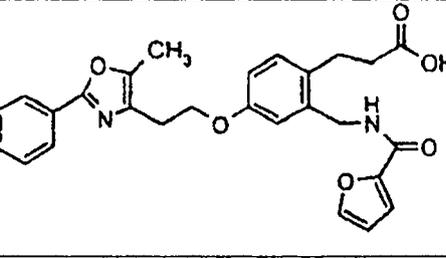
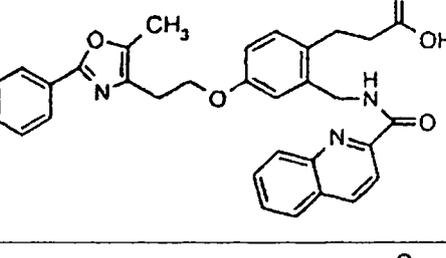
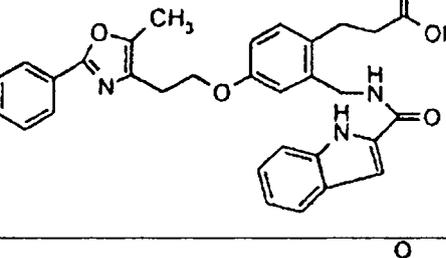
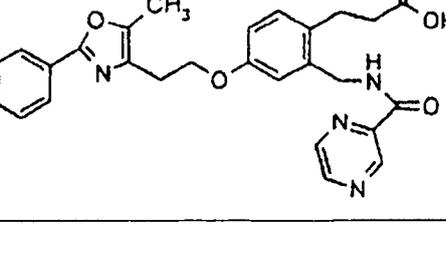
5 10	143 	617	I
15 20	144 	500	I
25 30	145 	469	I
35 40	146 	561	I
45 50	147 	509	I
55 60 65	148 	521	I

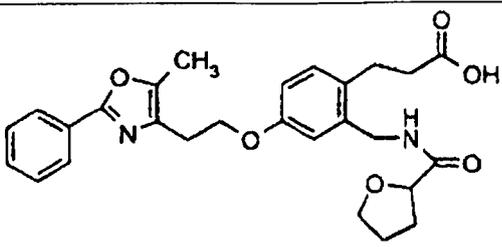
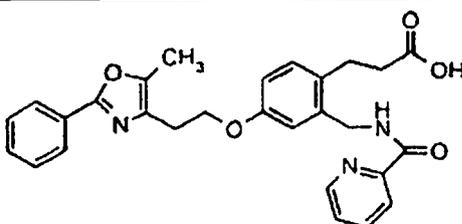
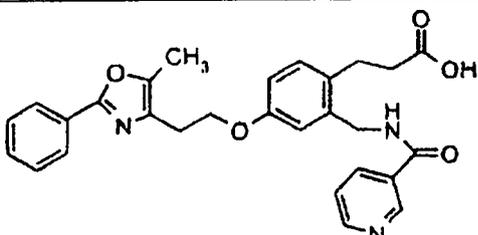
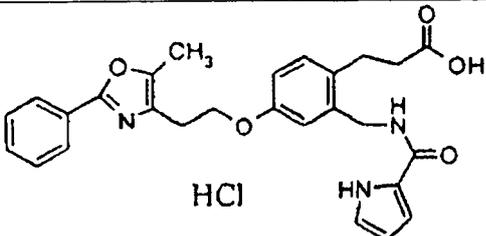
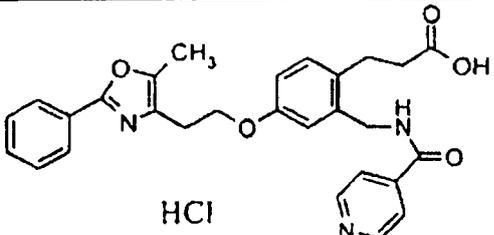
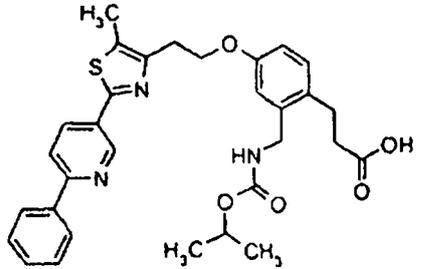
149		577	I
150		589	I
151		561	I
152		595	I
153		575	I
154		599	I

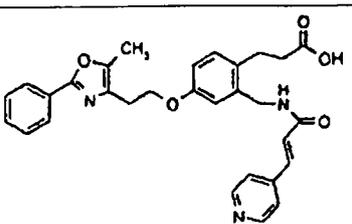
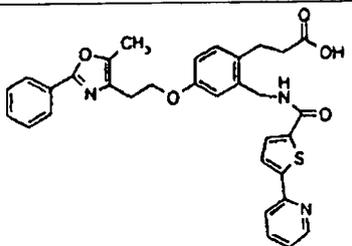
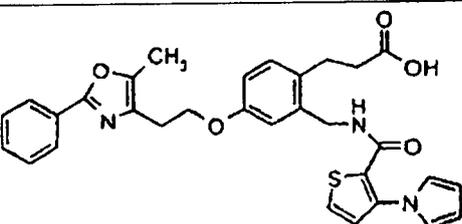
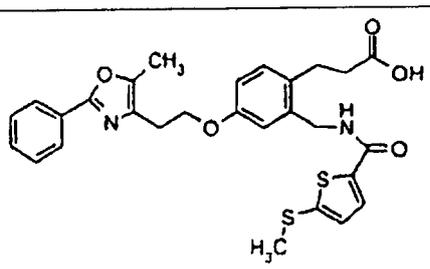
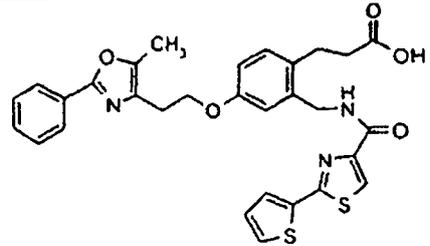
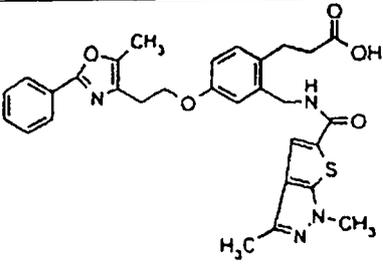
155		566	I
156		599	I
157		543	I
158		650	I
159		619	I
160		615	I

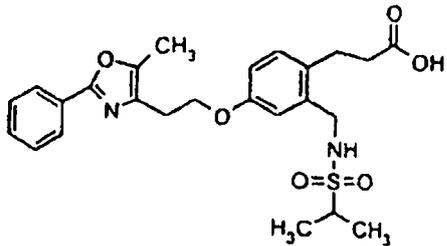
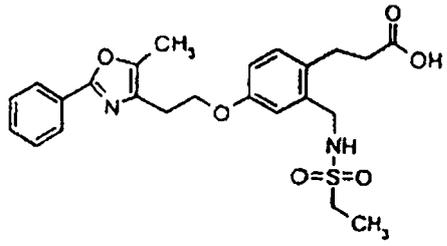
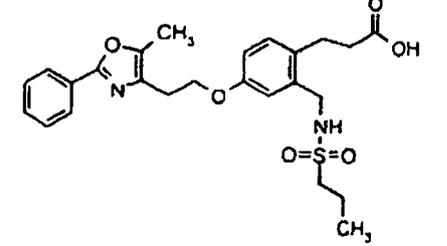
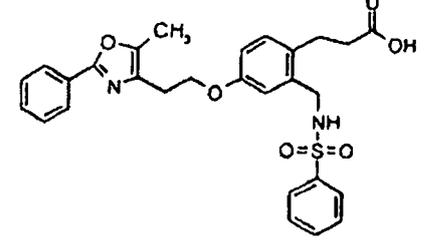
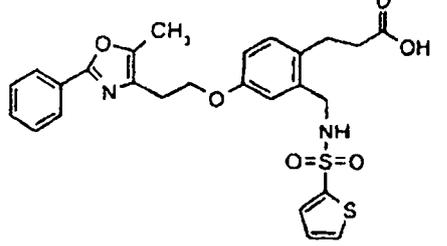
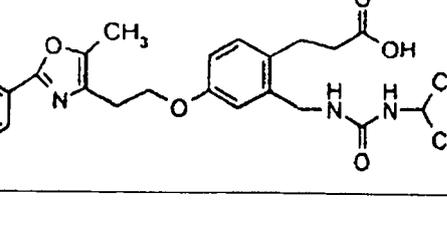
5 10	161		437,2	I
15 20	162		571,2	I
25 30	163		véase el texto	I
35 40	164		493,2	II
45 50	165		483,2	II
55 60	166		551,2	II

<p>5 10</p> <p>167</p>		<p>467,2</p>	<p>II</p>
<p>15 20</p> <p>168</p>		<p>481,2</p>	<p>II</p>
<p>25 30</p> <p>169</p>		<p>501,2</p>	<p>II</p>
<p>35 40</p> <p>170</p>		<p>439,2</p>	<p>II</p>
<p>45 50</p> <p>171</p>		<p>481,3</p>	<p>II</p>
<p>55 60</p> <p>172</p>		<p>453,2</p>	<p>II</p>

173		565,4	II
174		535,2	II
175		475,2	I
176		536,2	I
177		524,2	I
178		487,2	I

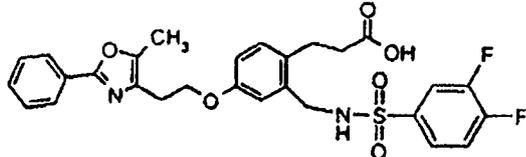
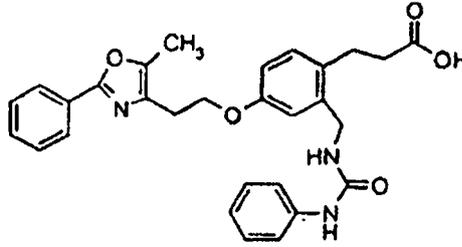
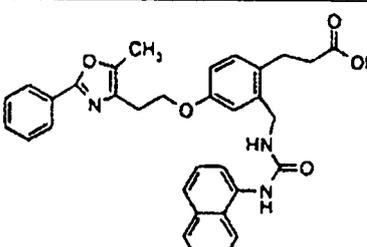
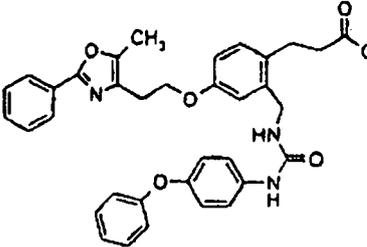
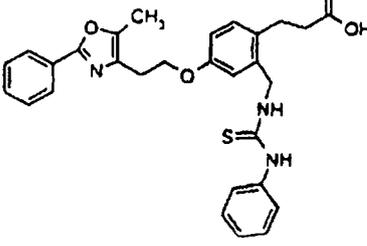
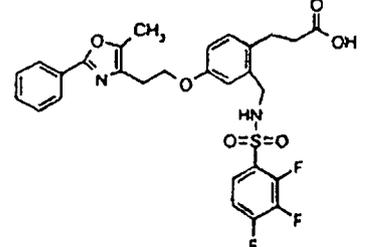
5 10	179		479,2	I
15 20	180		486,2	I
25 30	181		486,2	I
35 40	182		474,2	I
45 50	183		486,2	I
55 60	184		512	I

185		512,2	
186		568,1	
187		556,1	
188		537,1	
189		574,1	
190		559,1	

5 10	191	 <chem>CC1=CN(C2=CC=CC=C2)C3=CC(=CC=C3)O1CCOC4=CC=C(C=C4)CC(=O)OCCN(S(=O)(=O)C(C)C)C4</chem>	487,3	II
15 20	192	 <chem>CC1=CN(C2=CC=CC=C2)C3=CC(=CC=C3)O1CCOC4=CC=C(C=C4)CC(=O)OCCN(S(=O)(=O)CC)C4</chem>	473,0	II
25 30	193	 <chem>CC1=CN(C2=CC=CC=C2)C3=CC(=CC=C3)O1CCOC4=CC=C(C=C4)CC(=O)OCCN(S(=O)(=O)CCC)C4</chem>	487,3	II
35 40	194	 <chem>CC1=CN(C2=CC=CC=C2)C3=CC(=CC=C3)O1CCOC4=CC=C(C=C4)CC(=O)OCCN(S(=O)(=O)c5ccccc5)C4</chem>	521,3	II
45 50	195	 <chem>CC1=CN(C2=CC=CC=C2)C3=CC(=CC=C3)O1CCOC4=CC=C(C=C4)CC(=O)OCCN(S(=O)(=O)c5ccsc5)C4</chem>	527,2	II
55 60	196	 <chem>CC1=CN(C2=CC=CC=C2)C3=CC(=CC=C3)O1CCOC4=CC=C(C=C4)CC(=O)OCCN(S(=O)(=O)N(C)C)C4</chem>	466,3	II

ES 2 275 887 T3

197		528,3	II
198		534,3	II
199		480,3	II
200		535,2	II
201		611,1	II
202		539,2	II
203		539,1	II
204		557,1	II

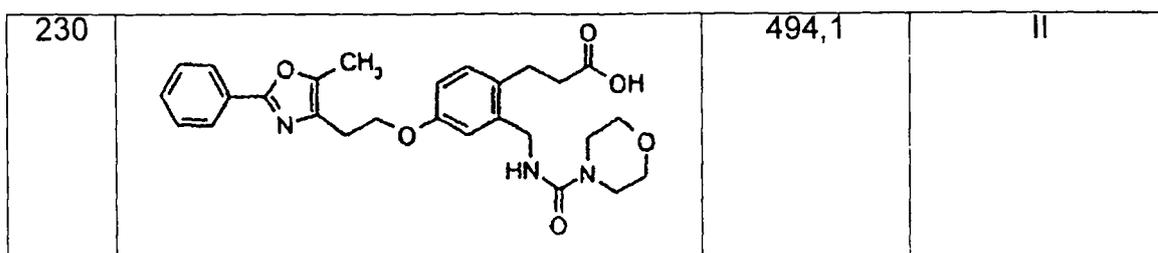
205		557,1	II
206		500,2	II
207		550,2	II
208		592,2	II
209		516,1	II
210		575,1	II

211	 <chem>CC1=CN(C2=CC=CC=C2)OC1CCOC3=CC=C(C=C3)CC(=O)O</chem> <chem>OS(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)F</chem>	539,2	II
212	 <chem>CC1=CN(C2=CC=CC=C2)OC1CCOC3=CC=C(C=C3)CC(=O)O</chem> <chem>OC(=O)C1=CC=C(C=C1)NC(=O)C2=CC=CC=C2</chem>	529	II
213	 <chem>CC1=CN(C2=CC=CC=C2)OC1CCOC3=CC=C(C=C3)CC(=O)O</chem> <chem>CCCOC(=O)NC1=CC=C(C=C1)</chem>	467,3	II
214	 <chem>CC1=CN(C2=CC=CC=C2)OC1CCOC3=CC=C(C=C3)CC(=O)O</chem> <chem>CC(C)(C)OC(=O)NC1=CC=C(C=C1)</chem>	495,3	II
215	 <chem>CC1=CN(C2=CC=CC=C2)OC1CCOC3=CC=C(C=C3)CC(=O)O</chem> <chem>O=S(=O)(C1=CC=CC=C1)NC(=O)S(=O)(=O)C2=CC=CC=C2</chem>	761,2 (FIA)	II
216	 <chem>CC1=CN(C2=CC=CC=C2)OC1CCOC3=CC=C(C=C3)CC(=O)O</chem> <chem>O=S(=O)(C1=CC=CC=C1)NC(=O)S(=O)(=O)C2=CC=CC=C2</chem>	661,1 (FIA)	II

ES 2 275 887 T3

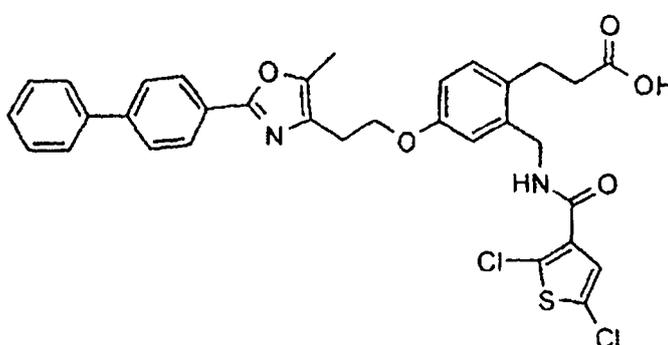
217		459,4 (FIA)	II
218		682	II
219		423	I
220		569	I
221		552	II
222		480	II
223		751	II

224		829	II
225		589	II
226		697	II
227		733	II
228		733	II
229		733	II



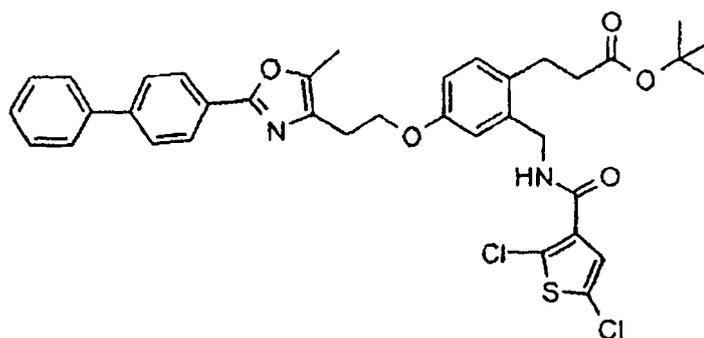
Ejemplo 231

Ácido 3-(4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[[2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-amino]-metil]-fenil)-propiónico



Etapa A

Éster *terc*-butílico del ácido 3-(4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[[2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-amino]-metil]-fenil)-propiónico



Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 3-(2-[[2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-amino]-metil}-4-hidroxi-fenil)-propiónico (280 mg, 0,651 mmol) y 2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (498 mg, 1,15 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el Procedimiento Convencional A dando, después de cromatografía radial (de 98:2 a 90:10 de hexanos/EtOAc), el compuesto del título en forma de un sólido blanco (367 mg, 82%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (s, 9 H), 2,37 (s, 3H), 2,55 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz), 2,87 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz), 2,96 (t, 2 H, *J* = 6,6 Hz), 4,22 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz), 4,58 (d, 2H, *J* = 5,4 Hz), 6,80 (dd, 1H, *J* = 8,3 Hz, *J* = 2,4 Hz), 6,88 (d, 1H, *J* = 2,9 Hz), 6,97 (t, 1H, *J* = 5,9 Hz), 7,10 (d, 1 H, *J* = 8,8 Hz), 7,13 (s, 1 H), 7,36 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz), 7,45 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz), 7,63 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz), 7,65 (d, 2H, *J* = 6,3 Hz), 8,02 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz). EM (EN) *m/e* 691,2 [M+1].

ES 2 275 887 T3

Etapa B

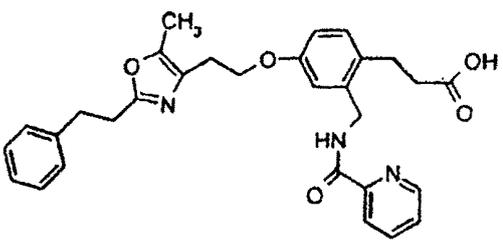
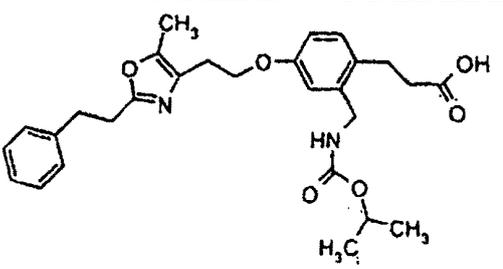
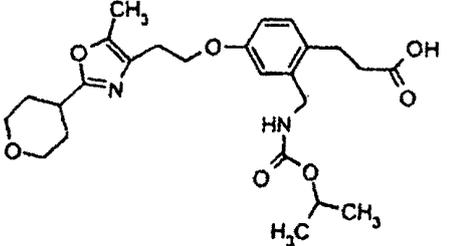
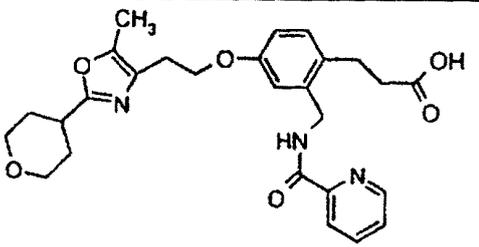
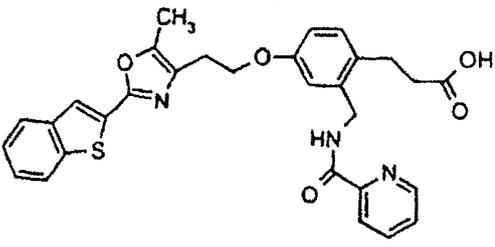
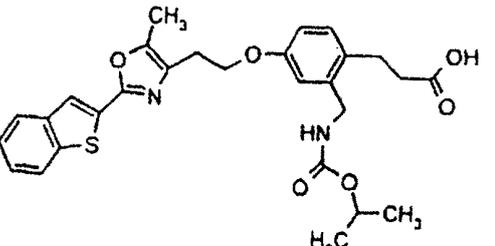
Ácido 3-(4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[[2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-amino]-metil]-fenil)-propiónico

Una solución del éster *terc*-butilico del ácido 3-(4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[[2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-amino]-metil]-fenil)-propiónico (367 mg, 0,531 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se trató con anisol (2,0 ml) y después con TFA (6,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró. El residuo se co-evaporó tres veces con CCl₄, se secó al vacío, se trituroó con éter y se filtró, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (301 mg, 73%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,25 (s, 3H), 2,38 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 2,71 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,82 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 4,07 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,28 (d, 2H, J = 4,9 Hz), 6,68 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,77 (s, 1H), 7,00 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,24 (s, 1H), 7,29 (t, 1 H, J = 5,9 Hz), 7,39 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 7,63 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 7,71 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,88 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 8,69 (t, 2H, J = 5,9 Hz). EM (EN) *m/e* 635,1 [M+1].

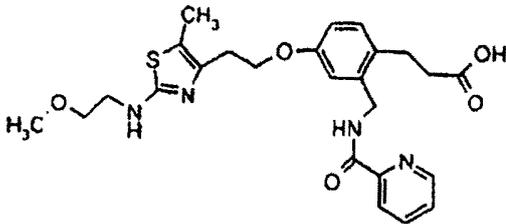
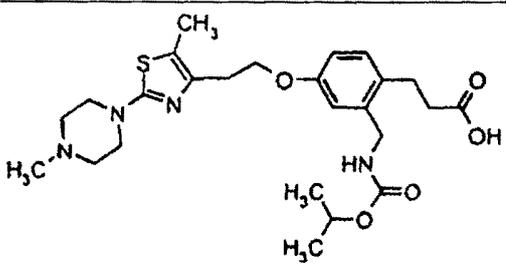
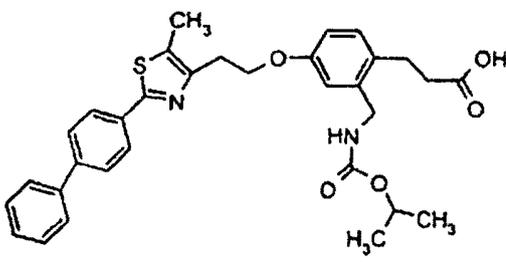
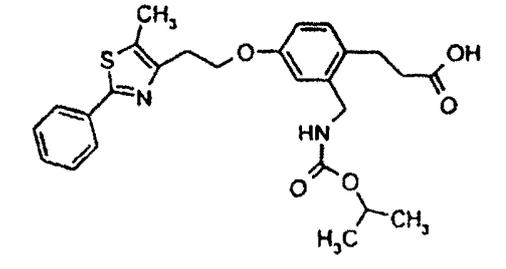
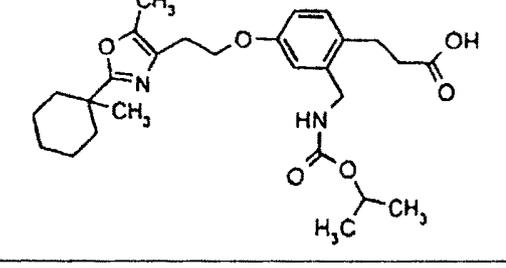
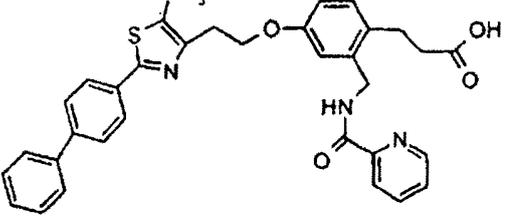
Ejemplos 232-318

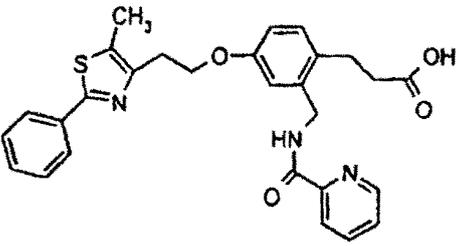
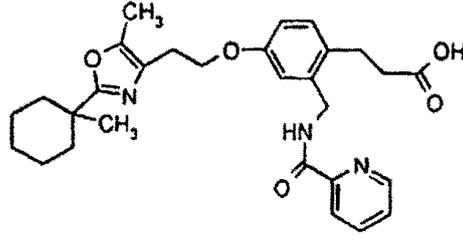
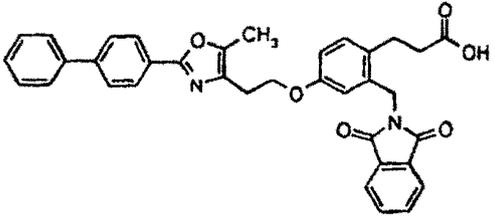
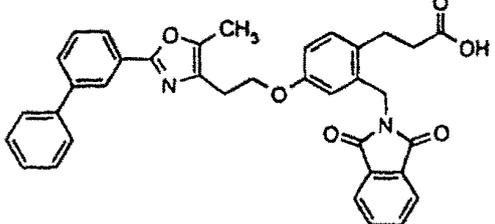
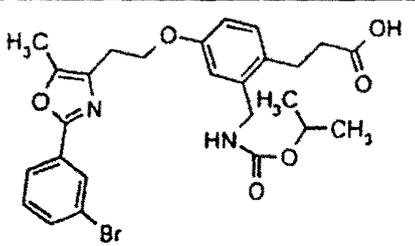
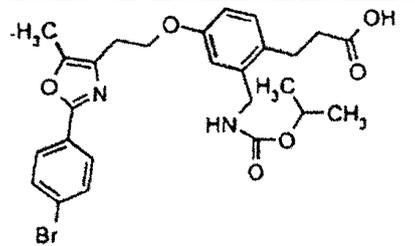
Los Ejemplos 232-318 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 231, Procedimiento de acoplamiento convencional A y Procedimientos de hidrólisis convencionales C a E.

Nº	Compuestos	EM (EN+)
232		481,3
233		500,3

234		514,3
235		495,3
236		475,1
237		494,3
238		542,2
239		523,3

<p>240</p>		<p>480,3</p>
<p>241</p>		<p>499,2</p>
<p>242</p>	<p>CH</p> <p>CH</p>	<p>503</p>
<p>243</p>	<p>CH</p>	<p>484</p>
<p>244</p>		<p>524,4</p>
<p>245</p>		<p>586,3</p>

246		567,3
247		505,3
248		559,2
249		483,2
250		487,3
251		578,3

252		502,2
253		503,3
254		587,2
255		587,2
256		545/547
257		545/547

<p>258</p>		<p>535</p>
<p>259</p>		<p>560</p>
<p>260</p>		<p>579</p>
<p>261</p>	<p>ClH</p>	<p>484</p>
<p>262</p>		<p>539</p>
<p>263</p>	<p>ClH</p>	<p>484</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

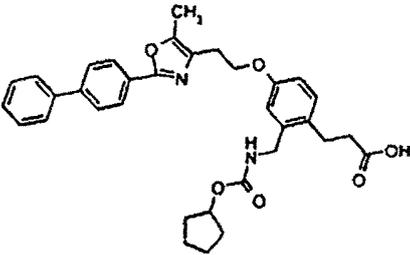
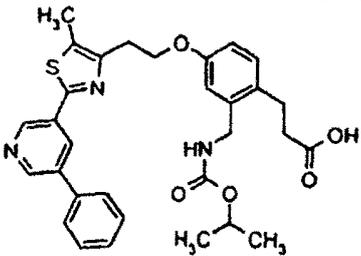
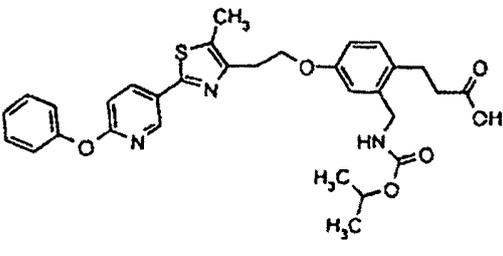
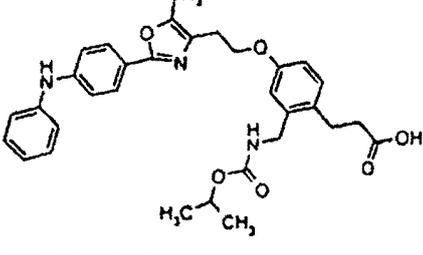
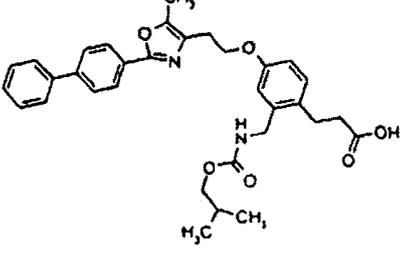
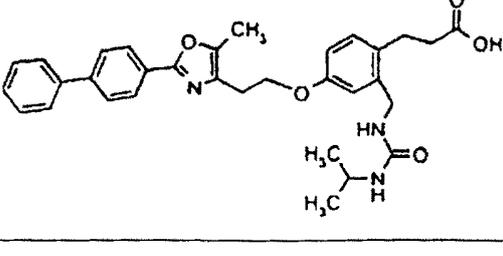
45

50

55

60

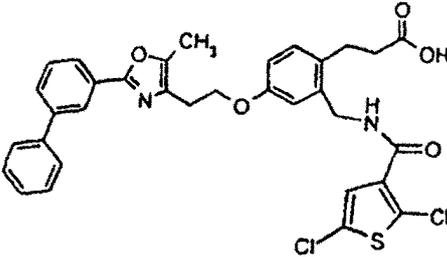
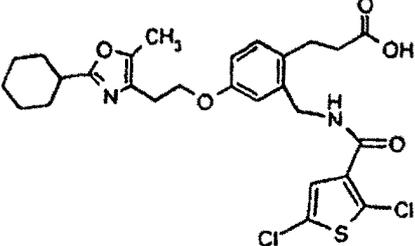
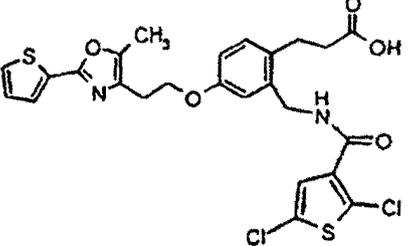
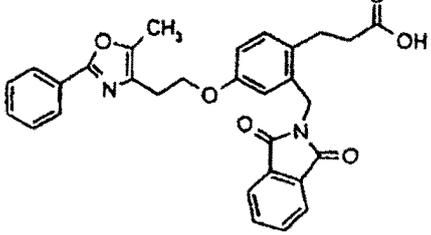
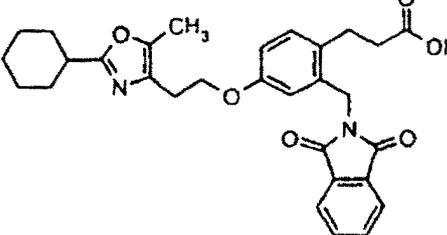
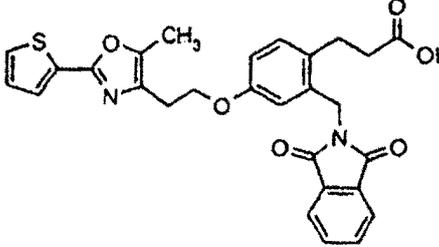
65

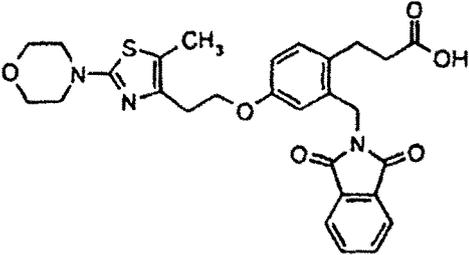
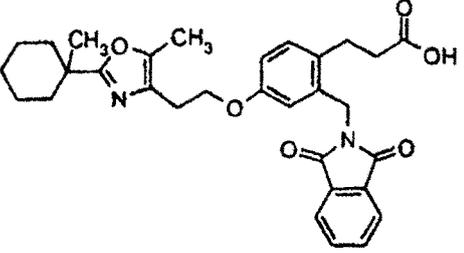
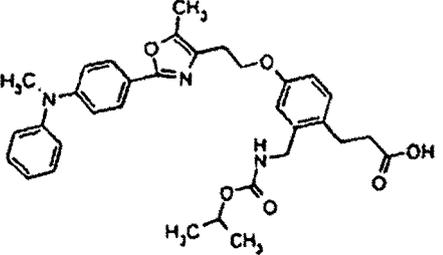
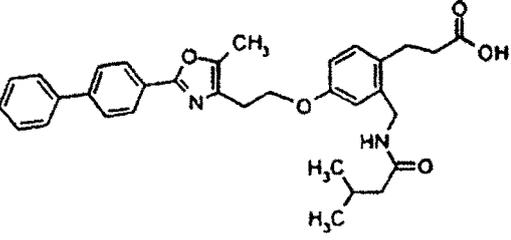
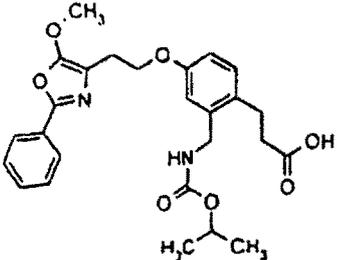
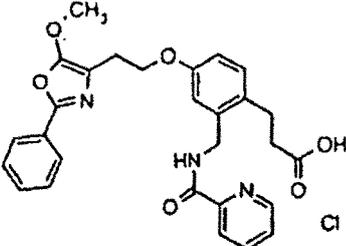
264		569
265		560
266		576,1
267		558,4
268		557,2
269		542

5	270		481,3
10	271		543,2
15	272		561,3
20	273		561,3
25	274		491,3
30	275		491,2
35			
40			
45			
50			
55			
60			

276	 <chem>CC1=NC2=CC=C(C=C2O1)C3=CC=CC=C3CCCOc4ccc(cc4)C(CCC(=O)O)CN(C3CC3)C(=O)O</chem>	539,3
278	 <chem>CC1=NC2=CC=C(C=C2O1)C3=CC=CC=C3CCCOc4ccc(cc4)C(CCC(=O)O)CN(C3CC3)C(=O)O</chem>	539,3
279	 <chem>CC1=NC2=CC=C(C=C2O1)C3=CC=CC=C3CCCOc4ccc(cc4)C(CCC(=O)O)CN(C3CC3)C(=O)O</chem>	469,3
280	 <chem>CC1=NC2=CC=C(C=C2O1)C3=CC=CC=C3CCCOc4ccc(cc4)C(CCC(=O)O)CN(C3CC3)C(=O)O</chem>	469,3
281	 <chem>CC1=NC2=CC=C(C=C2O1)C3=CC=CC=C3CCCOc4ccc(cc4)C(CCC(=O)O)CN(C3CC3)C(=O)O</chem>	488,1
282	 <chem>CC1=NC2=CC=C(C=C2O1)C3=CC=CC=C3CCCOc4ccc(cc4)C(CCC(=O)O)CN(C3CC3)C(=O)OC(C)C</chem>	473,3

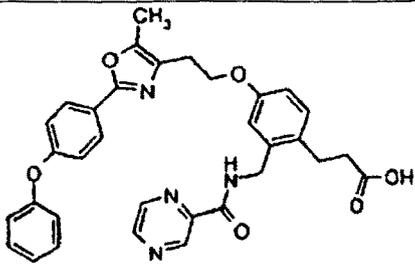
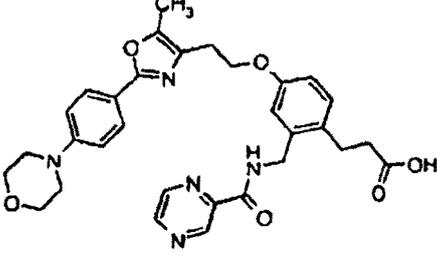
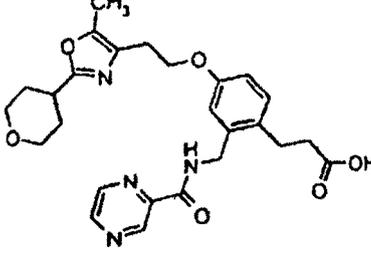
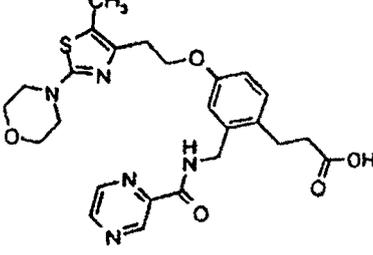
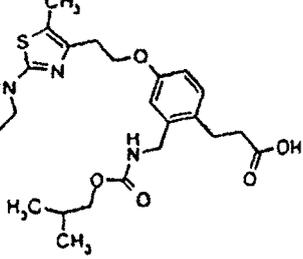
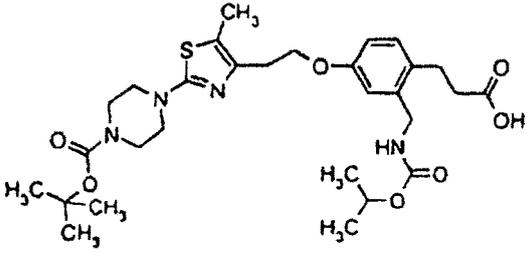
283	 <chem>CC1=CN(C)C(=O)N1Cc2ccc(OCCCN(C)C(=O)OC(C)C)cc2CCC(=O)O</chem>	473,2
284	 <chem>CC1=CN(C)C(=O)N1Cc2ccc(OCCCN(C)C(=O)OC(C)C)cc2CCC(=O)O</chem>	562,2
285	 <chem>CC1=CN(C)C(=O)N1Cc2ccc(OCCCN(C)C(=O)c3ccncc3)cc2CCC(=O)O</chem>	562,3
286	 <chem>CC1=CN(C)C(=O)N1Cc2ccc(OCCCN(C)C(=O)c3ccncc3)cc2CCC(=O)O</chem>	492,2
287	 <chem>CC1=CN(C)C(=O)N1Cc2ccc(OCCCN(C)C(=O)c3ccncc3)cc2CCC(=O)O</chem>	492,2
288	 <chem>CC1=CN(C)C(=O)N1Cc2ccc(OCCCN(C)C(=O)c3ccncc3)cc2CCC(=O)O</chem>	511,2

289		635,2
290		565,2
291		565
292		511
293		517
294		517

295		536
296		531
297		572,2
298		541
299		483
300		502

301		551,2770 (EMAR)
302		504,2171 (EMAR)
303		550,2
304		554
305		557,2
306		490,2

<p>307</p>		<p>555,2426 (EMAR)</p>
<p>308</p>		<p>571,2436 (EMAR)</p>
<p>309</p>		<p>585,2595 (EMAR)</p>
<p>310</p>		<p>551,2753 (EMAR)</p>
<p>311</p>		<p>504,2144 (HRMS)</p>
<p>312</p>		<p>563,2</p>

313		579,2
314		572,2
315		495,2
316		512,2
317		506,2
318		¹ H RMN

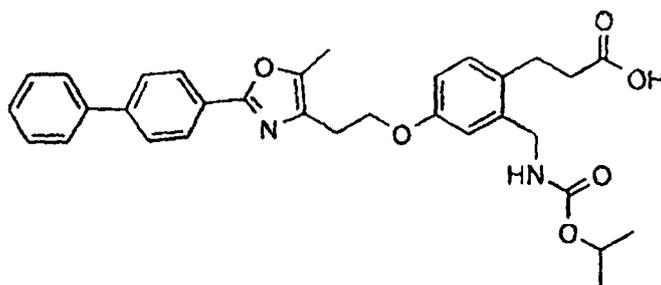
ES 2 275 887 T3

Datos de ¹H RMN para el Ejemplo 318:

(400 MHz, CDCl₃): δ 6,98 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 6,71 (1H, s), 6,68 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 4,97 (1H, m), 4,86 (2H, m), 4,31 (2H, s a), 4,08 (2H, t, *J* = 6,5 Hz), 3,45 (4H, m), 3,27 (4H, m), 2,86 (4H, m), 2,55 (2H, s a), 2,18 (3H, s), 1,42 (9H, s), 1,16 (6H, d, *J* = 7,2 Hz).

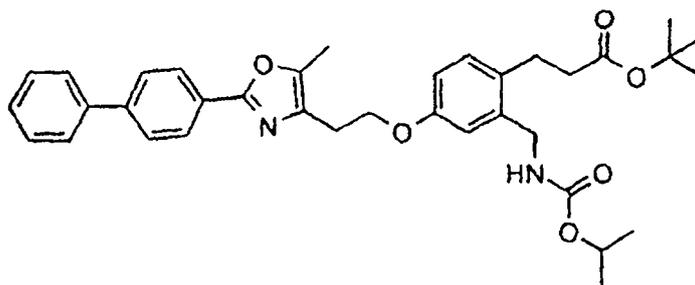
Ejemplo 319

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



Etapa A

Éster *tert*-butílico del ácido {4-[2-(5-metil-2-(4-fenil)fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(isopropilcarbamato)metil}-propiónico



Se hicieron reaccionar éster *tert*-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(isopropoxycarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (258 mg, 0,763 mmol) y 2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (654 mg, 1,51 mmol) de acuerdo con el Procedimiento convencional A. La purificación por cromatografía radial (de 98/2 a 90/10 de CH₂Cl₂/EtOAc) dio el compuesto del título con un rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,14 (d, 6H, *J* = 5,9 Hz), 1,31 (s, 9 H), 2,30 (s, 3H), 2,39 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 2,89 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz), 4,14 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz), 4,25 (d, 2H, *J* = 5,4 Hz), 4,85 (sept., 1H, *J* = 5,8 Hz), 6,67 (dd, 1H, *J* = 8,3 Hz, *J* = 2,4 Hz), 6,75 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 6,99 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,26-7,30 (m, 1 H), 7,37 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 7,53-7,58 (m, 4 H), 7,95 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz). EM (EN) *m/e* 599,4 [M+1].

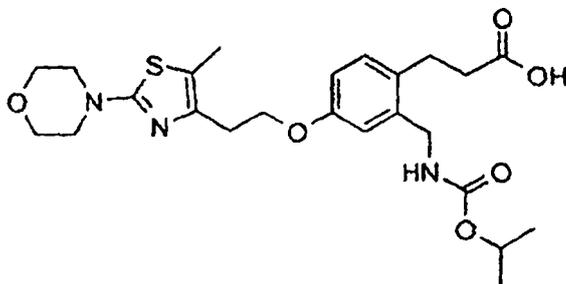
Etapa B

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

Una solución de ácido {4-[2-(5-metil-2-(4-fenil)fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(isopropilcarbamato)metil}-propiónico (414 mg, 0,763 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se trató con anisol (1,0 ml) y después con ácido trifluoroacético (TFA, 3,0 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró. El residuo se co-evaporó dos veces con CCl₄, se secó al vacío, se trituró con éter y se filtró, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (287 mg, 69%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,11 (d, 6H, *J* = 5,9 Hz), 2,28 (s, 3H), 2,46 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 2,79 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 2,86 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz), 4,11 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz), 4,24 (d, 2H, *J* = 5,4 Hz), 4,82 (sept., 1H, *J* = 6,1 Hz), 5,05 (s a, 1H), 6,66 (dd, 1H, *J* = 2,4, 8,3 Hz), 6,73 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 6,99 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,24-7,28 (m, 1 H), 7,35 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 7,51-7,56 (m, 4 H), 7,98 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz). EM (EN) *m/e* 543,1 [M+1].

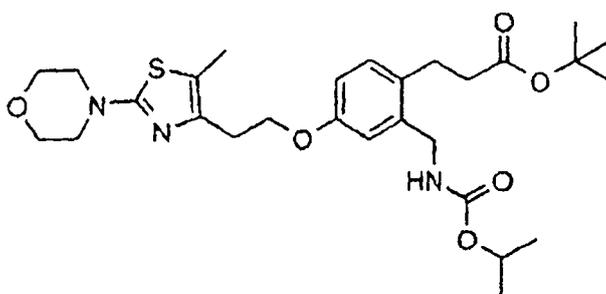
Ejemplo 320

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



Etapa A

Éster *tert*-butílico del ácido 3-{2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-il-tiazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



Se hicieron reaccionar éster *tert*-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (272 mg, 0,806 mmol) y 2-(5-metil-2-morfolin-4-il-tiazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (522 mg, 1,36 mmol) de acuerdo con el Procedimiento convencional A. La purificación usando cromatografía radial (de 98:2 a 75:25 de CH₂Cl₂/EtOAc) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (387 mg, 98%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,14 (d, 6H, J = 5,9 Hz), 1,32 (s, 9 H), 2,16 (s, 3H), 2,39 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,77 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,84 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 3,28 (t, 4H, J = 4,9 Hz), 3,70 (t, 4H, J = 4,9 Hz), 4,08 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 4,25 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 4,83 (sept., 1H, J = 4,9 Hz), 6,66 (dd, 1H, J = 2,4, 8,3 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8,3 Hz). EM (EN) m/e 548,3 [M+1].

Etapa B

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

Una solución de éster *tert*-butílico del ácido 3-{2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-il-tiazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico (387 mg, 0,706 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se trató con anisol (1 ml) y después con TFA (3 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró. El residuo se co-evaporó dos veces con CCl₄, se secó al vacío, se trituró con éter y se filtró, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (236 mg, 60%), aislado en forma de la sal del ácido trifluoroacético: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,12 (d, 6H, J = 6,4 Hz), 2,16 (s, 3H), 2,47 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,79 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,87 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,35 (t, 4H, J = 4,9 Hz), 3,70 (t, 4H, J = 4,9 Hz), 4,07 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,23 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 4,82 (sept., 1H, J = 6,1 Hz), 5,07 (s a, 1H), 6,63 (dd, 1H, J = 2,7, 8,6 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8,3 Hz). EM (EN) m/e 492,1 [M+1].

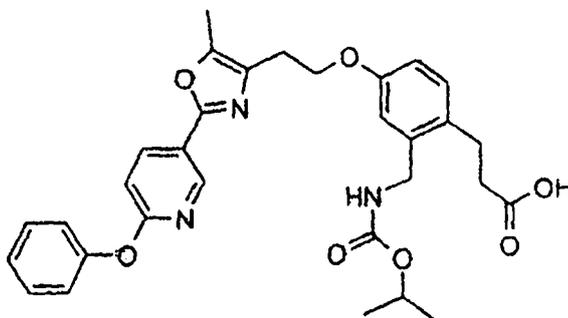
Ejemplo 321

Ácido 3-(2-(2-isopropoxycarbonil-etil)-4-{2-[5-metil-2-(6-fenoxi-piridin-3-il)-oxazol-4-il]etoxi}-fenil)-propiónico

5

10

15



20

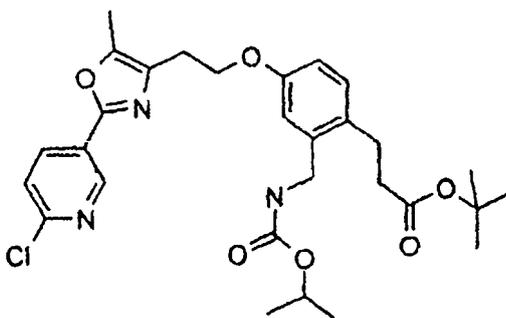
Etapa A

Éster *t*-butílico del ácido 3-(2-(2-isopropoxycarbonil-etil)-4-{2-[5-metil-2-(6-cloro-piridin-3-il)-oxazol-4-il]etoxi}-fenil)-propiónico

25

30

35



40

Se convirtieron tosilato de 2-[2-(6-cloro-piridin-3-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (290 mg, 0,74 mmol) y éster *t*-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(2-isopropoxycarbonil-etil)-fenil]-propiónico (274 mg, 0,81 mmol) en el compuesto del título (183 mg, 44%) de acuerdo con el Procedimiento convencional A. EM (IEN) m/z 559 (M+H)⁺.

45

Etapa B

Ácido 3-(2-(2-isopropoxycarbonil-etil)-4-{2-[5-metil-2-(6-fenoxi-piridin-3-il)-oxazol-4-il]etoxi}-fenil)-propiónico

50

55

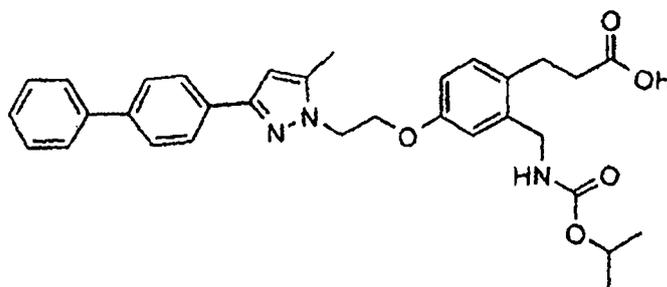
A una suspensión de NaH (20 mg, 0,48 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió fenol (45 mg, 0,48 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 20 min y se añadió éster *t*-butílico del ácido 3-(2-(2-isopropoxycarbonil-etil)-4-{2-[5-metil-2-(6-cloro-piridin-3-il)-oxazol-4-il]etoxi}-fenil)-propiónico (180 mg, 0,32 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante una noche, se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua/salmuera (4 x). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de 3/1 a 1/1 de hexanos/EtOAc), produciendo el intermedio de éster en forma de un aceite (60 mg, 30%). El compuesto del título se generó usando el Procedimiento de hidrólisis convencional C. EM (IEN) m/z 560 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ 1,25 (d, J = 0,5 Hz, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,96 (m, 4H), 4,38 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 5,00 (m, 2H), 6,82 (m, 3H), 6,96 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 8,28 (m, 1H), 8,80 (m, 1H).

60

65

Ejemplo 322

Ácido 3-[4-[2-{3-bifenil-4-il-5-metil-pirazol-1-il)-etoxi]-2-(isopropoxycarbonil-aminometil)-fenil]-propiónico

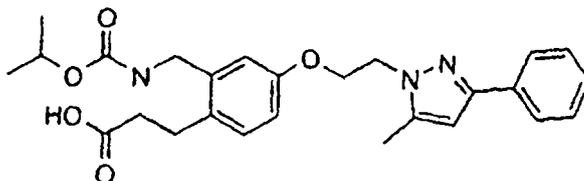


El compuesto del título se preparó a partir de éster *tert*-bútilico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(isopropoxycarbonil-amino-metil)-fenil]-propiónico (Prep 16) y 2-(3-bifenil-4-il-5-metil-pirazol-1-il)-etanol (Prep 11) usando el Procedimiento de acoplamiento convencional B seguido del Procedimiento de hidrólisis convencional C. EM [EN] *m/e* 542 (M+1)⁺.

Los siguientes Ejemplos 323 a 333 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 322.

Ejemplo 323

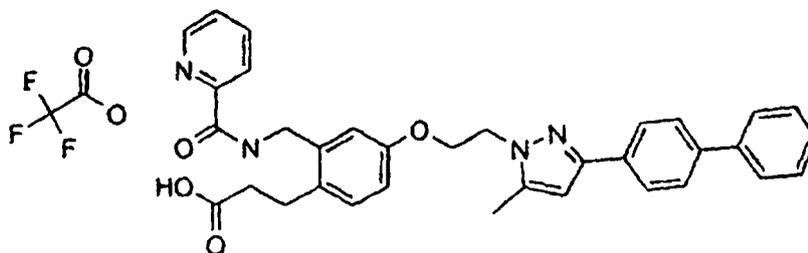
Ácido 3-{2-(isopropoxycarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-3-fenil-pirazol-1-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



EMAR Calculado para C₂₆H₃₂N₃O₅: *m/z* 466,2342. Encontrado: 466,2331.

Ejemplo 324

Trifluoroacetato del ácido 3-(4-[2-(3-bifenil-4-il-5-metil-pirazol-1-il)-etoxi]-2-[[piridin-2-carbonil)-amino]-metil]-fenil)-propiónico

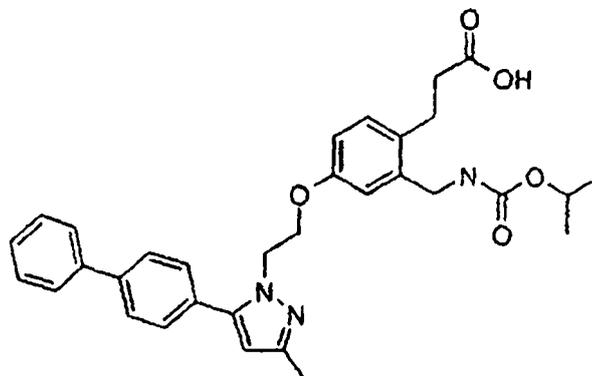


EMAR Calculado para C₂₈H₃₀N₄O₄: *m/z* 486,2267. Encontrado: 486,2233.

ES 2 275 887 T3

Ejemplo 325

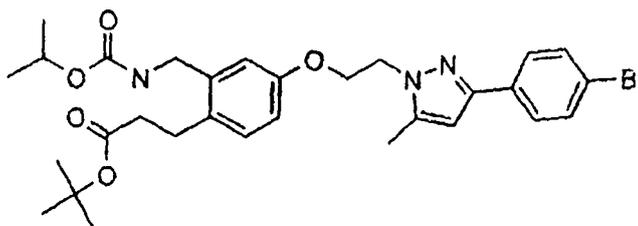
Ácido 3-[4-[2-(5-bifenil-4-il-3-metil-pirazol-1-il)-etoxi]-2-(isopropoxycarbonilaminometil)-fenil]-propiónico



EMAR Calculado para $C_{32}H_{36}N_3O_5$: m/z 542,2655. Encontrado: 542,2678

Ejemplo 326

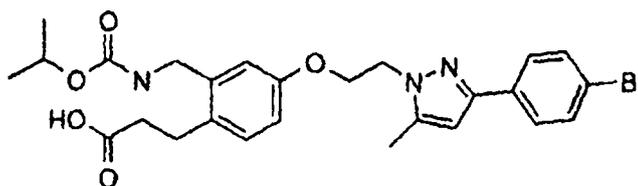
Éster *terc*-butílico del ácido 3-[4-[2-[3-(4-bromo-fenil)-5-metil-pirazol-1-il]-etoxi]-2-(isopropoxycarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



EMAR Calculado para $C_{30}H_{39}BrN_3O_5$: m/z 600,2073. Encontrado: 600,2064.

Ejemplo 327

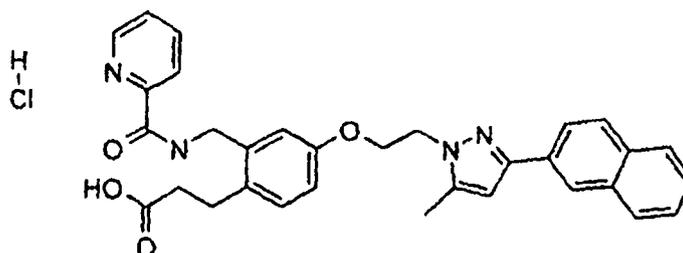
Ácido 3-[4-[2-[3-(4-bromo-fenil)-5-metil-pirazol-1-il]-etoxi]-2-(isopropoxycarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



EMAR Calculado para $C_{26}H_{31}BrN_3O_5$: m/z 544,1447. Encontrado: 544,1456.

Ejemplo 328

Clorhidrato del ácido 3-(4-[2-(5-metil-3-naftalen-2-il-pirazol-1-il)-etoxi]-2-[(piridin-2-carbonil)-amino]-metil)-fenil)-propiónico

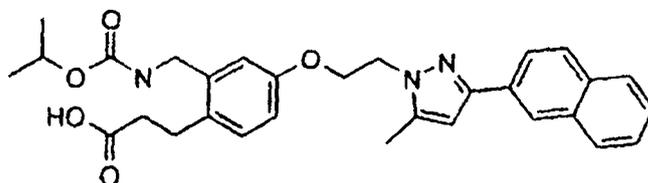


ES 2 275 887 T3

El compuesto anterior se prepara usando el Procedimiento de hidrólisis convencional D. EMAR Calculado para $C_{32}H_{31}N_4O_4$: m/z 535,2345. Encontrado: 535,2343.

Ejemplo 329

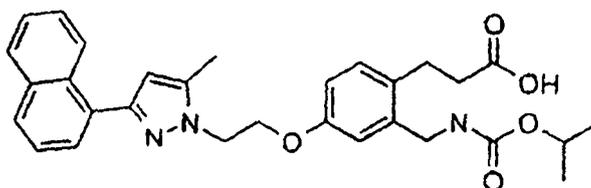
Ácido 3-{2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-3-naftalen-2-il-pirazol-1-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



EMAR Calculado para $C_{30}H_{34}N_3O_5$: m/z 516,2498. Encontrado: 516,2485.

Ejemplo 330

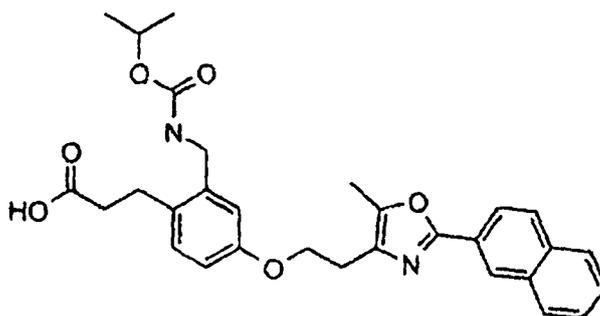
Ácido 3-{2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-3-naftalen-1-il-pirazol-1-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



EMAR Calculado para $C_{30}H_{34}N_3O_5$: m/z 516,2498. Encontrado: 516,2529.

Ejemplo 331

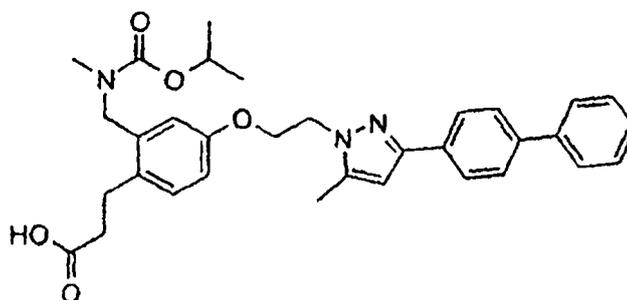
Ácido 3-{2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-naftalen-2-il-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



EMAR Calculado para $C_{30}H_{33}N_2O_6$: m/z 517,2339. Encontrado: 517,2328.

Ejemplo 332

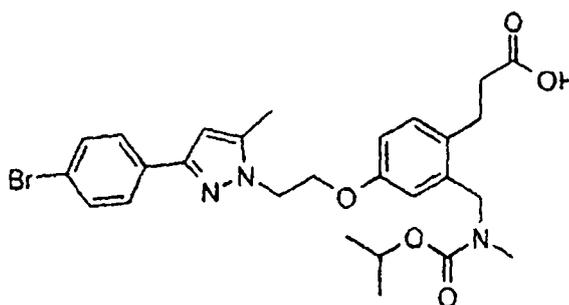
Ácido 3-{4-[2-(3-bifenil-4-il-5-metil-pirazol-1-il)-etoxi]-2-[(isopropoxi-carbonilmetil-amino)-metil]-fenil}-propiónico



EMAR Calculado para $C_{33}H_{38}N_3O_5$: m/z 556,2811. Encontrado: 556,2819

Ejemplo 333

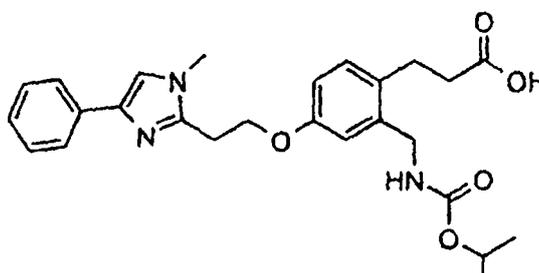
Ácido 3-{4-[2-[3-(4-bromo-fenil)-5-metil-pirazol-1-il]-etoxi]-2-[(isopropoxi-carbonilmetil-amino)-metil]-fenil}-propiónico



EMAR Calculado para $C_{27}H_{33}BrN_3O_6$: m/z 558,1604, Encontrado: 558,1608

Ejemplo 334

Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-[2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etoxi]-fenil]-propiónico



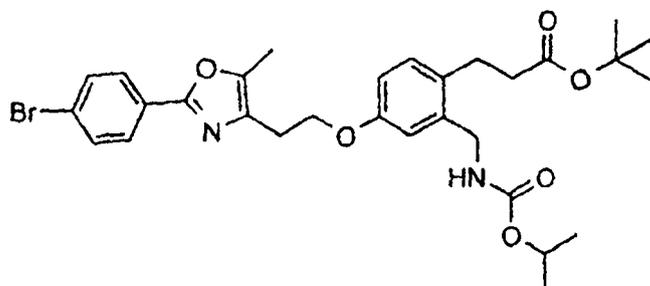
El compuesto del título se preparó a partir de éster *tert*-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(isopropoxicarbonil-amino-metil)-fenil]-propiónico (Prep 16) y 2-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etanol (*J. Med. Chem.* 1998, 41 (25), 5037-5054) usando el Procedimiento de acoplamiento convencional B seguido del Procedimiento de hidrólisis convencional D, produciendo un sólido blanquecino finamente cristalino. EMAR Calculado para $C_{26}H_{31}N_3O_5$: m/z 466,2342. Encontrado: 466,2355.

ES 2 275 887 T3

Modificaciones de Anillo Arilo de Partes Finales

Ejemplo 335

5 *Éster terc-butílico del ácido 3-[4-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico*

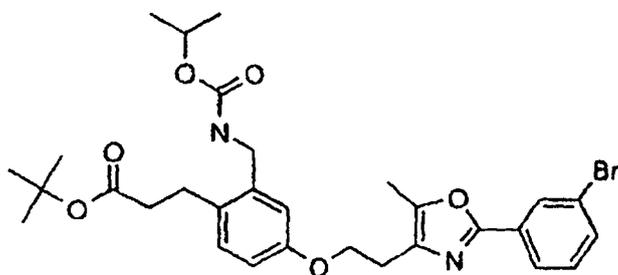


10 Se acoplaron 2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (5,06 g, 11,6 mmol) y éster *terc*-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (3,01 g, 8,92 mmol) usando el Procedimiento convencional A, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,41 g, 64%).
25 EM [EN] m/z 601,603 (M+H).

Los siguientes Ejemplos 336 a 337 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 335.

30 Ejemplo 336

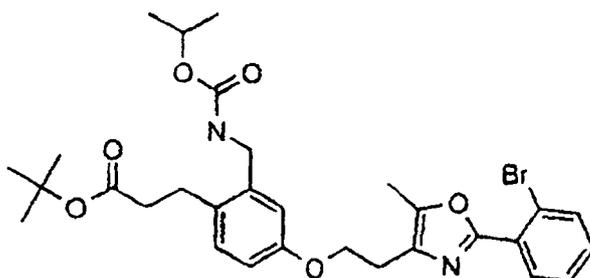
Éster terc-butílico del ácido 3-[4-{2-[2-(3-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



45 EM [EN] m/z 601,603 (M+H).

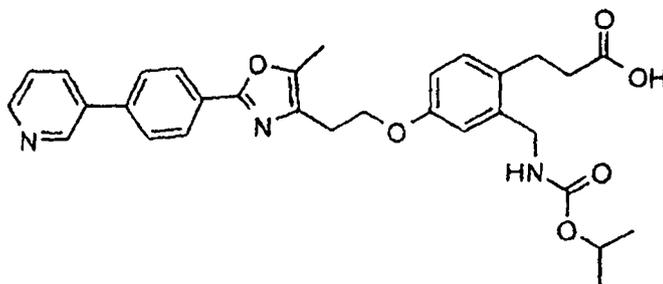
50 Ejemplo 337

Éster terc-butílico del ácido 3-[4-{2-[2-(2-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



Ejemplo 338

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



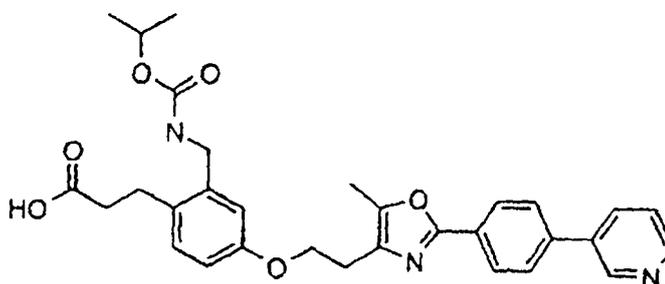
Acoplamiento de Suzuki Usando Ácidos Arilbóricos: Una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido 3-[4-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (450 mg, 0,75 mmol), ácido 3-piridinbórico (120 mg, 0,97 mmol), trifenilfosfina (6 mg, 0,024 mmol) y carbonato sódico acuoso 2 M (3 ml) en *n*-propanol (15 ml) se roció con nitrógeno durante 5 min. Se añadió acetato de paladio (2 mg, 0,008 mmol) y la reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y después se repartió entre agua/EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró, dando el producto bruto (290 mg). Este material se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, obteniendo éster *tert*-butílico del ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-2-(4-piridin-3-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico en forma de un sólido blanco (230 mg, 51%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,25 (d, 6H), 1,42 (s, 9H), 2,42 (s, 3H), 2,51 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,36 (d, 2H), 4,96 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,67 (d, 2H), 8,00 (dt, 1H), 8,12 (d, 2H), 8,65 (dd, 1H), 8,94 (s, 1H). EM [IE+] m/z 600 (M+H).

Este éster (225 mg, 0,375 mmol) se disolvió en THF (15 ml) y se trató con HCl 1 N (1 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 7 h, se enfrió y se concentró. El residuo se destiló azeotrópicamente dos veces con acetonitrilo y se secó en una estufa de vacío dando el compuesto del título, aislado en forma de la sal HCl (140 mg, 64%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,15 (d, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,45 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 4,17 (solapamiento de t y d, 4H), 4,75 (c, 1H), 6,77 (m, 2H), 7,07 (dd, 1H), 7,55 (t, 1H), 8,02 (m, 4H), 8,73 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,25 (s, 1H). EM [IE+] m/z 544 (M+H).

Los siguientes Ejemplos 339 a 367 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 338

Ejemplo 339

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



EM (EN) m/z 544 (M+1).

ES 2 275 887 T3

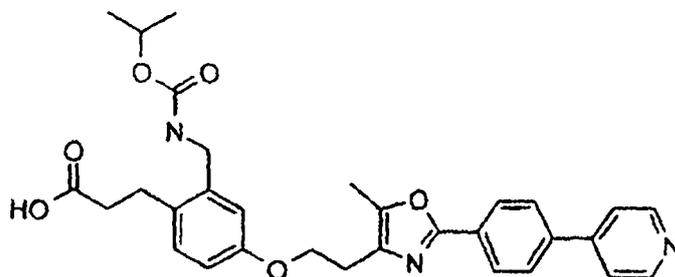
Ejemplo 340

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

5

10

15



EM (EN) m/z 544 (M+1).

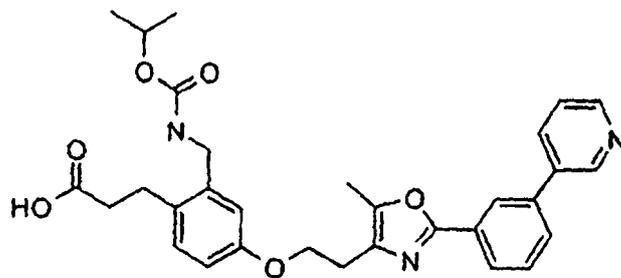
20 Ejemplo 341

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

25

30

35



EM (EN) m/z 544 (M+1).

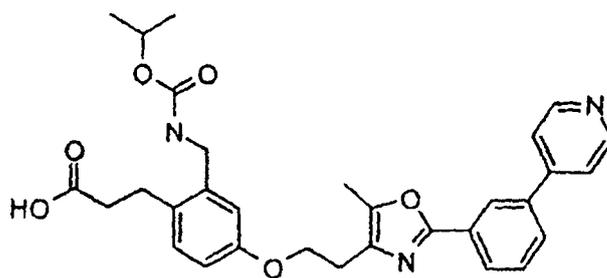
40 Ejemplo 342

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

45

50

55



EM (EN) m/z 544 (M+1).

60

65

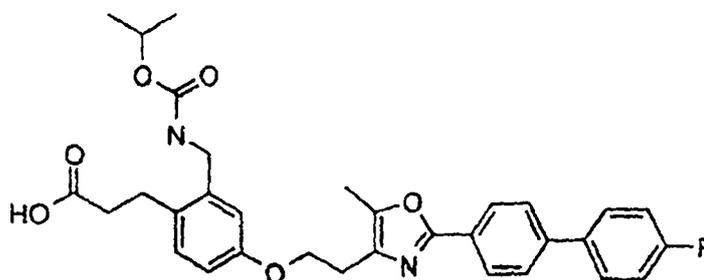
Ejemplo 343

Ácido 3-[4-{2-[2-(4'-fluorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil]-propiónico

5

10

15



EM (EN) m/z 559 (M+1).

20

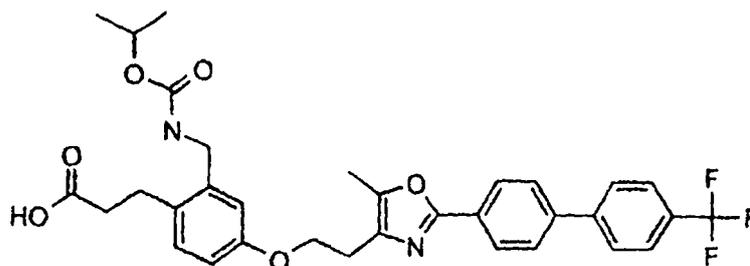
Ejemplo 344

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

25

30

35



EM (EN) m/z 609 (M+1).

40

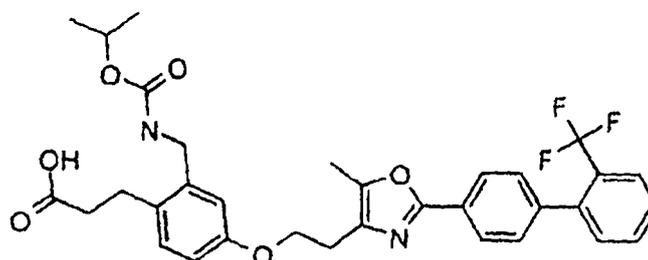
Ejemplo 345

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

45

50

55



EM (EN) m/z 609 (M+1).

60

65

ES 2 275 887 T3

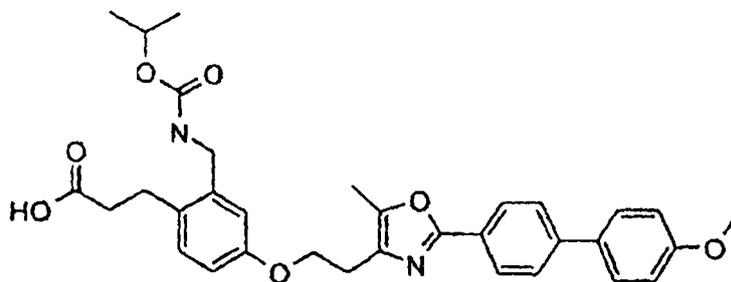
Ejemplo 346

Ácido 3-(2-(isopropoxycarbonilaminometil)-4-{2-[2-(4'-metoxibifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenil)-propiónico

5

10

15



20

EM (EN) m/z 571 (M+1).

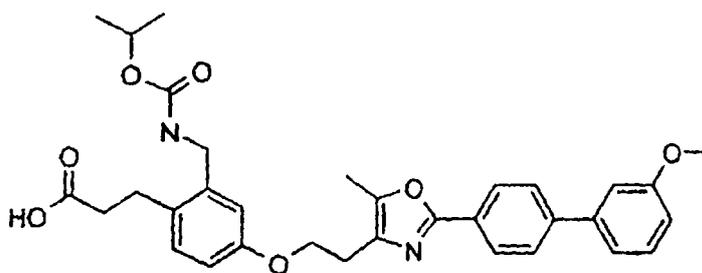
Ejemplo 347

Ácido 3-(2-(isopropoxycarbonilaminometil)-4-{2-[2-(3'-metoxibifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenil)-propiónico

25

30

35



40

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,16 (d, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,45 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,17 (m, 4H), 4,77 (m, 1H), 6,74-7,55 (m, 7H), 7,83 (d, 2H), 7,99 (d, 2H).

Ejemplo 348

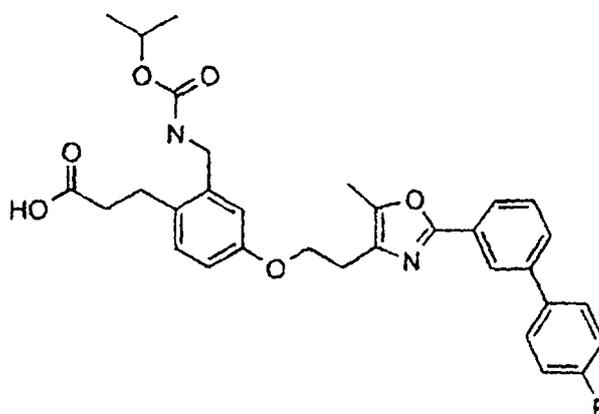
Ácido 3-(4-{2-[2-(4'-fluorobifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxycarbonilaminometil)fenil)-propiónico

45

50

55

60



EM (EN) m/z 559 (M+1).

65

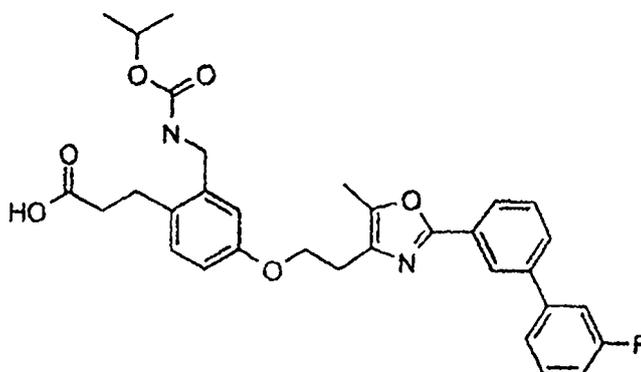
Ejemplo 349

Ácido 3-[4-{2-[2-(3'-fluorobifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil]-propiónico

5

10

15



20

EM (EN) m/z 546 (M+1).

Ejemplo 350

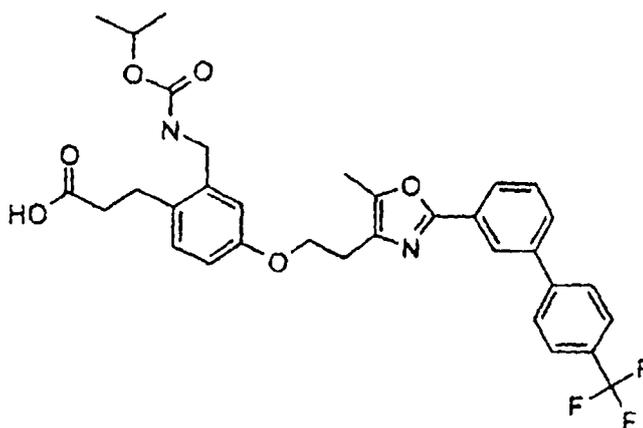
25

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

30

35

40



45

$^1\text{H RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,15 (d, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,45 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,96 (t, 2H), 4,17 (m, 4H), 4,75 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,83-8,05 (m, 5H), 8,20 (s, 1H).

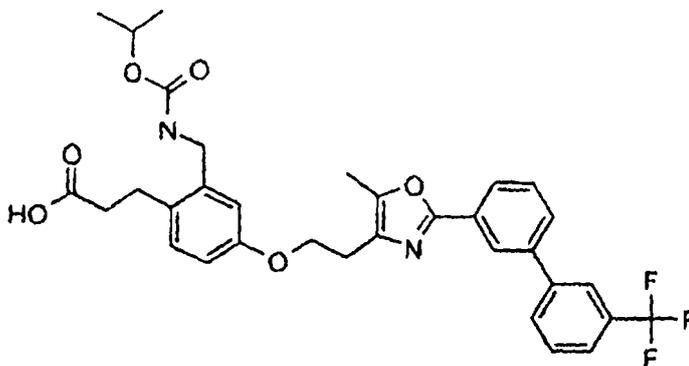
Ejemplo 351

50

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

55

60



65

$^1\text{H RMN}$ (DMSO- d_6) δ 1,14 (d, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,45 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 4,16 (m, 4H), 4,74 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,47-8,20 (m, 8H).

ES 2 275 887 T3

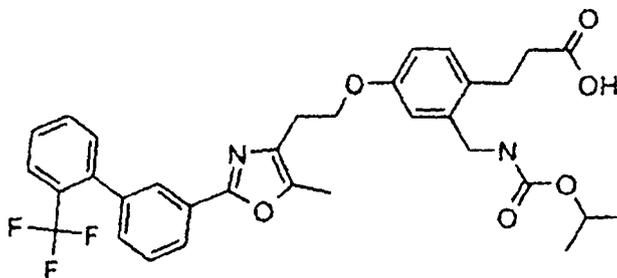
Ejemplo 352

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

5

10

15



¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,13 (d, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,44 (t, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,93 (t, 2H), 4,15 (m, 4H), 4,74 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,40-8,00 (m, 8H).

20

Ejemplo 353

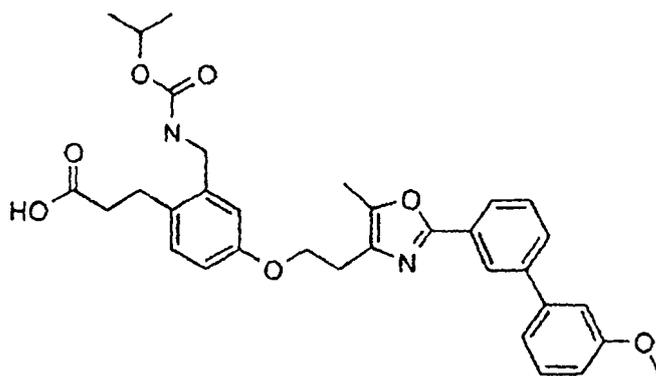
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-[2-(3'-metoxibifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenil)-propiónico

25

30

35

40



EM (EN) m/z 573 (M+1).

45

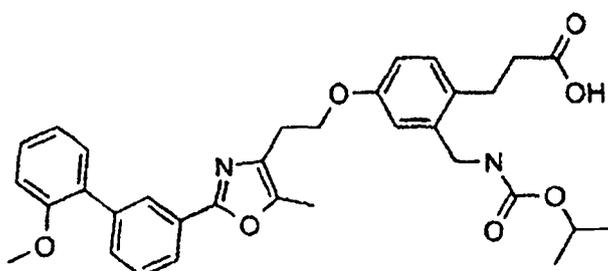
Ejemplo 354

Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-[2-(2'-metoxibifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenil)-propiónico

50

55

60



¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,13 (d, 6H), 2,40 (s, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,93 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,16 (m, 4H), 4,75 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,32-8,05 (m, 6H).

65

ES 2 275 887 T3

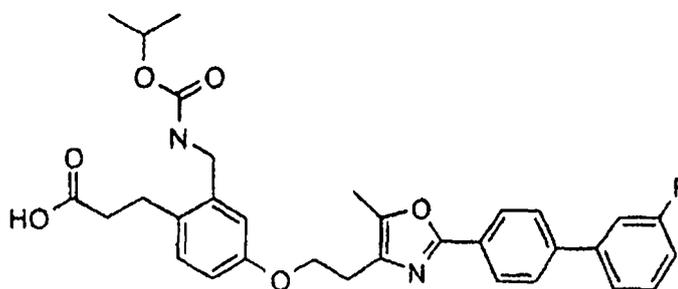
Ejemplo 355

Ácido 3-[4-{2-[2-(3'-fluorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil]-propiónico

5

10

15



EM (EN) m/z 559 (M+1).

20

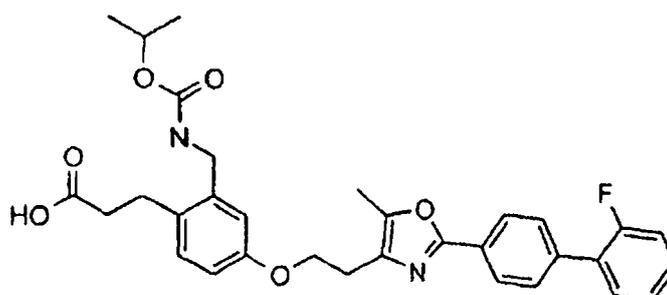
Ejemplo 356

Ácido 3-[4-{2-[2-(2'-fluoro-bifenil-4-il)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)-fenil]-propiónico

25

30

35



40

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,25 (d, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,65 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,38 (d a, 2H), 4,96 (m, 1H), 5,03 (s a, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,19-7,55 (m, 6H), 7,65 (dd, 2H), 8,06 (dd, 2H).

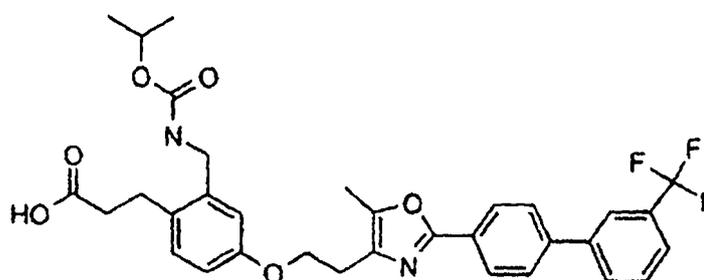
Ejemplo 357

45

Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-5-metil-2-(3'-trifluorometilbifenil-4-il)oxazol-4-il]etoxi}fenil)-propiónico

50

55



60

EM (EN) m/z 561 (M+1).

65

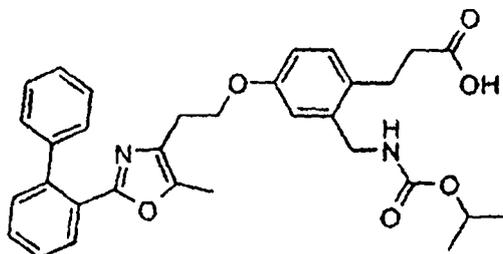
Ejemplo 358

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

5

10

15



EM (EN) m/z 543,2 (M+1)⁺.

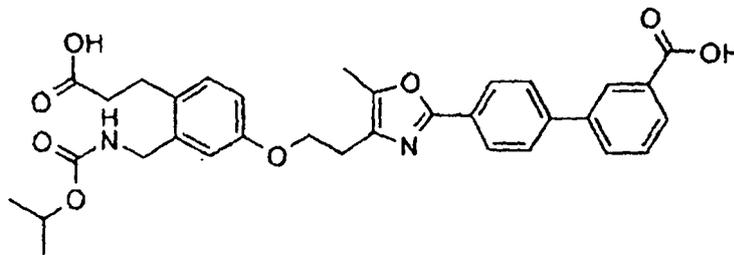
Ejemplo 359

20

Ácido 4'-(4-[2-[4-(2-carboxi-etil)-3-(isopropoxycarbonilamino-metil)-fenoxi]-etil]-5-metil-oxazol-2-il)-bifenil-3-carboxílico

25

30



35

El compuesto anterior se prepara después de una etapa de hidrólisis adicional usando el Procedimiento Convencional E. EM (EN) m/z 587,3 (M+1)⁺.

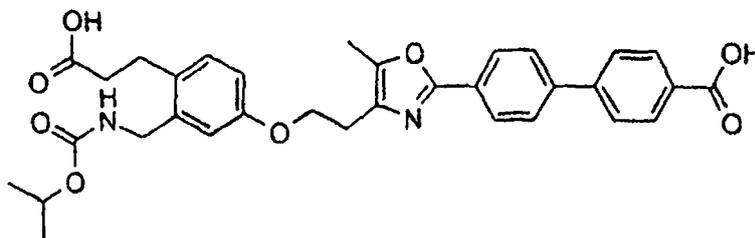
Ejemplo 360

40

Ácido 4'-(4-[2-[4-(2-carboxi-etil)-3-(isopropoxycarbonilamino-metil)-fenoxi]-etil]-5-metil-oxazol-2-il)-bifenil-4-carboxílico

45

50



55

El compuesto anterior se prepara después de una etapa de hidrólisis adicional usando el Procedimiento convencional E. EM (EN) m/z 587,2 (M+1)⁺.

60

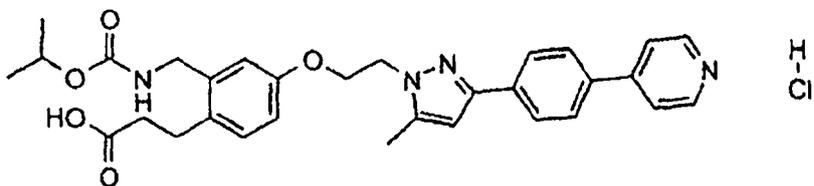
65

ES 2 275 887 T3

Ejemplo 361

Clorhidrato del ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-3-(4-piridin-4-il-fenil)-pirazol-1-il]-etoxi}-fenil)-propiónico

5



10

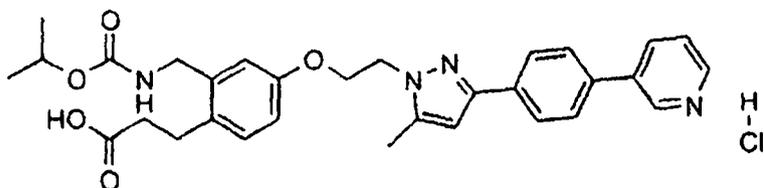
15

EMAR Calculado para $C_{31}H_{35}N_4O_5$: m/z 543,2607. Encontrado: 543,2614.

Ejemplo 362

Clorhidrato del ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-3-(4-piridin-3-il-fenil)-pirazol-1-il]-etoxi}-fenil)-propiónico

20



25

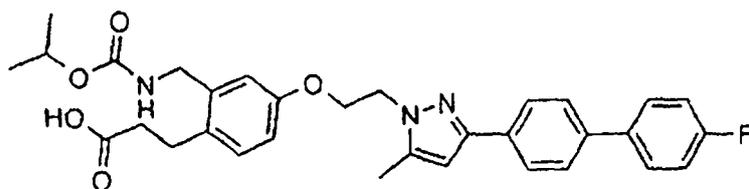
30

EMAR Calculado para $C_{31}H_{35}N_4O_5$: m/z 543,2607. Encontrado: 543,2612.

Ejemplo 363

Ácido 3-[4-{2-[3-{4'-fluoro-bifenil-4-il}-5-metil-pirazol-1-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico

40



45

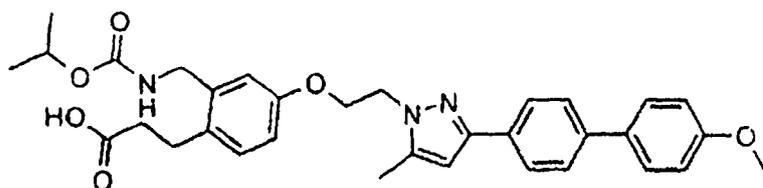
50

EMAR Calculado para $C_{28}H_{35}FN_3O_5$: m/z 560,2561. Encontrado: 560,2575.

Ejemplo 364

Ácido 3-[4-{2-[3-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-5-metil-pirazol-1-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico

55



60

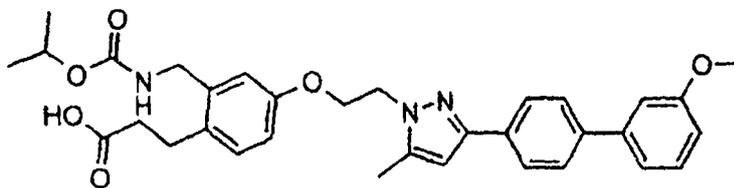
65

EMAR Calculado para $C_{33}H_{38}N_3O_6$: m/z 572,2761. Encontrado: 572,2752.

ES 2 275 887 T3

Ejemplo 365

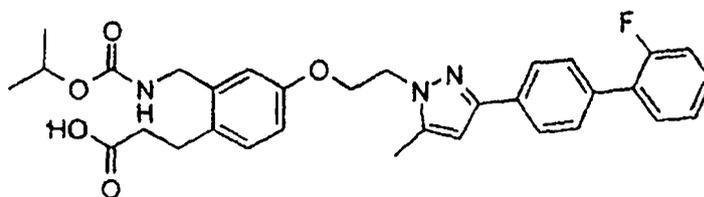
Ácido 3-[4-{2-[3-(3'-metoxi-bifenil-4-il)-5-metil-pirazol-1-il]-etoxi}-2-(isopropoxycarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



EMAR Calculado para $C_{33}H_{38}N_3O_6$; m/z 572,2761. Encontrado: 572,2776.

Ejemplo 366

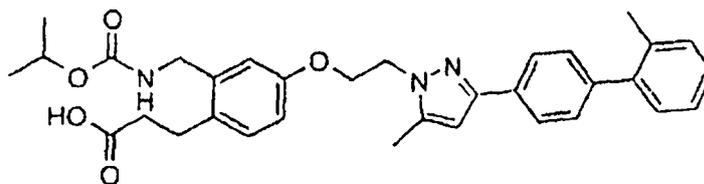
Ácido 3-[4-{2-[3-(2'-fluoro-bifenil-4-il)-5-metil-pirazol-1-il]-etoxi}-2-(isopropoxycarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



EMAR Calculado para $C_{32}H_{35}FN_3O_5$; m/z 560,2561. Encontrado: 560,2540.

Ejemplo 367

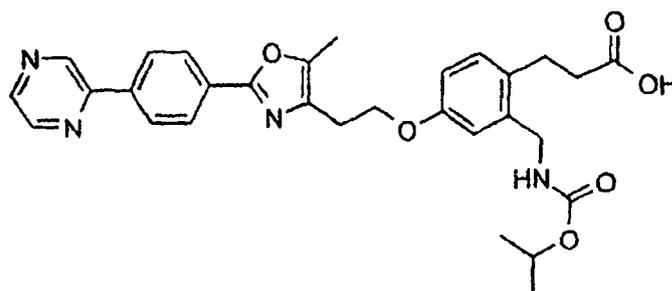
Ácido 3-[4-{2-[3-(2'-metil-bifenil-4-il)-5-metil-pirazol-1-il]-etoxi}-2-(isopropoxycarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



EMAR Calculado para $C_{33}H_{38}N_3O_5$; m/z 556,2811. Encontrado: 556,2802.

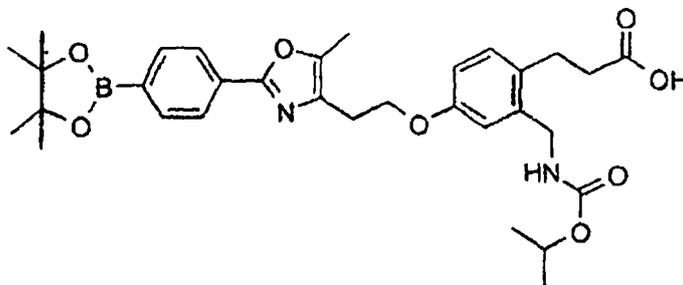
Ejemplo 368

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



Etapa A

Ácido 3-[2-(isopropoxycarbonilamino-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



Una solución de éster *tert*-butílico del ácido 3-[4-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxycarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (4,00 g, 6,65 mmol) en DMSO (50 ml) se trató con *bis*(pinacolato)diborano (2,20 g, 8,64 mmol) y acetato potásico (1,96 g, 19,95 mmol). La solución se roció con nitrógeno durante 10 min, se añadió Pd(dppf)Cl₂ (980 mg, 1,20 mmol; complejo 1:1 con CH₂Cl₂) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4 h. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (9:1 de hexanos:acetato de etilo) produjo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (2,81 g). ¹H RMN (300 MHz CDCl₃) δ 1,25 (d, 6H), 1,26 (s, 9H), 1,37 (s, 12H), 2,40 (s, 3H), 2,51 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,35 (d, 2H), 4,97 (m a, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,99 (d, 2H). EM [IE+] 649 (M+H).

Etapa B

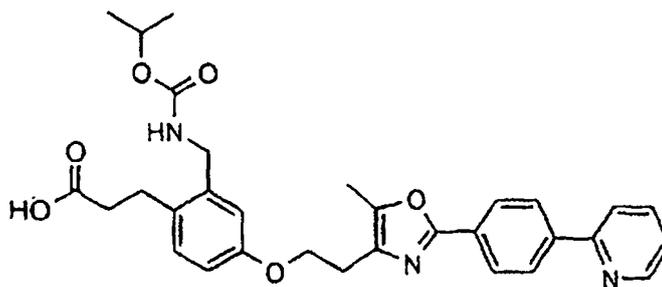
Ácido 3-(2-(isopropoxycarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-2-(4-pirazin-2-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico

Acoplamiento de Suzuki usando compuestos de haloarilo: A un matraz de 3 bocas se le añadieron ácido 3-[2-(isopropoxycarbonilamino-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 (500 g, 0,771 mmol), CsF (258 g, 1,69 mmol), PdCl₂(dppf) (0,057 g, 0,07 mmol) y 2-cloropirazina (0,0971 g, 0,85 mmol) y la mezcla se disolvió en dioxano anhidro (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100°C en una corriente de N₂ durante aproximadamente 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con NaCl saturado (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se filtró a través de Celite, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto (1,2 g) se purificó por cromatografía radial (EtOAc al 10-70%/hexanos), dando el intermedio de éster (0,312 g): EM (EN) m/z 601 (M+H)⁺. El éster se disolvió en HCl 4 M/dioxano (10 ml). La mezcla se agitó en atmósfera de N₂ durante 16 h y se concentró, dando el compuesto del título (305 mg, 72%): EM (EN) m/z 545 (M+H)⁺. Anál. calculado para C 66,16%, H 5,92%, N 10,29%. Encontrado C 65,97%, H 6,07%, N 10,45%.

Los siguientes Ejemplos 369 a 382 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 368.

Ejemplo 369

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

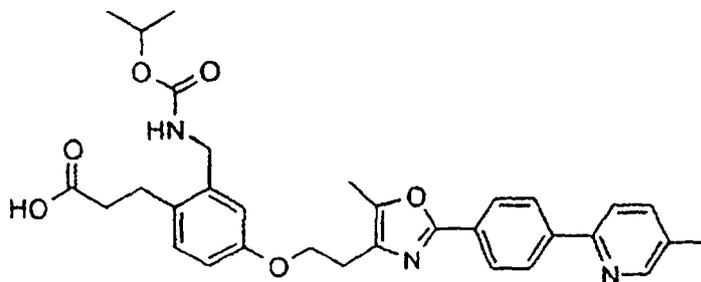


EM (EN) m/z 544 (M+1).

ES 2 275 887 T3

Ejemplo 370

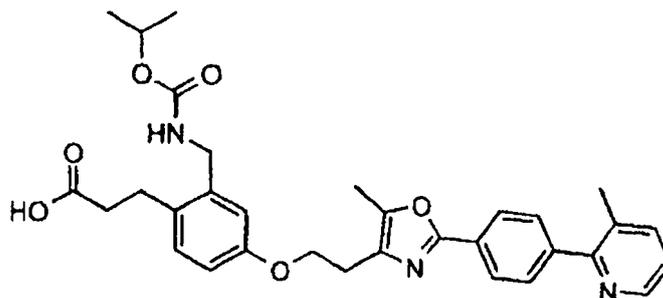
Ácido 3-[2-(isopropoxycarbonilaminometil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenil]-propiónico



EM (EN) m/z 558 (M+1).

Ejemplo 371

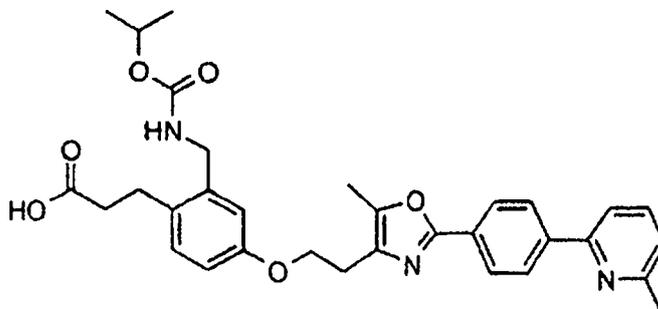
Ácido 3-[2-(isopropoxycarbonilaminometil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(3-metilpiridin-2-il)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenil]-propiónico



EM (EN) m/z 558 (M+1).

Ejemplo 372

Ácido 3-[2-(isopropoxycarbonilaminometil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenil]-propiónico



EM (EN) m/z 492 (M+1).

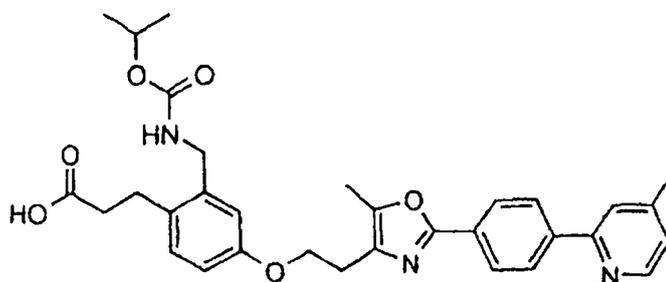
Ejemplo 373

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

5

10

15



20

EM (EN) m/z 558 (M+1).

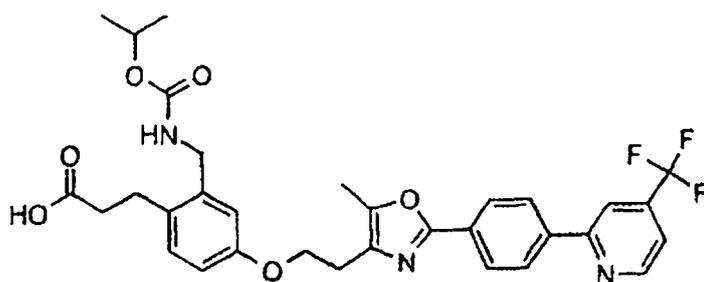
Ejemplo 374

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

25

30

35



40

EM (EN) m/z 612 (M+1).

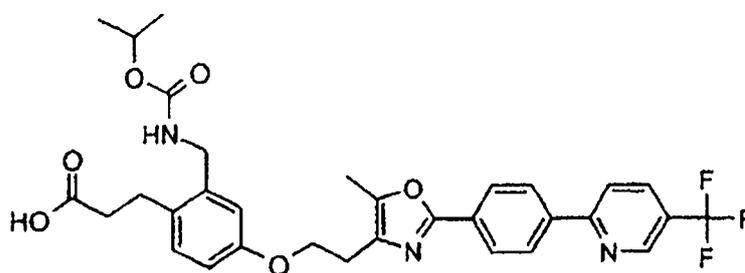
Ejemplo 375

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

45

50

55



60

EM (EN) m/z 612 (M+1).

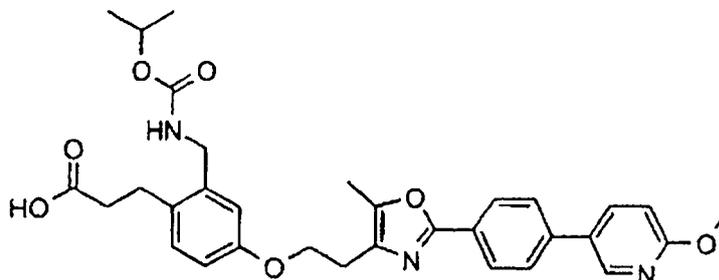
65

ES 2 275 887 T3

Ejemplo 376

Ácido 3-[2-(isopropoxycarbonilaminometil)-4-(2-[2-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-5-metiloxazol-4-il]etoxi)fenil]-propiónico

5



10

15

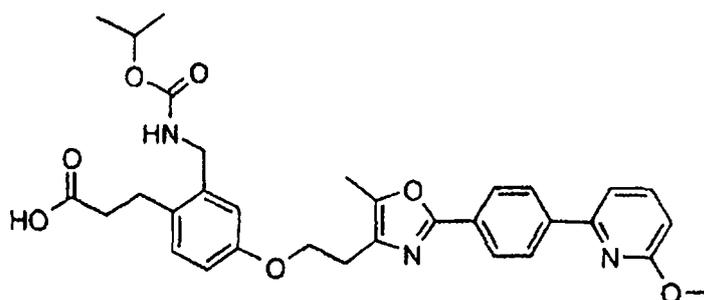
EM (EN) m/z 574 (M+1).

20

Ejemplo 377

Ácido 3-[2-(isopropoxycarbonilaminometil)-4-(2-[2-[4-(6-metoxipiridin-2-il)fenil]-5-metiloxazol-4-il]etoxi)fenil]-propiónico

25



30

35

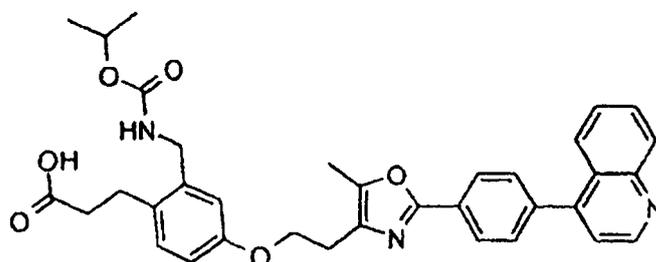
EM (EN) m/z 574 (M+1).

40

Ejemplo 378

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

45



50

55

EM (EN) m/z 594 (M+1).

60

65

ES 2 275 887 T3

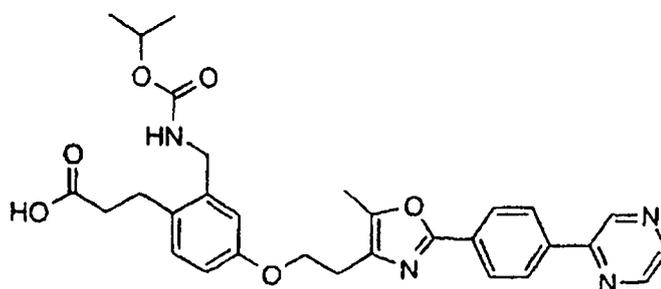
Ejemplo 379

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

5

10

15



EM (EN) m/z 545 (M+1).

20

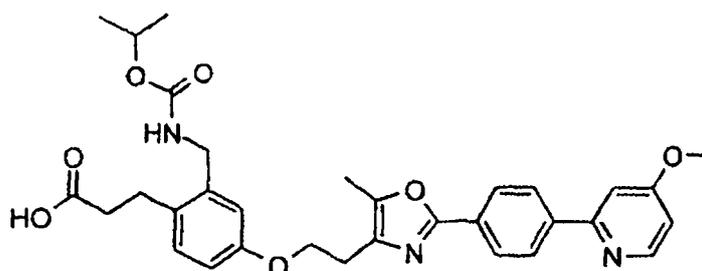
Ejemplo 380

Ácido 3-[2-(isopropoxycarbonilaminometil)-4-(2-{2-[4-(4-metoxipiridin-2-il)fenil]-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenil)-propiónico

25

30

35



EM (EN) m/z 574 (M+1).

40

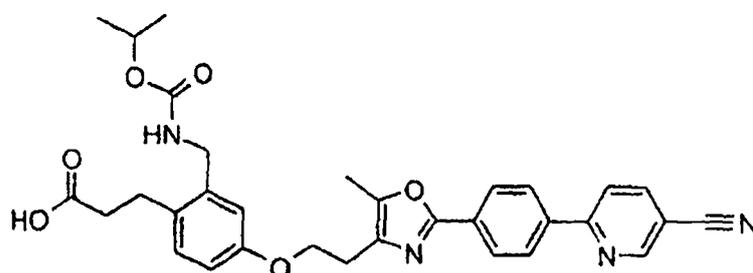
Ejemplo 381

Ácido 3-[4-(2-{2-[4-(5-cianopiridin-2-il)fenil]-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxycarbonilaminometil)fenil)-propiónico

45

50

55



EM (EN) m/z 569 (M+1).

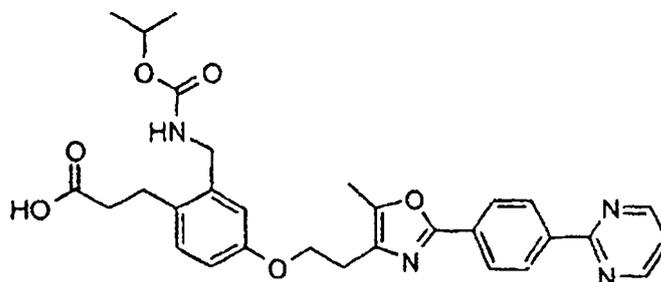
60

65

ES 2 275 887 T3

Ejemplo 382

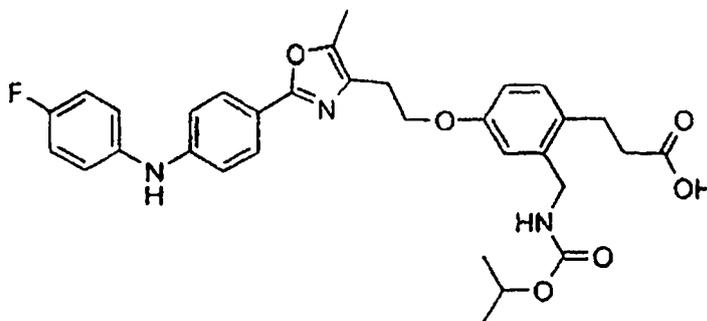
Ácido 3-(2-(isopropoxycarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-2-(4-pirimidin-2-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico



EM (EN) m/z 545 (M+H)⁺. Anál. calculado para C 66,16%, H 5,92%, N 10,29%. Encontrado C 65,87%, H 6,17%, N 10,53%.

Ejemplo 383

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

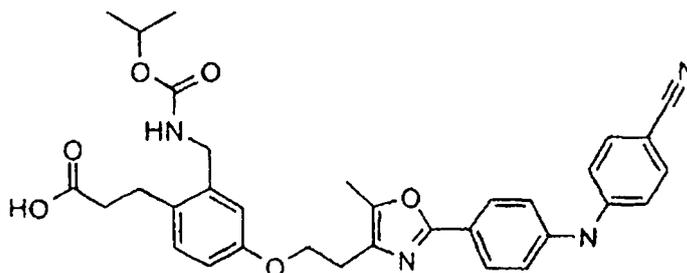


Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido 3-[4-(2-{2-(4-bromo-fenil)-5-metoxi-oxazol-4-il}-etoxi)-2-(isopropoxycarbonilamino-metil)-propiónico (0,10 g, 0,17 mmol) en DME (5 ml) en un aparato tubular sellado. Se burbujeó N₂ a través de la solución y se añadieron 4-fluoroanilina (24 mg, 0,20 mmol), 2-(di-*t*-butilfosfino)-bifenilo (20 mg), Pd₂(dba)₃ (10 mg) y K₃PO₄ (50 mg, 0,24 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (de 2/1 a 1/1 de hexanos/EtOAc). Usando el Procedimiento de hidrólisis convencional C, este material se convirtió en el compuesto del título en forma de un aceite (25 mg): EM (IEN) m/z 594 (M+H)⁺.

Los siguientes Ejemplos 384 a 387 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 383.

Ejemplo 384

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



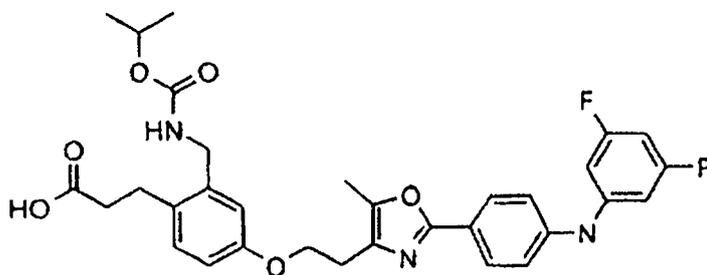
EM (EN) m/z 583 (M+1).

ES 2 275 887 T3

Ejemplo 385

Ácido 3-[4-(2-{2-[4-(3,5-difluoro-fenilamino)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico

5



10

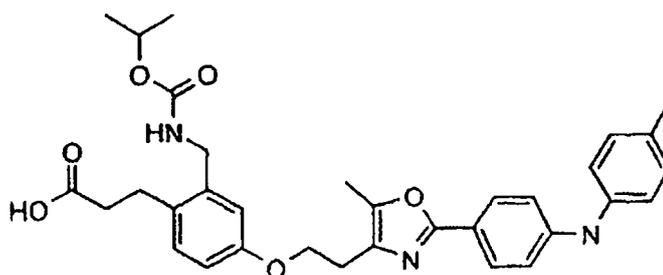
15

EM (EN) m/z 594 (M+1).

Ejemplo 386

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

25



30

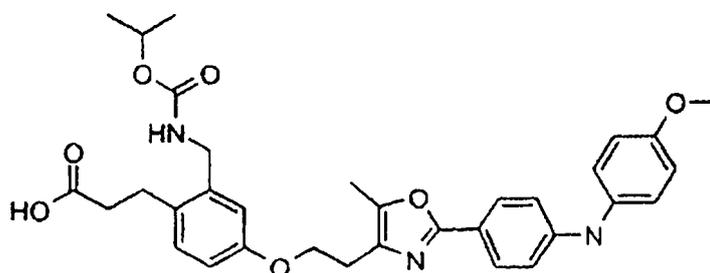
35

EM (EN) m/z 572 (M+1).

Ejemplo 387

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

45



50

55

EM (EN) m/z 588 (M+1).

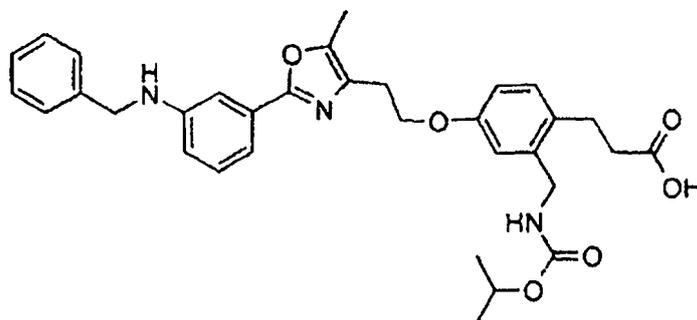
60

65

ES 2 275 887 T3

Ejemplo 390

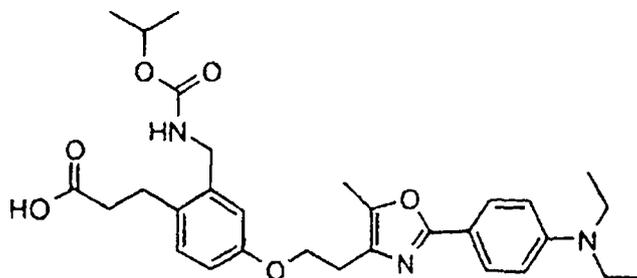
Ácido 3-[4-(2-{2-[3-bencilamino-fenil]-5-metil-oxazol-4-il}-etoxi)-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido 3-[4-{2-[2-{3-bromo-fenil}-5-metoxi-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-propiónico (0,10 g, 0,17 mmol) en tolueno (5 ml) en un aparato tubular sellado. Se burbujeó N_2 a través de la solución y se añadieron bencilamina (46 μ l, 0,42 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-bifenilo (12 mg), Pd_2 (dba)₃ (16 mg) y *t*-BuONa (23 mg, 0,24 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (de 2/1 a 1/1 de hexanos/EtOAc). Usando el Procedimiento de hidrólisis convencional C, este material se convirtió en el ácido carboxílico correspondiente; el compuesto del título se aisló en forma de la sal HCl por tratamiento con HCl 1 M en éter (15 mg). EM (EN) m/z 572 (M+H)⁺.

Ejemplo 391

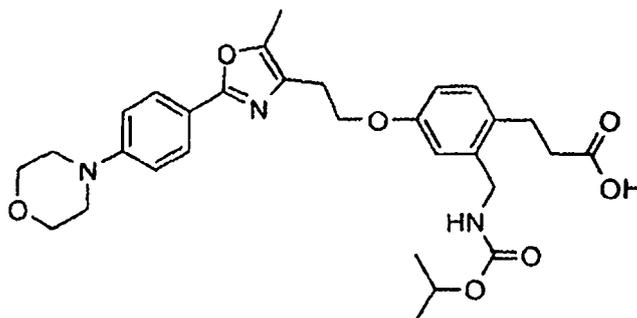
Ácido 3-[4-{2-[2-(4-dietilamino-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



El compuesto anterior se prepara siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 390 con la excepción de que la reacción se realiza en DME a 80°C. EM (EN) m/z 538,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 392

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



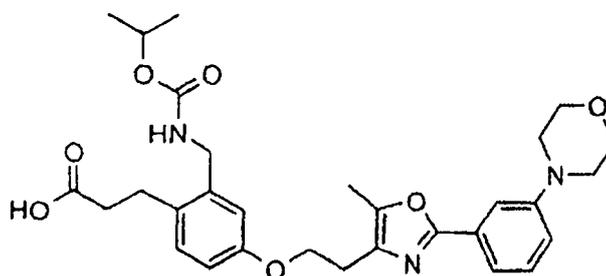
ES 2 275 887 T3

Una solución de éster *tert*-butilico del ácido 3-[4-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxi-carbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (60 mg, 0,100 mmol) en tolueno (3,0 ml) en un aparato tubular sellado en una atmósfera de N₂ se trató con Pd(OAc)₂ (5 mg), 2-{di-*t*-butilfosfino)bifenilo (10 mg), morfolina (17 mg, 0,20 mmol) y *t*-butóxido sódico (19 mg, 0,200 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 105°C durante 14 h. La mezcla se enfrió y se purificó directamente usando cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30-50%/hexanos), produciendo el intermedio de éster. Una solución de éster en TFA (1,0 ml)/CH₂Cl₂ (1,5 ml)/H₂O (0,1 ml) se agitó durante 14 h y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc/HOAc, 5/5/0,02), produciendo el compuesto del título (36 mg, 65%): EM (IEN) m/z 552,3 (M+H)⁺.

Los siguientes Ejemplos 393 a 395 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 392.

Ejemplo 393

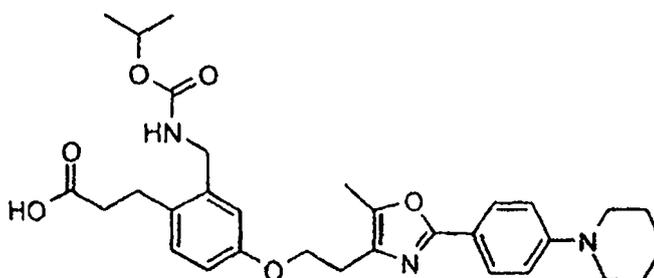
Ácido 3-(2-(isopropoxycarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-2-(3-morfolin-4-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico



EM (IEN) m/z 552,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 394

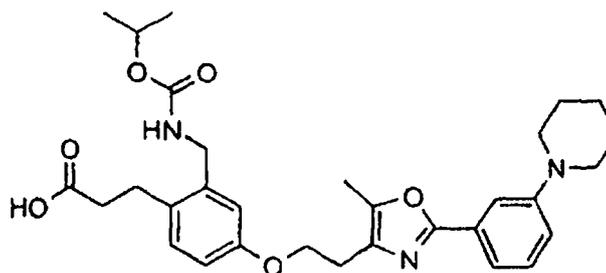
Ácido 3-(2-(isopropoxycarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-2-(4-piperidin-1-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico



EM (IEN) m/z 550,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 395

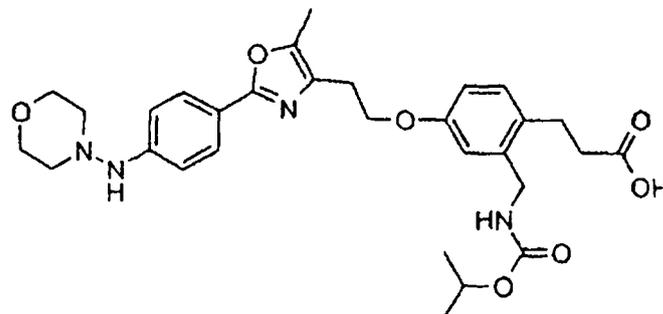
Ácido 3-(2-(isopropoxycarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-2-(3-piperidin-1-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico



EM (IEN) m/z 550,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 396

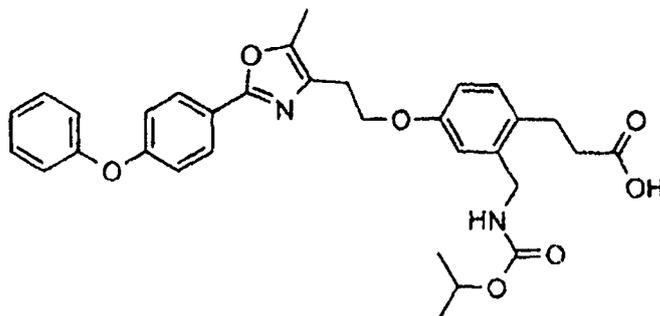
Ácido 3-[2-(isopropoxycarbonilamino-metil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(morfolin-4-ilamino)-fenil]-oxazol-4-il}-etoxi)-fenil]-propiónico



Una solución de éster *tert*-butílico del ácido 3-[4-{2-(2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi}-2-(isopropoxycarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (120 mg, 0,200 mmol) en tolueno (2,0 ml) en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de N₂ se trató con Pd₂(dba)₃ (10 mg), 2-(di-*t*-butilfosfina)bifenilo (10 mg), *N*-aminomorfolina (29 mg, 0,28 mmol) y *t*-butóxido sódico (38 mg, 0,40 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 100°C durante 60 min. La mezcla se enfrió y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 5-10%/EtOAc), produciendo directamente el compuesto del título (22 mg, 21%): EM (IEN) m/z 567,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 397

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



Una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido 3-[4-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxycarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (0,44 mmol, 0,24 g), fenol (0,53 mmol, 0,050 g), K₃PO₄ (0,88 mmol, 0,19 g), 2-(di-*t*-butilfosfina)bifenilo (0,066 mmol, 0,020 g) y Pd(OAc)₂ (0,044 mmol, 0,010 g) en tolueno (7 ml) se desgasificó al vacío, se cargó de nuevo con nitrógeno (3 x) y se calentó a 110°C durante 18 h. Se añadieron más Pd(OAc)₂ (10 mg) y 2-(di-*t*-butilfosfina)bifenilo (20 mg) para garantizar que se completara la reacción y la mezcla se calentó durante 5 h. Después de la refrigeración, la mezcla se puso directamente en una columna sobre gel de sílice y se eluyó con EtOAc al 30%-50%/hexanos, dando éster *tert*-butílico del ácido 3-(2-(isopropoxycarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-2-(4-fenoxi-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico (0,11 g).

El éster *tert*-butílico (0,18 mmol, 0,11 g) se disolvió en CH₂Cl₂ (3 ml) y se añadió TFA al 90%/agua (5 ml). La mezcla se agitó durante 3 h y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50%/hexanos), dando un aceite. La trituración con Et₂O dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (90 mg, 90%): ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 7,56 (t, 2H, *J* = 7,9 Hz), 7,37-7,20 (m, 6H), 7,0-6,93 (m, 2H), 5,11 (sept., 1H, *J* = 6,3 Hz), 4,53 (d, 2H, *J* = 5,1 Hz), 4,38 (t, 2H, *J* = 6,7 Hz), 3,12 (c, 4H, *J* = 7,3 Hz), 2,80 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 2,54 (s, 3H), 1,41 (d, 6H, *J* = 6,3 Hz).

Los siguientes Ejemplos 398 a 405 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en Ejemplos 396 y 397.

ES 2 275 887 T3

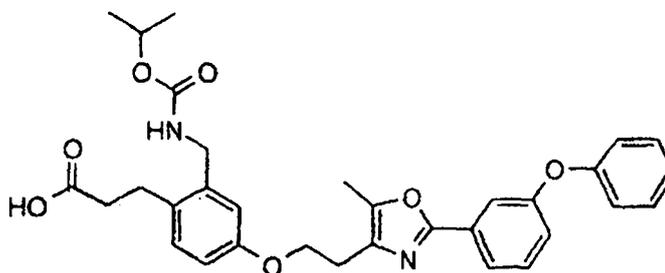
Ejemplo 398

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

5

10

15



EM (IEN) m/z 559,2 (M+H)⁺.

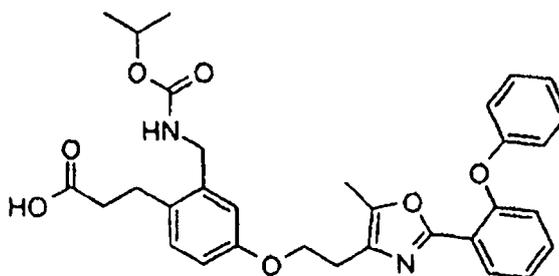
20 Ejemplo 399

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

25

30

35



EM (IEN) 559 (M+H)⁺. Anál. calculado para C₃₂H₃₄N₂O₇: C, 68,8; H, 6,1; N, 5,0. Encontrado: C, 67,9; H, 6,2; N, 5,3.

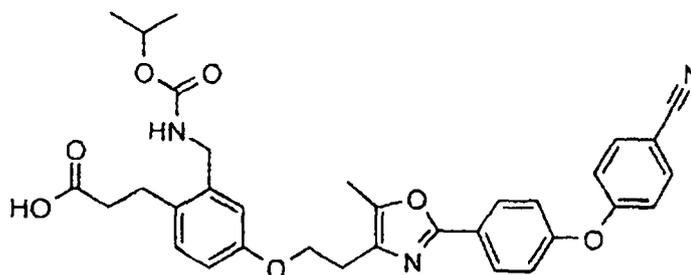
40 Ejemplo 400

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

45

50

55



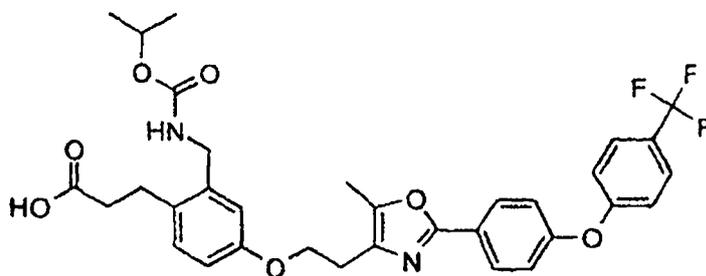
EM (EN) m/z 584.

60

65

Ejemplo 401

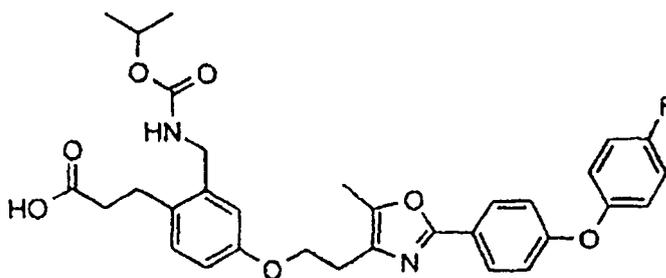
Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(4-trifluorometilfenoxi)-fenil]-oxazol-4-il}-etoxi)-fenil]-propiónico



EM (EN) m/z 627 (M+1).

Ejemplo 402

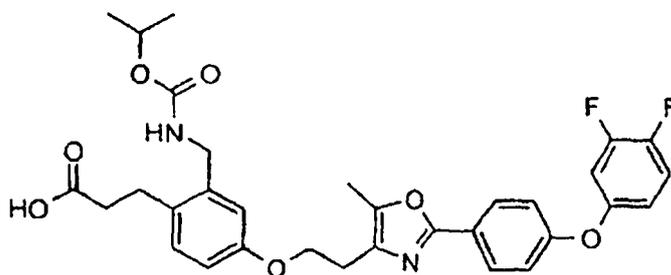
Ácido 3-[4-(2-{2-[4-(4-fluorofenoxi)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il}-etoxi)-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



EM (EN) m/z 577 (M+1).

Ejemplo 403

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



EM (EN) m/z 595 (M+1).

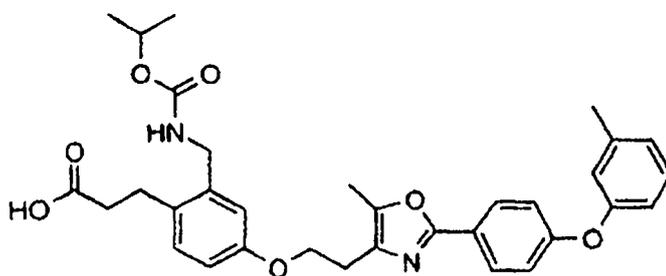
Ejemplo 404

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

5

10

15



EM (EN) m/z 573 (M+1).

20

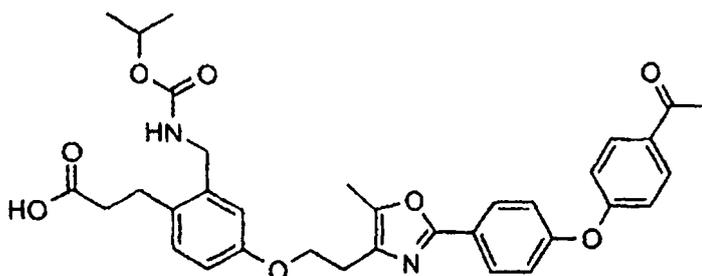
Ejemplo 405

Ácido 3-[4-(2-[2-[4-(4-acetil-fenoxi)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi)-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico

25

30

35



EM (EN) m/z 601 (M+1).

40

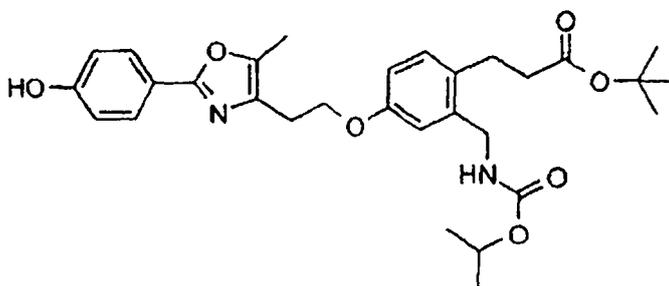
Ejemplo 406

Éster *terc*-butílico del ácido 3-[4-(2-[2-(4-hidroxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi)-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico

45

50

55



De acuerdo con el procedimiento en *Organic Synthesis*, vol. V, p. 918, una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilamino-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 (1,4 g, 2,16 mmol, Ejemplo 368, Etapa A) en THF (8 ml) se trató con ácido acético glacial (194 mg, 3,24 mmol) a 0°C. Una solución de H₂O₂ al 30% en agua (4,75 ml) se diluyó con H₂O (1 ml) y se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se trató con una solución acuosa 1 M de Na₂S₂O₃ (50 ml). El THF se retiró al vacío y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con Na₂S₂O₃ 1 M (2 x 50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta un aceite (1,21 g). La purificación usando cromatografía sobre gel de sílice (1:1 de hexanos:EtOAc/acetato) produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,10 g, 95%). ¹H RMN (300 MHz CDCl₃) δ 1,15 (d, 6H), 1,19 (s, 9H), 2,26 (s, 3H), 2,39 (t, 2H),

60

65

ES 2 275 887 T3

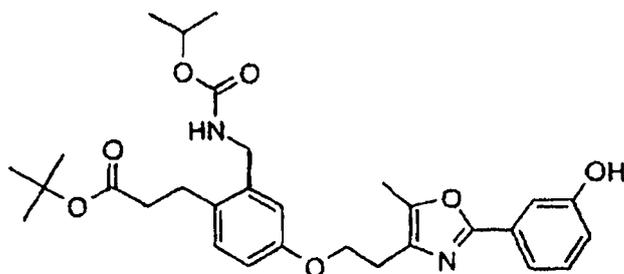
2,75 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,28 (d, 2H), 4,85 (m, 1H), 5,01 (d a, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,74 (m, 3H), 6,96 (d, 1H), 7,70 (d, 2H); EM [IE+] m/z 539 (M+H).

Ejemplo 407

5

Éster terc-butílico del ácido 3-[4-{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico

10



15

20

El compuesto anterior se prepara siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 406. EM [IE+] m/z 539 (M+H).

25

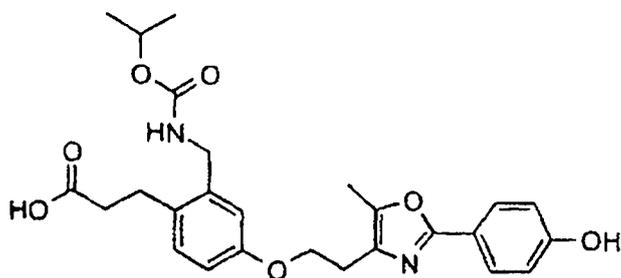
Los siguientes Ejemplos 408 a 409 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 406 y los ácidos carboxílicos correspondientes se obtienen a partir del Procedimiento de hidrólisis convencional C:

Ejemplo 408

30

Ácido 3-[4-{2-[2-(4-hidroxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil]-propiónico

35



40

45

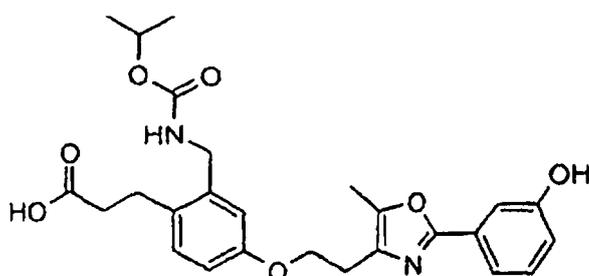
EM (EN) m/z 483 (M+1).

Ejemplo 409

50

Ácido 3-[4-{2-[2-(3-hidroxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil]-propiónico

55



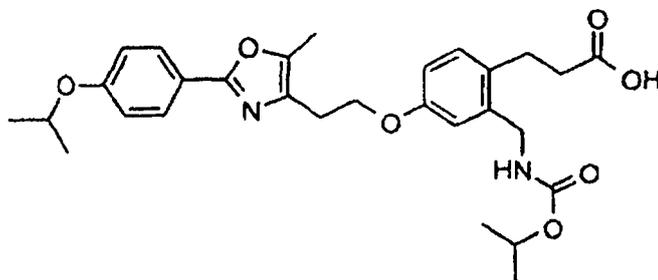
60

65

EM (EN) m/z 483 (M+1).

Ejemplo 410

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



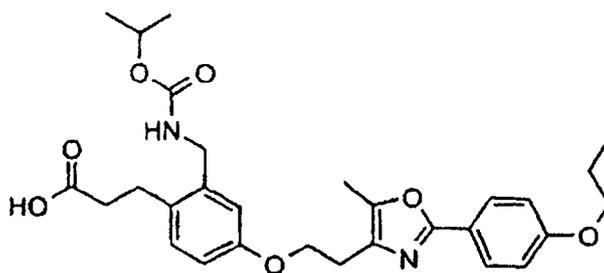
Una solución de éster *tert*-butílico del ácido 3-[4-{2-[2-(4-hidroxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (300 mg, 0,557 mmol, Ejemplo 406) en etanol (20 ml) se trató con 2-yodopropano (473 mg, 2,78 mmol) y K_2CO_3 (231 mg, 1,67 mmol) y se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con H_2O y acetato de etilo. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron, produciendo un aceite. La purificación usando cromatografía sobre gel de sílice (3:1 de hexano:acetato de etilo) produjo éster *tert*-butílico del ácido 3-(2-(iso-propoxicarbonilamino-metil)-4-{2-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico en forma de un aceite amarillo (210 mg). 1H RMN (300 MHz $CDCl_3$) δ 1,28 (d, 6H), 1,40 (d, 6H), 1,45 (s, 9H), 2,38 (s, 3H), 2,53 (t, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,39 (d, 2H), 4,66 (m, 1H), 5,00 (m a, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,87 (d, 1 H), 6,95 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,95 (d, 2H) EM [EN] 581 (M+H).

Este éster se convirtió en el compuesto del título de acuerdo con el Procedimiento Convencional C; un sólido blanco (134 mg). 1H RMN (300 MHz $CDCl_3$) δ 1,15 (d, 6H), 1,29 (d, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,53 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 4,26 (d, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,99 (s a, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,87 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,90 (d, 2H) EM [EN] m/z 525 (M+H).

Los siguientes Ejemplos 411 a 422 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 410.

Ejemplo 411

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



EM (EN) m/z 525 (M+1).

ES 2 275 887 T3

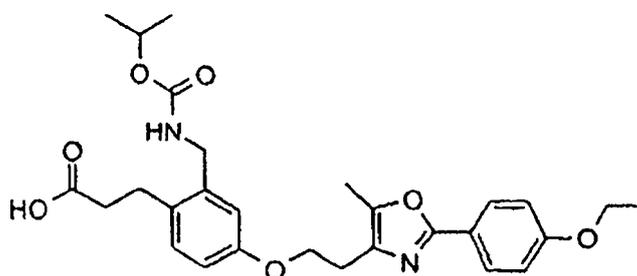
Ejemplo 412

Ácido 3-[4-{2-[2-(4-etoxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil]-propiónico

5

10

15



EM (EN) m/z 511 (M+1).

20

Ejemplo 413

Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-[2-(4-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenil)-propiónico

25

EM (EN) m/z 497 (M+1).

Ejemplo 414

Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-[2-(3-metoxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenil)-propiónico

30

EM (EN) m/z 497 (M+1)

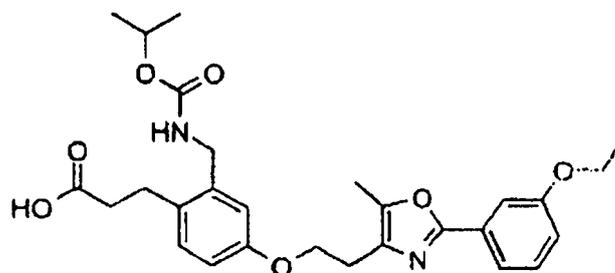
Ejemplo 415

Ácido 3-[4-{2-[2-(3-etoxifenil)-5-metiloxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil]-propiónico

35

40

45



50

EM (EN) m/z 511 (M+1).

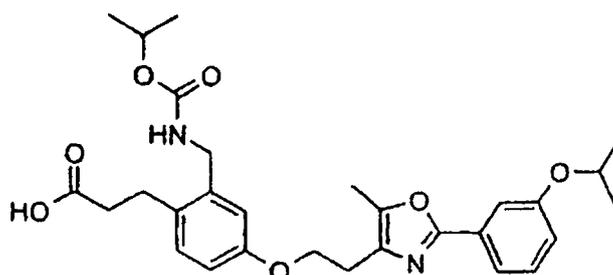
Ejemplo 416

Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-{2-[2-(3-isopropoxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenil)-propiónico

55

60

65



ES 2 275 887 T3

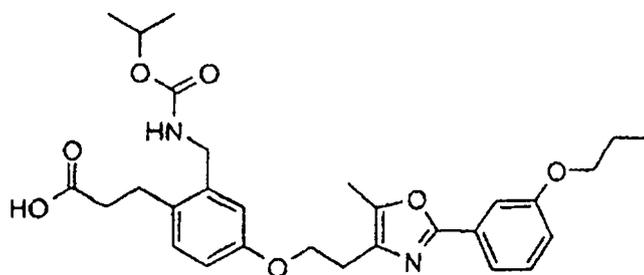
EM (EN) m/z 525 (M+1).

Ejemplo 417

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

10

15



20

EM (EN) m/z 525 (M+1).

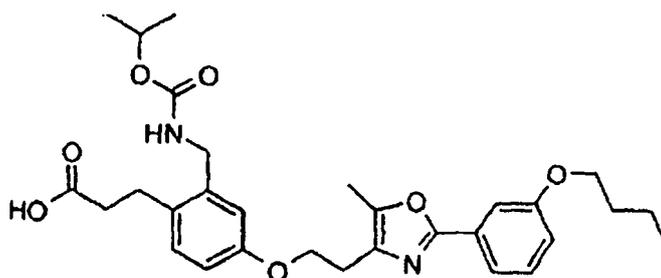
Ejemplo 418

25 *Ácido 3-[4-{2-[2-(3-butoxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil]-propiónico*

25

30

35



40

EM (EN) m/z 539 (M+1).

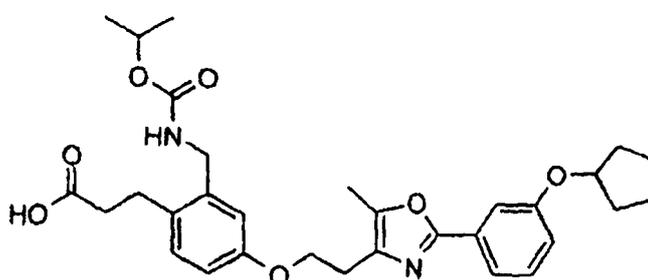
Ejemplo 419

45 *Ácido 3-[4-{2-[2-(3-ciclopentiloxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil]-propiónico*

45

50

55



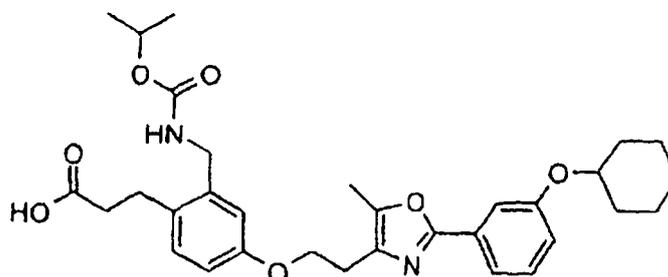
60

EM (EN) m/z 551 (M+1).

65

Ejemplo 420

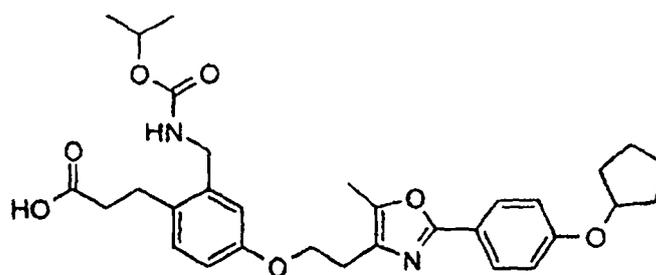
Ácido 3-[4-{2-[2-(3-ciclohexiloxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)-fenil]-propiónico



EM (EN) m/z 565 (M+1).

20 Ejemplo 421

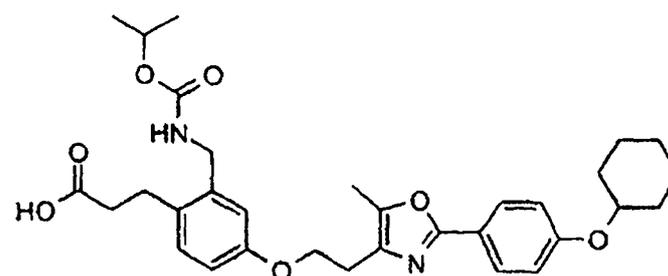
Ácido 3-[4-{2-[2-(4-ciclopentiloxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil]-propiónico



EM (EN) m/z 551 (M+1).

40 Ejemplo 422

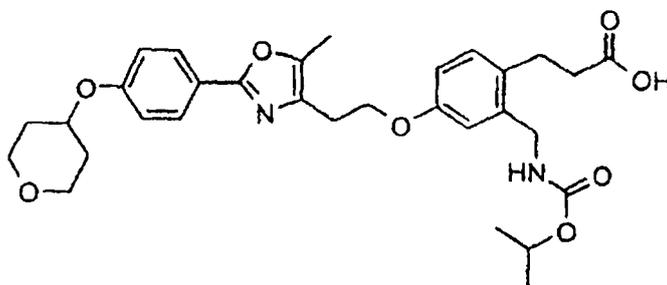
Ácido 3-[4-{2-[2-(4-ciclohexiloxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil]-propiónico



EM (EN) m/z 565 (M+1).

Ejemplo 423

Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-oxazol-4-il}-etoxi)-fenil]-propiónico

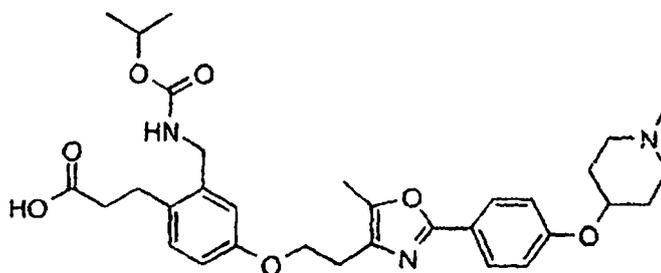


Una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido 3-[4-{2-[2-(4-hidroxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (120 mg, 0,223 mmol, Ejemplo 406), tetrahidro-piran-4-ol (22,7 mg, 0,223 mmol), trifetilfosfina (58,4 mg, 0,223 mmol) y tolueno (10 ml) se trató gota a gota con DIAD (45 mg, 0,223 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía radial (EtOAc al 10-70%/hexanos), dando éster *tert*-butílico del ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-oxazol-4-il}-etoxi)-fenil]-propiónico. El producto de éster se disolvió en HCl 4 M/dioxano (5 ml), se agitó durante 16 h y se concentró, dando el compuesto del título: EM [EN] m/z 525 (M+H).

Los siguientes Ejemplos 424 a 431 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 423.

Ejemplo 424

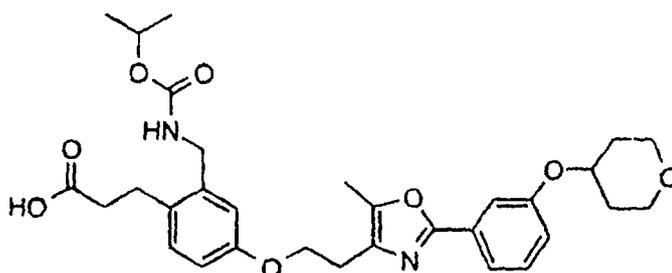
Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenil]-propiónico



EM (EN) m/z 580 (M+1).

Ejemplo 425

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

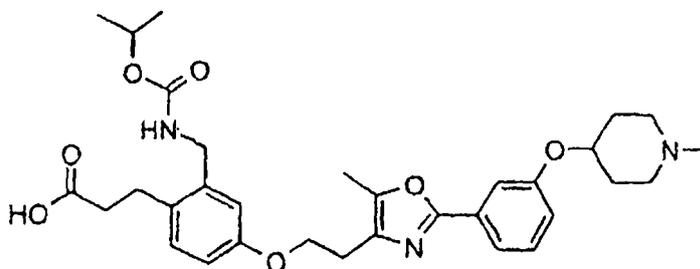


ES 2 275 887 T3

EM (EN) m/z 567 (M+1).

Ejemplo 426

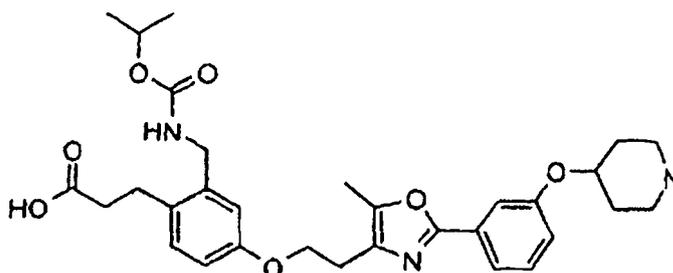
5 *Ácido 3-[2-(isopropoxycarbonilaminometil)-4-(2-{5-metil-2-[3-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenil]-propiónico*



EM (EN) m/z 580 (M+1).

Ejemplo 427

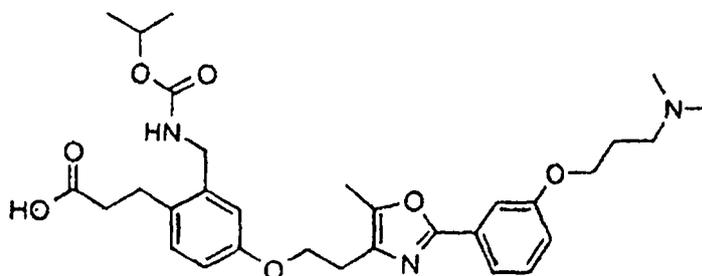
25 *Ácido 3-[2-(isopropoxycarbonilaminometil)-4-(2-{5-metil-2-[3-(piperidin-4-iloxi)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenil]-propiónico*



EM (EN) m/z 566 (M+1).

Ejemplo 428

45 *Ácido 3-[4-(2-{2-[3-(3-dimetilaminopropoxi)fenil]-5-metiloxazol-4-il}etoxi)-2-(isopropoxycarbonilaminometil)fenil]-propiónico*



EM (EN) m/z 568 (M+1).

65

ES 2 275 887 T3

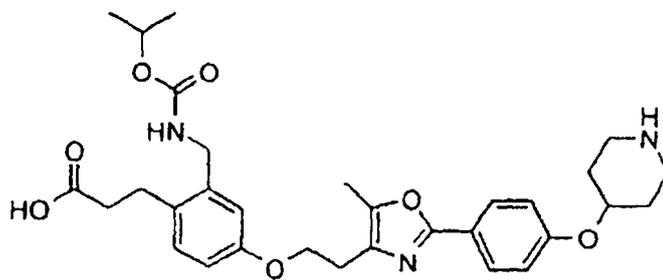
Ejemplo 429

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

5

10

15



EM (EN) m/z 566 (M+1).

20

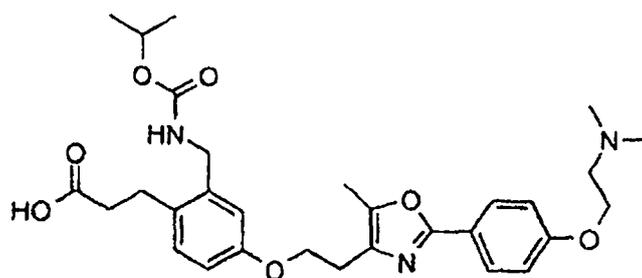
Ejemplo 430

Ácido 3-[4-(2-{2-[4-(2-dimetilaminoetoxi)fenil]-5-metiloxazol-4-il}-etoxi)-2-(isopropoxycarbonilaminometil)fenil]-propiónico

25

30

35



EM (EN) m/z 554 (M+1).

40

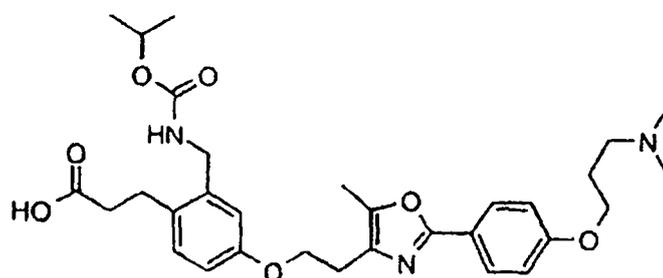
Ejemplo 431

Ácido 3-[4-(2-{2-[4-(3-dimetilaminopropoxi)fenil]-5-metiloxazol-4-il}etoxi)-2-(isopropoxycarbonilaminometil)fenil]-propiónico

45

50

55



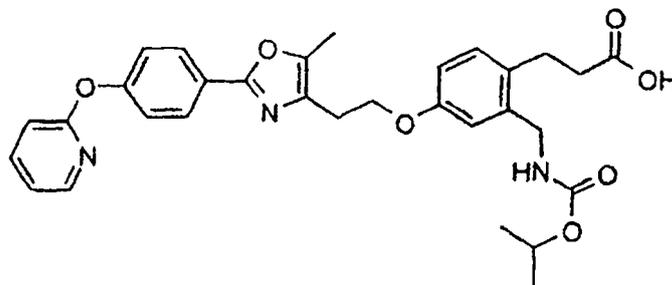
EM (EN) m/z 568 (M+1).

60

65

Ejemplo 432

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

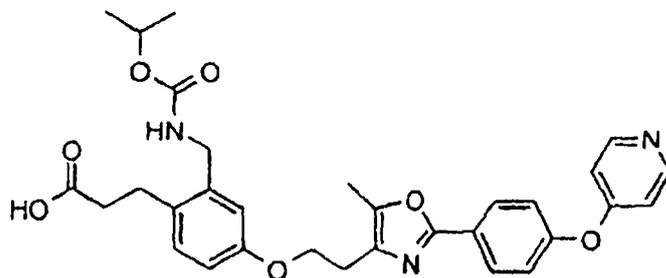


Se hizo reaccionar éster *tert*-butilico del ácido 3-[4-{2-[2-(4-hidroxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxil}-2-(isopropoxi-carbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (Ejemplo 406) con 2-bromopiridina por el procedimiento del Ejemplo 397, dando el compuesto del título. EM (EN) m/z 560 (M+1).

Los siguientes Ejemplos 433 a 435 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 432.

Ejemplo 433

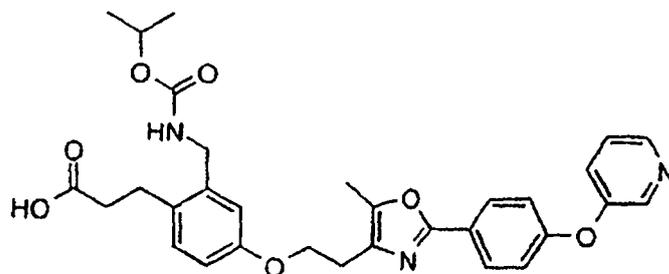
Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(piridin-4-iloxi)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenil]-propiónico



EM (EN) m/z 560 (M+1).

Ejemplo 434

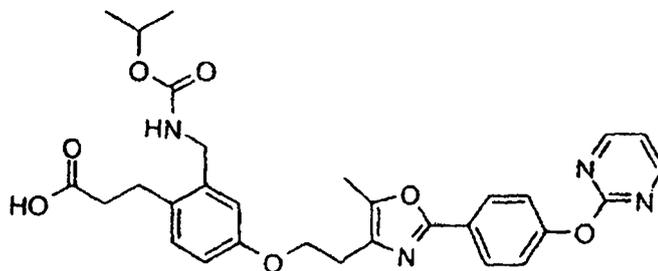
Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(piridin-3-iloxi)fenil]oxazol-4-il}etoxi)fenil]-propiónico



EM (EN) m/z 560 (M+1).

Ejemplo 435

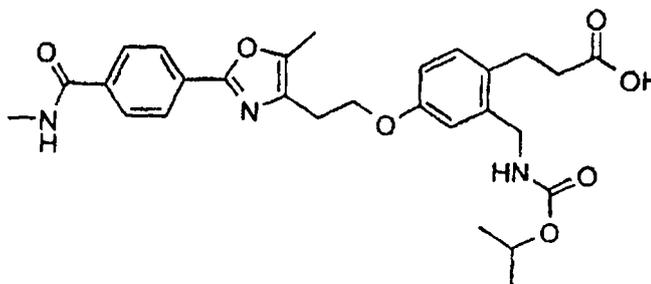
Ácido 3-[2-(isopropoxycarbonilaminometil)-4-(2-[5-metil-2-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]oxazol-4-il]etoxi)fenil]-propiónico



EM (EN) m/z 561 (M+1).

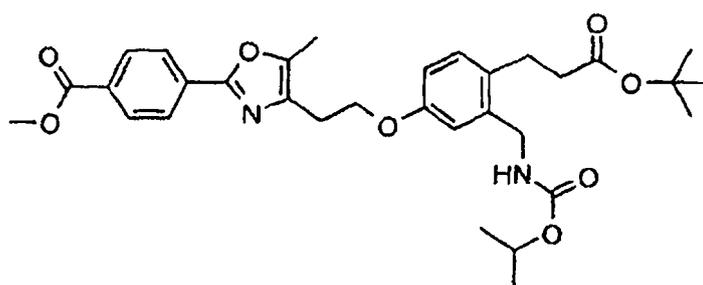
Ejemplo 436

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

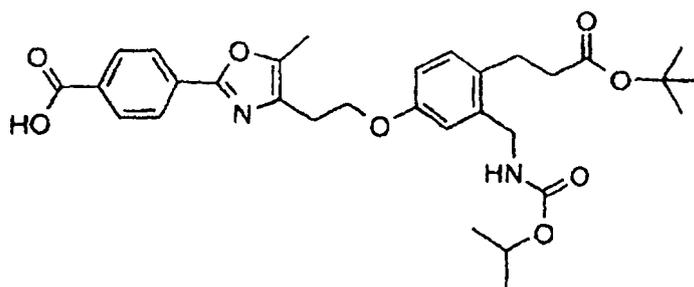


Etapa A

Éster metílico del ácido 4-(4-{2-[4-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-3-(isopropoxycarbonilamino-metil)-fenoxi]-etil}-5-metil-oxazol-2-il)-benzoico



Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 3-[4-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metoxi-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxycarbonilamino-metil-fenil)-propiónico (0,25 g, 0,42 mmol), cloruro de 1,1'-*bis*(difenilfosfina)-ferrocenopaladio (II) (50 mg), MeOH (0,1 ml) y trietilamina (0,12 ml, 0,66 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se agitó y se calentó a 70°C en una atmósfera de gas CO (globo) durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc, de 5/1 a 1/1), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,12 g, 50%): EM (IEN) m/z 581 (M+H)⁺.



Una solución de éster metílico del ácido 4-(4-{2-[4-(2-*tert*-butoxicarbonil-etil)-3-(isopropoxicarbonil-amino-metil)-fenoxi]-etil}-5-metil-oxazol-2-il)-benzoico (100 mg, 0,17 mmol) en metanol (2 ml) se trató con LiOH acuoso 1,5 N (1,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/ EtOAc, de 1/1 a 0/1), produciendo el compuesto del título (55 mg, 57%). EM (IEN) m/z 567 (M+H)⁺.

Etapa C

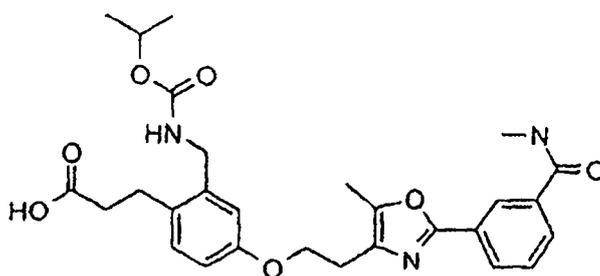
Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-2-(4-carbamoilfenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico

Una solución de ácido 4-(4-{2-[4-(2-*tert*-butoxicarbonil-etil)-3-(isopropoxicarbonil-amino-metil)-fenoxi]-etil}-5-metil-oxazol-2-il)-benzoico (40 mg, 0,07 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se trató con cloruro de oxalilo (1,0 μl, 0,12 mmol) y una gota de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se concentró y se evaporó con tolueno. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (2 ml) y se añadió a un matraz cargado con metilamina 2,0 M en THF (2 M, 0,04 ml) y trietilamina (20 μl, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó con H₂O. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc, de 3:1 a 0:1), produciendo el éster *tert*-butílico intermedio. El éster se convirtió en el ácido por el Procedimiento convencional C; la purificación por HPLC dirigida a masas produjo el compuesto del título. EM (IEN) m/z 524 (M+H)⁺.

Los siguientes Ejemplos 437 a 448 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 436.

Ejemplo 437

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



EM (EN) m/z 524 (M+1).

ES 2 275 887 T3

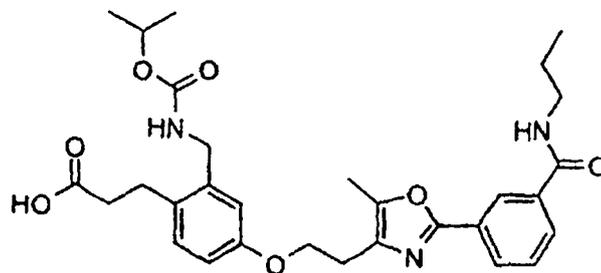
Ejemplo 438

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

5

10

15



20

EM (EN) m/z 552 (M+1).

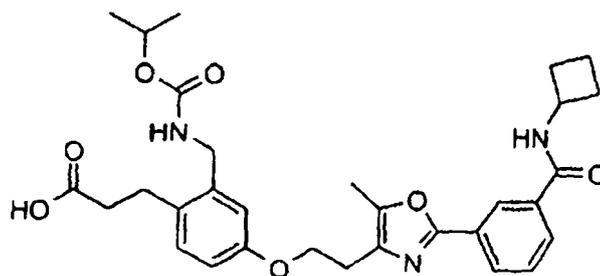
Ejemplo 439

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

25

30

35



40

EM (EN) m/z 564 (M+1).

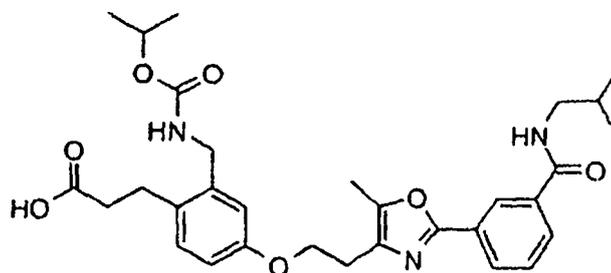
Ejemplo 440

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

45

50

55



60

EM (EN) m/z 566 (M+1).

65

ES 2 275 887 T3

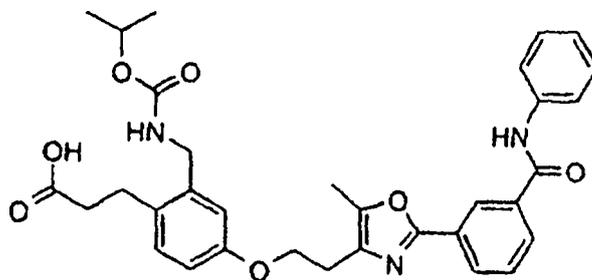
Ejemplo 441

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

5

10

15



EM (EN) m/z 586 (M+1).

20

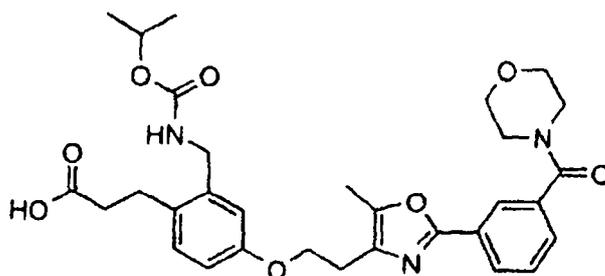
Ejemplo 442

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

25

30

35



EM (EN) m/z 580 (M+1).

40

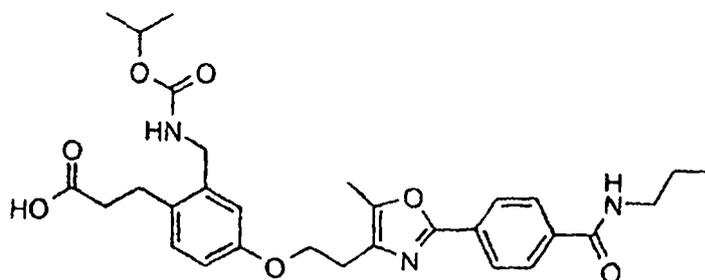
Ejemplo 443

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

45

50

55



EM (EN) m/z 552 (M+1).

60

65

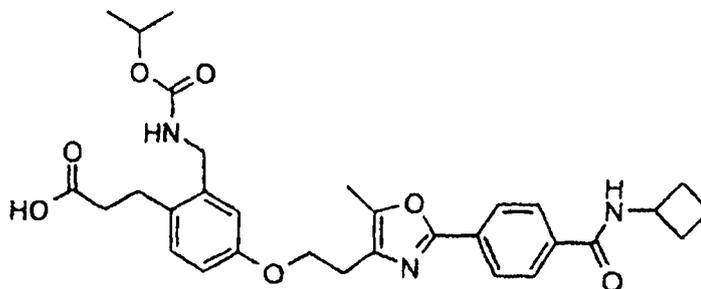
Ejemplo 444

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

5

10

15



EM (EN) m/z 564 (M+1).

20

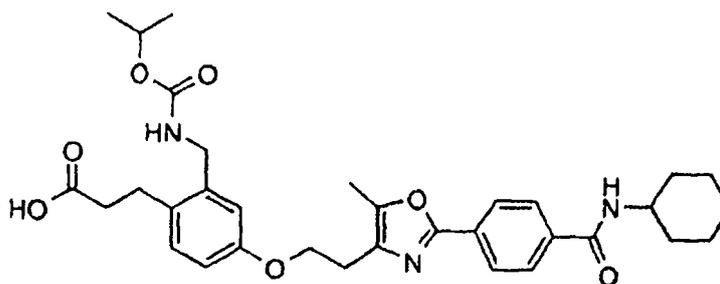
Ejemplo 445

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

25

30

35



EM (EN) m/z 592 (M+1).

40

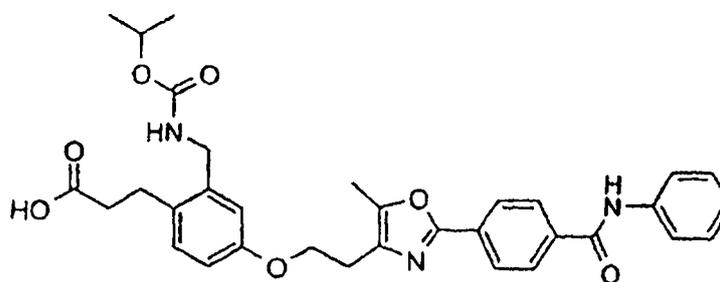
Ejemplo 446

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

45

50

55



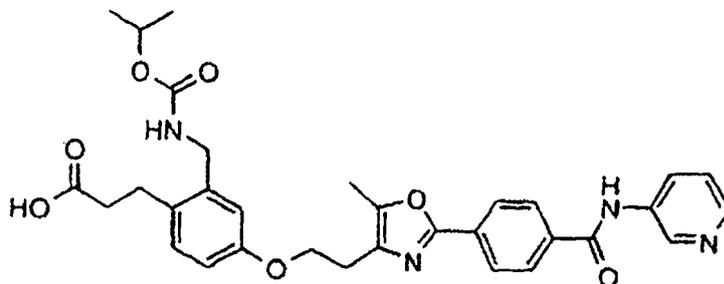
EM (EN) m/z 586 (M+1).

60

65

Ejemplo 447

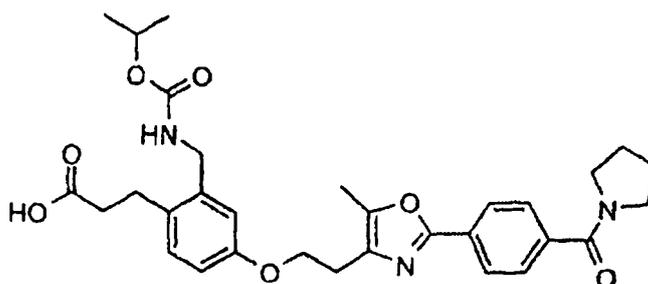
Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-(2-[5-metil-2-[4-(piridin-3-ilcarbomoil)-fenil]-oxazol-4-il]-etoxi)-fenil]-propiónico



EM (EN) m/z 587 (M+1).

Ejemplo 448

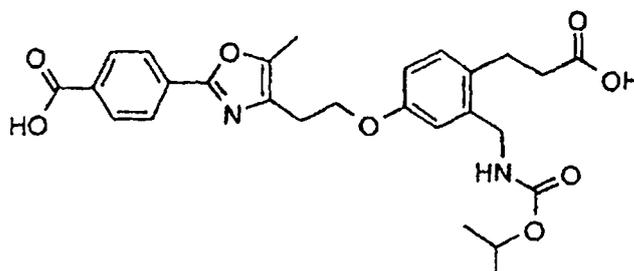
Ácido 3-[2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-(2-[5-metil-2-[4-(pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-oxazol-4-il]-etoxi)-fenil]-propiónico



EM (EN) m/z 564 (M+1).

Ejemplo 449

Ácido 4-(4-{2-[4-(2-carboxi-etil)-3-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenoxi]-etil}-5-metil-oxazol-2-il)-benzoico

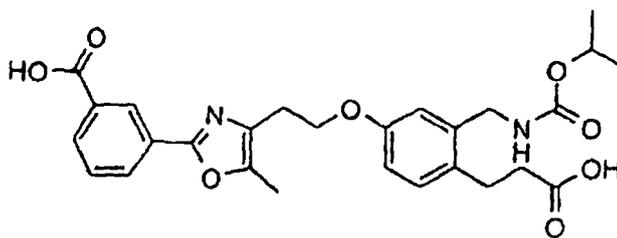


Se convirtió ácido 4-(4-{2-[4-(2-*tert*-butoxicarbonil-etil)-3-(isopropoxicarbonilaminometil)-fenoxi]-etil}-5-metil-oxazol-2-il)-benzoico (50 mg, 0,09 mmol, Ejemplo 436, Etapa B) en el compuesto del título usando el Procedimiento Convencional C (40 mg, 95%): EM (IEN) m/z 525 (M+H)⁺.

ES 2 275 887 T3

Ejemplo 450

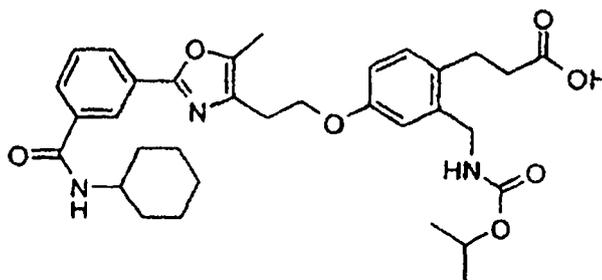
Ácido 3-[4-{2-[4-(2-carboxi-etil)-3-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenoxi]-etil}-5-metil-oxazol-2-il)-benzoico



El compuesto anterior se prepara siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 449, EM (IEN) m/z 525 (M+H)⁺.

Ejemplo 451

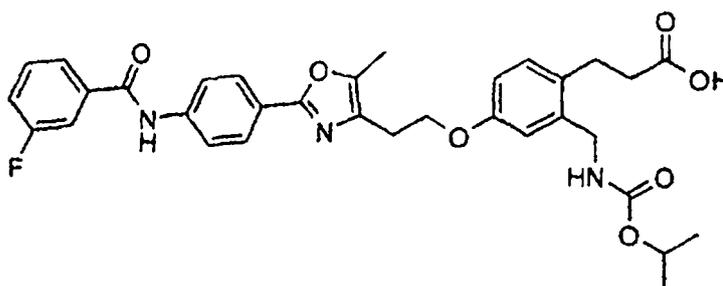
Ácido 3-[4-{2-[2-[3-ciclohexilcarbamoil-fenil]-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



Una solución de éster *tert*-butilico del ácido 3-[4-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metoxi-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxi-carbonilamino-metil)-propiónico (230 mg, 0,38 mmol) en acetonitrilo (20 ml) en un matraz seco de 3 bocas se trató con 2-hidroxipiridina (44 mg, 0,46 mmol) y cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocenopaladio (II) (47 mg, 0,057 mmol). La mezcla se agitó durante aproximadamente 5 minutos en una atmósfera de N₂ y se añadió gota a gota trietilamina (58 mg, 0,57 mmol). Se burbujeó gas CO a través de la mezcla y la reacción se calentó a 70°C durante 4 h. El burbujeo con CO se reemplazó por un globo cargado con CO y la reacción se agitó durante 16 h más. La mezcla se enfrió y se repartió en partes iguales en 2 matraces. Una porción se trató con ciclohexilamina (46 mg, 0,46 mmol) y trietilamina (58 mg, 0,57 mmol). La mezcla se agitó a 70°C durante 16 h, se enfrió, se filtró a través de Celite y se concentró hasta un sólido pardo (196 mg). El sólido se purificó por cromatografía radial (EtOAc al 10-70%/hexanos), dando el penúltimo éster *tert*-butilico (78 mg; EM (IEN) m/z 648,6 (M+H)⁺). El éster se convirtió en el compuesto del título por el Procedimiento convencional D (72 mg, 64%). EM (IEN) m/z 592,0 (M+H)⁺.

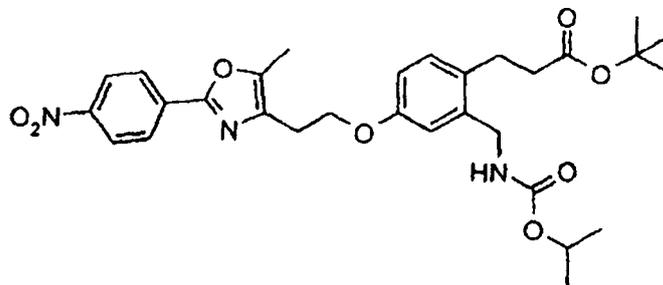
Ejemplo 452

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



Etapa A

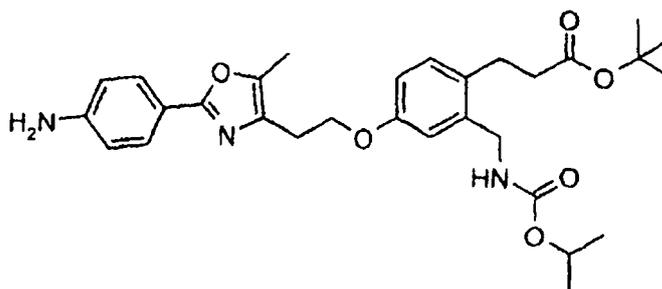
Éster *terc*-butílico del ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-2-(4-nitro-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico



Se acoplaron 2-[5-metil-2-(4-nitro-fenil)-oxazol-4-il]-etil éster del ácido 4-metil-3-nitro-bencenosulfónico (Preparación 7) y éster *terc*-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(isopropoxicarbonilaminometil)-fenil]-propiónico por el Procedimiento convencional A, dando el compuesto del título.

Etapa B

Éster *terc*-butílico del ácido 3-[4-{2-[2-(4-amino-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



Se agitó una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-{2-[5-metil-2-(4-nitro-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico (207 mg, 0,365 mmol) y Pd al 10%-C (27 mg) en EtOAc (20 ml) en una atmósfera de H₂ (1 atm) durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró (75°C), dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (196 mg, 100%): EM (IEN) m/z 538 (M+H)⁺.

Etapa C

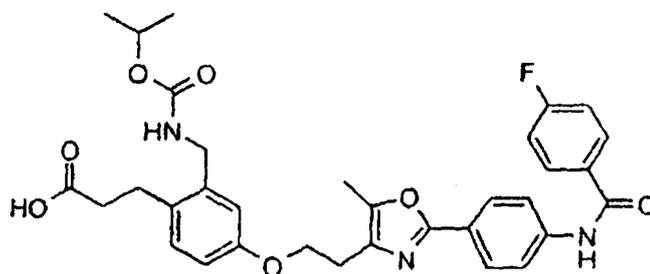
Ácido 3-[4-(2-{2-[4-(3-fluoro-benzoilamino)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico

A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-[4-{2-[2-(4-amino-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi}-2-(isopropoxicarbonil-amino-metil)-fenil]-propiónico (58 mg, 0,11 mmol, 1 equiv.) y trietilamina (30 μ l, 22 mg, 0,22 mmol, 2,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió cloruro de 3-fluorobenzoílo (31 mg, 0,20 mmol, 1,8 equiv.). Después de 16 h, la solución de reacción se lavó con HCl acuoso 1 M (5 ml) y NaHCO₃ ac. saturado (5 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró (75°C), dando el intermedio de éster en forma de un aceite amarillo claro. El aceite se diluyó con HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml), se agitó durante 64 h y se concentró, dando el compuesto del título (73 mg, 110%). EMAR Calculado para C₃₃H₃₅FN₃O₇: m/z 604,2459. Encontrado: 604,2453.

Los siguientes Ejemplos 453 a 475 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en los Ejemplos 451 y 452.

Ejemplo 453

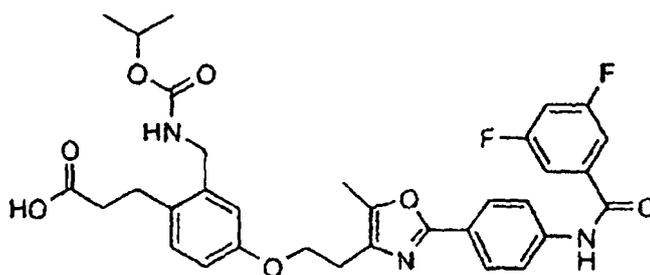
Ácido 3-[4-(2-(2-[4-(4-fluoro-benzoilamino)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi)-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



EMAR Calculado para $C_{33}H_{35}FN_3O_7$: m/z 604,2459. Encontrado: 604,2454.

Ejemplo 454

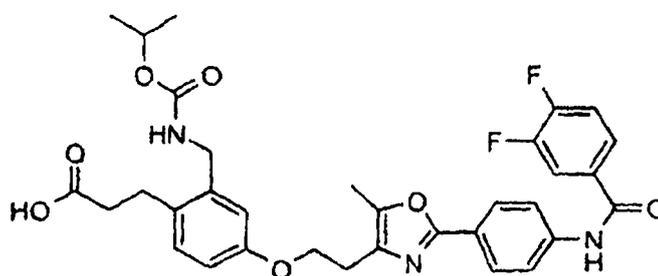
Ácido 3-[4-(2-(2-[4-(3,5-difluoro-benzoilamino)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi)-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



EMAR Calculado para $C_{33}H_{34}F_2N_3O_7$: m/z 622,2365. Encontrado: 622,2352.

Ejemplo 455

Ácido 3-[4-(2-(2-[4-(3,4-difluoro-benzoilamino)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi)-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico



EMAR Calculado para $C_{33}H_{34}F_2N_3O_7$: m/z 622,2365. Encontrado: 622,2382.

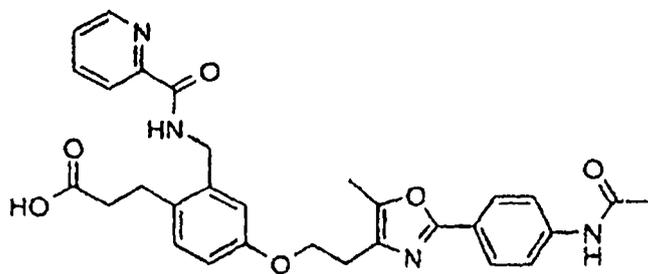
Ejemplo 456

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

5

10

15



EM (EN) m/z 543 (M+1).

20

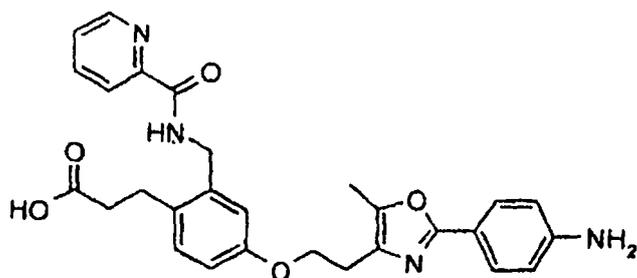
Ejemplo 457

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

25

30

35



EM (EN) m/z 501 (M+1).

40

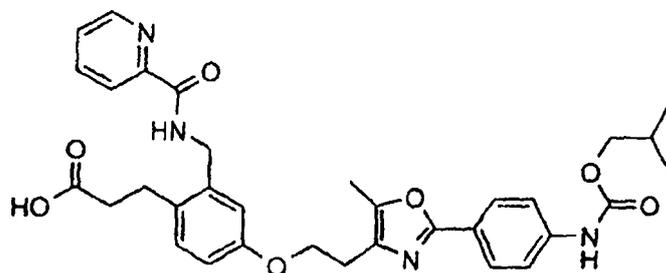
Ejemplo 458

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

45

50

55



EM (EN) m/z 601 (M+1).

60

65

ES 2 275 887 T3

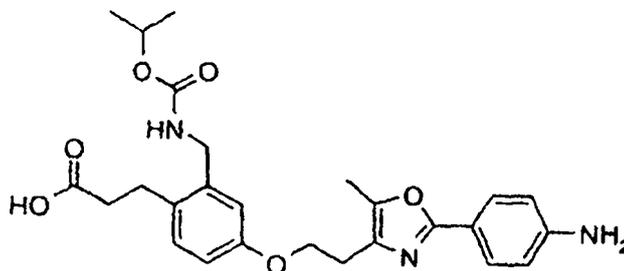
Ejemplo 459

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

5

10

15



EM (EN) m/z 482 (M+1).

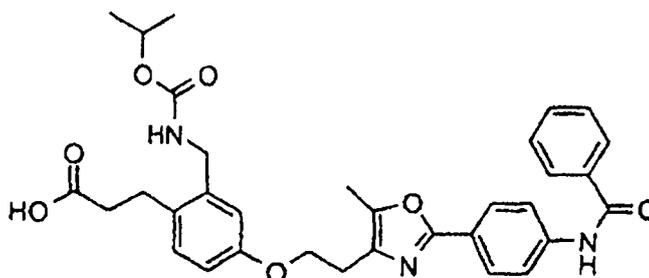
20 Ejemplo 460

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

25

30

35



EM (EN) m/z 586 (M+1).

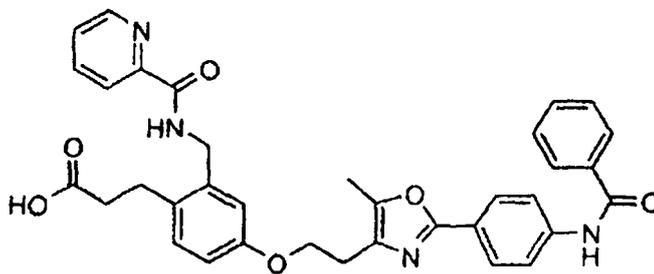
40 Ejemplo 461

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

45

50

55



EM (EN) m/z 661 (M+1).

60

65

ES 2 275 887 T3

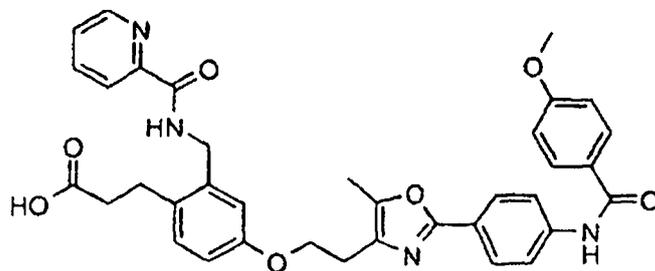
Ejemplo 462

Ácido 3-(4-(2-{2-[4-(4-metoxi-benzoilamino)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il}-etoxi)-2-[[piridin-2-carbonil]-amino]-metil)-fenil)-propiónico

5

10

15



EM (EN) m/z 635 (M+1).

20

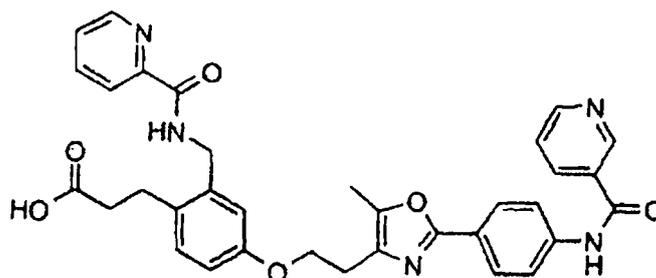
Ejemplo 463

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

25

30

35



EM (EN) m/z 606 (M+1).

40

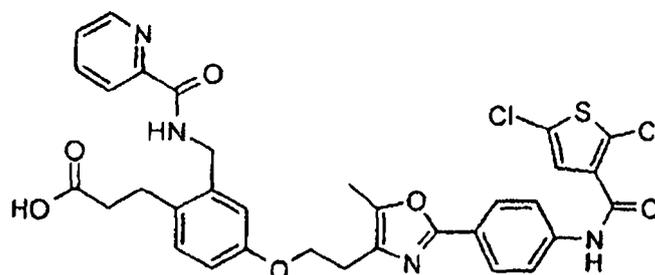
Ejemplo 464

Ácido 3-(4-[2-(2-{4-[(2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-amino]-fenil]-5-metil-oxazol-4-il}-etoxi)-2-[[piridin-2-carbonil]-amino]-metil)-fenil)-propiónico

45

50

55



EM (EN) m/z 680 (M+1).

60

65

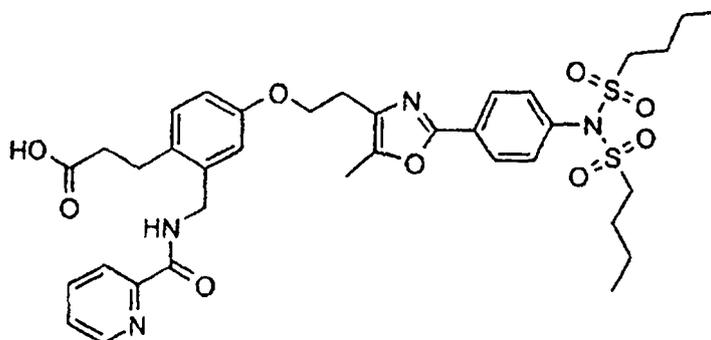
Ejemplo 465

Ácido 3-(4-(2-{2-[4-(*N,N*-di-(butano-1-sulfonyl)amino)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il}-etoxi)-2-[(piridin-2-carbonil)-amino]-metil)-fenil)-propiónico

5

10

15



20

EM (EN) m/z 741 (M+1).

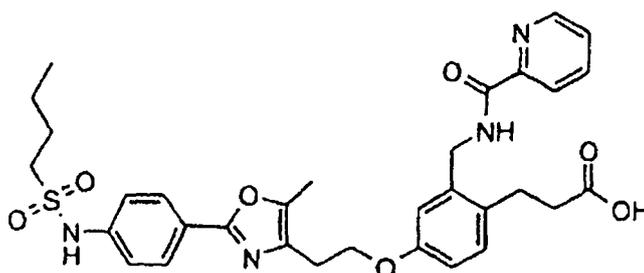
Ejemplo 466

Ácido 3-(4-(2-{2-[4-(butano-1-sulfonylamino)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il}-etoxi)-2-[(piridin-2-carbonil)-amino]-metil)-fenil)-propiónico

30

35

40



EM (EN) m/z 621 (M+1).

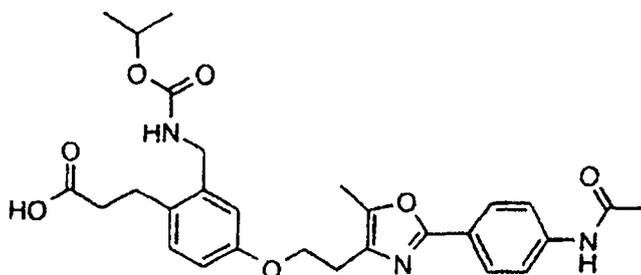
Ejemplo 467

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

50

55

60



EM (EN) m/z 524 (M+1).

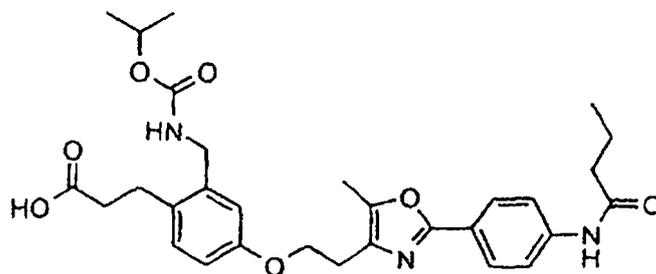
65

ES 2 275 887 T3

Ejemplo 468

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

5



10

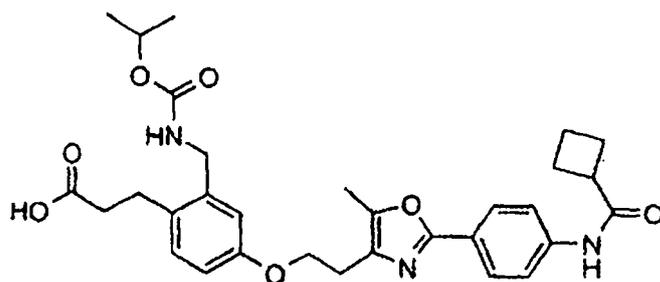
15

20 EM (EN) m/z 552 (M+1).

Ejemplo 469

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

25



30

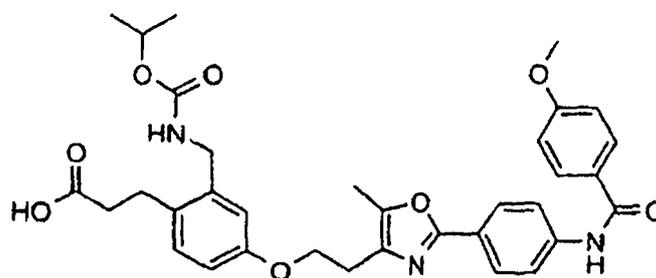
35

40 EM (EN) m/z 564 (M+1).

Ejemplo 470

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

45



50

55

60 EM (EN) m/z 616 (M+1).

65

ES 2 275 887 T3

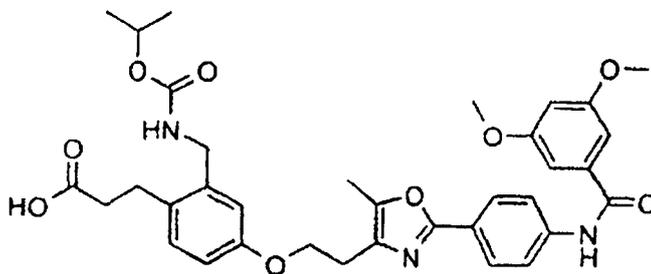
Ejemplo 471

Ácido 3-[4-(2-[2-[4-(3,5-dimetoxi-benzoilamino)-fenil]-5-metil-oxazol-4-il]-etoxi)-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico

5

10

15



20

EM (EN) m/z 646 (M+1).

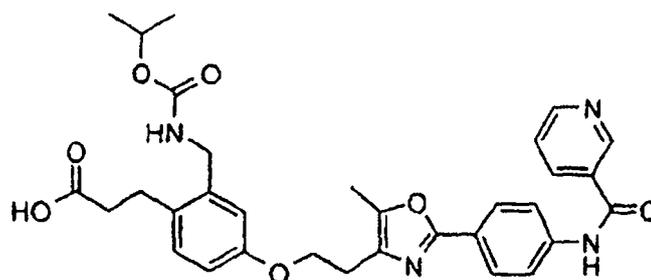
Ejemplo 472

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

25

30

35



40

EM (EN) m/z 587 (M+1).

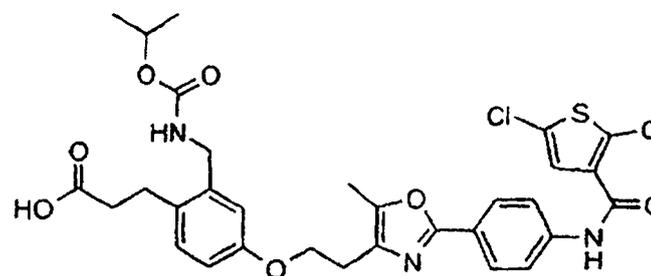
Ejemplo 473

Ácido 3-[4-[2-(2-[4-[(2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-amino]-fenil]-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico

45

50

55



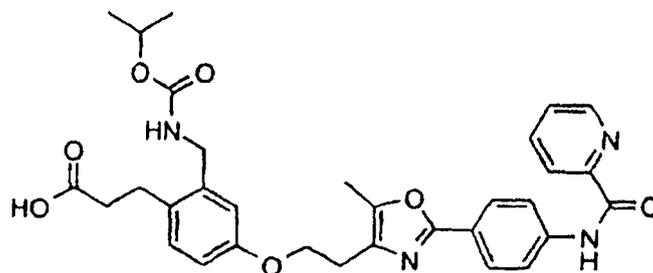
60

EM (EN) m/z 661 (M+1).

65

Ejemplo 474

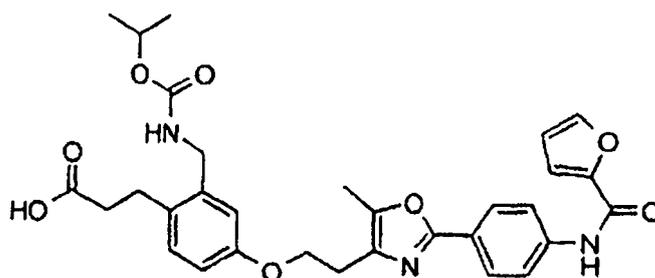
Ácido 3-[2-(isopropoxycarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-{4-[(piridin-2-carbonil)-amino]-fenil]-oxazol-4-il)-eto-
xi]-fenil]-propiónico



EM (EN) m/z 587 (M+1).

Ejemplo 475

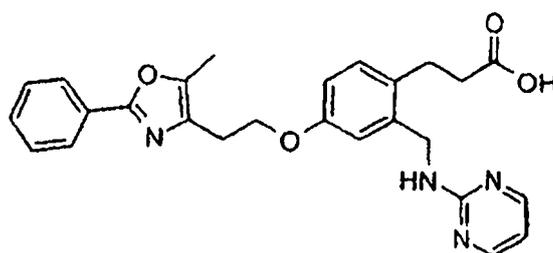
Ácido 3-[4-[2-(2-{4-[(furan-2-carbonil)-amino]-fenil]-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(isopropoxycarbonilamino-metil)-
fenil]-propiónico



EM (EN) m/z 576 (M+1).

Ejemplo 476

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



Una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-(2-aminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil)-pro-
piónico: sal del ácido acético (0,40 mmol, 0,20 g, Ejemplo 1 Etapa B) en DMF (2 ml) se trató con K_2CO_3 (1,0 mmol,
0,14 g) y 2-cloropirimidina (1,2 mmol, 0,14 g). La mezcla se calentó a 60°C durante 18 h, se enfrió, se diluyó con agua
(50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se
purificaron por cromatografía sobre gel de sílice, dando el intermedio de éster *terc*-butílico. Este material se convirtió
en el compuesto del título (80 mg) usando el Procedimiento convencional C. EM (IEN) m/z 459,2 (M+H)⁺.

ES 2 275 887 T3

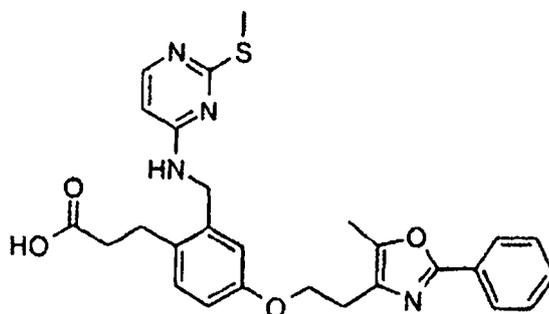
Ejemplo 477

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

5

10

15



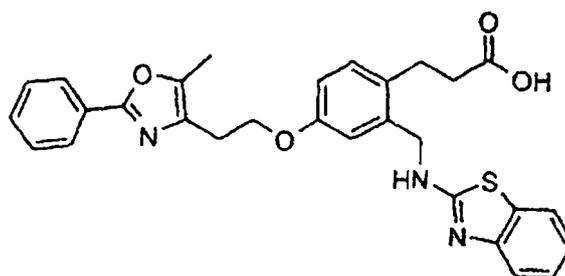
20 El compuesto anterior se prepara siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 476, EM (IEN) m/z 505,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 478

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

30

35



40 Una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-aminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico: sal del ácido acético (150 mg, 0,302 mmol; Ejemplo 1 Etapa B) y 2-cloro-benzotiazol (154 mg, 0,907 mmol) en tolueno (5 ml) se trató con K₂CO₃ (42 mg). La suspensión se calentó a 10°C durante 48 h y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 25-50%/hexanos), produciendo el intermedio de éster *terc*-butílico (15 mg). Este material se convirtió en el compuesto del título (80 mg) usando el Procedimiento convencional C. El intermedio se trató con TFA (0,25 ml)/CH₂Cl₂ (1,0 ml)/H₂O (0,1 ml), se agitó durante 3 h y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml), se lavó con tampón acuoso (pH = 7), se secó (Na₂SO₄) y se concentró, produciendo el compuesto del título (12 mg, 8%). EM (IEN) m/z 514,3 (M+H)⁺.

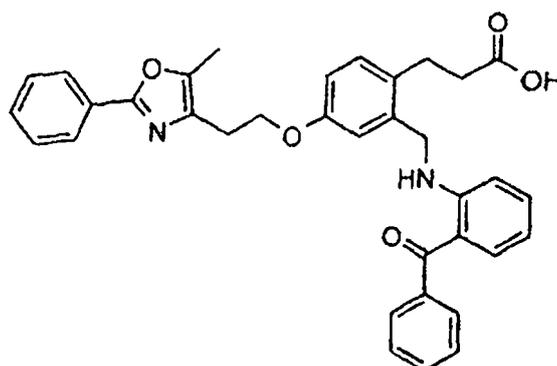
Ejemplo 479

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

55

60

65

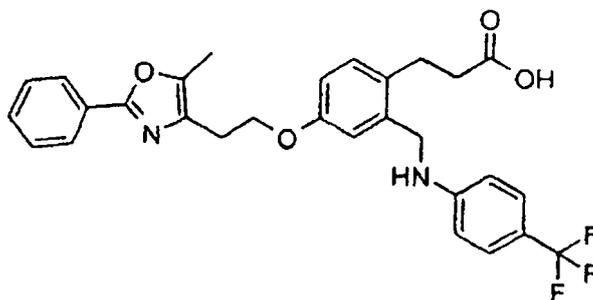


ES 2 275 887 T3

Una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-aminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico: sal del ácido acético (290 mg, 0,665 mmol, Ejemplo 1, Etapa B) y 2-benzoil-ciclohexanona (161 mg, 0,797 mmol) en anisol (20 ml) se trató con una suspensión de Pd/C (60 mg) en anisol (2 ml). La mezcla se calentó a reflujo a 200°C con retirada azeotrópica de agua durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente. El catalizador se filtró y se añadió una suspensión recién preparada de Pd/C (60 mg) en anisol. La mezcla se calentó a 110°C durante 72 h y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró, se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 25%/hexanos), produciendo una mezcla del material de partida y el intermedio de éster *terc*-butílico deseado. La mezcla se trató con TFA (1,0 ml)/CH₂Cl₂ (1,0 ml)/H₂O (0,1 ml), se agitó durante 3 h y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (1/9 de MeOH/EtOAc), dando el compuesto del título (38 mg, 10%). EM (IEN) m/z 561,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 480

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

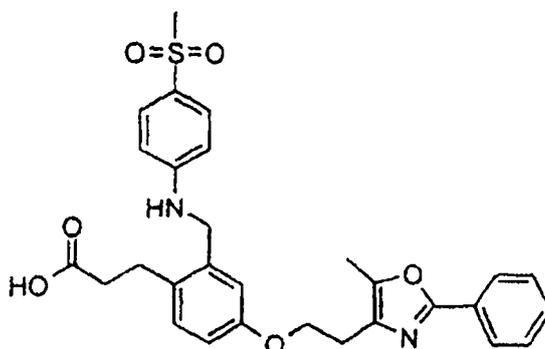


A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-aminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico (174 mg, 0,40 mmol, Ejemplo 1 y Procedimiento 1) en tolueno (5,0 ml) en un aparato tubular sellado en una atmósfera de N₂ se le añadieron Pd(OAc)₂ (15 mg), 2-(di-*t*-butilfosfina)bifenilo (10 mg), *t*-butóxido sódico (54 mg, 0,56 mmol) y 4-trifluorometilclorobenceno (29 mg, 0,16 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 110°C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió, se inactivó con agua (1,0 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y se purificaron usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-50%/hexanos), produciendo el intermedio de éster *terc*-butílico (80 mg). Este material se convirtió en el compuesto del título (40 mg, 48%) usando el Procedimiento convencional C. EM (IEN) m/z 525,4 (M+H)⁺.

Los siguientes Ejemplos 481 a 484 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en los Ejemplos 478 a 480.

Ejemplo 481

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



MS (IEN) m/z 535,1 (M+H)⁺.

ES 2 275 887 T3

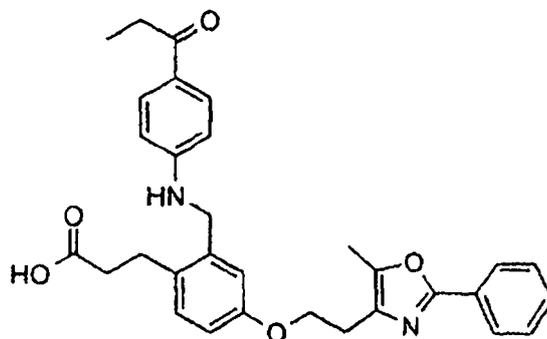
Ejemplo 482

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

5

10

15



20

EM (IEN) m/z 513,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 483

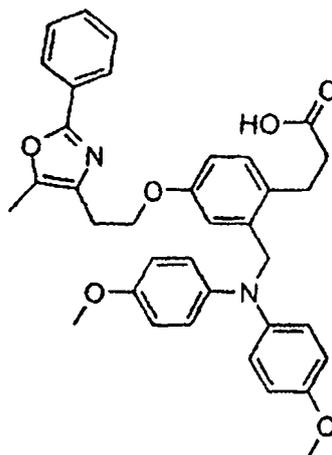
Ácido 3-[2-[[bis-(4-metoxi-fenil)-amino]-metil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil]-propiónico

25

30

35

40



45

EM (IEN) m/z 593,3 (M+H)⁺.

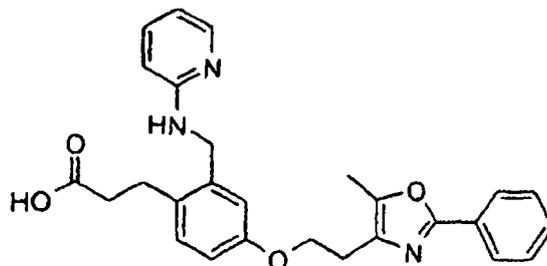
Ejemplo 484

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

50

55

60

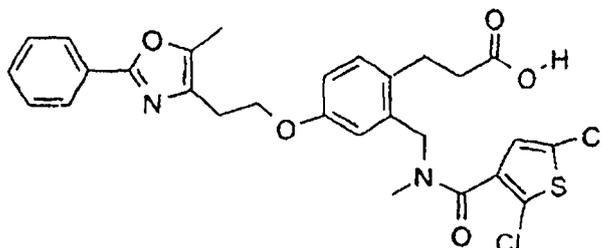


65

EM (IEN) m/z 458,2 (M+H)⁺.

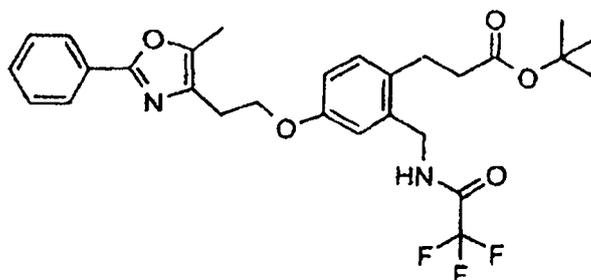
Ejemplo 485

Ácido 3-{2-[(2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-metil-amino]-metil}-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



Etapa A

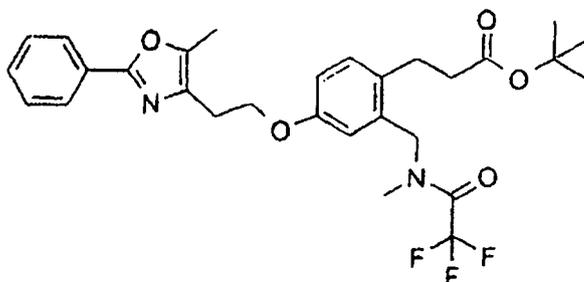
Éster *tert*-butílico del ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-metil]-fenil}-propiónico



Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido 3-{2-aminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico: sal de ácido acético (894 mg, 1,80 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (15 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró, dando un aceite amarillo (681 mg). La amina bruta se disolvió en CH_2Cl_2 (25 ml) y se trató con anhídrido trifluoroacético (0,66 ml, 4,7 mmol) y después con piridina (0,37 ml, 4,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y HCl 1 N y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 y después con salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró, dando un sólido amarillo pálido (839 mg, 88%).

Etapa B

Éster *tert*-butílico del ácido 3-(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[[metil-(2,2,2-trifluoroacetil)-amino]-metil]-fenil)-propiónico



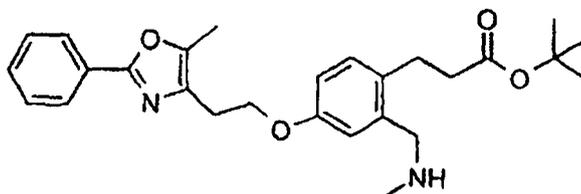
Una solución de éster *tert*-butílico del ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-metil]-fenil}-propiónico (151 mg, 0,28 mmol) en DMF seca (10 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató con NaH (22 mg, 0,55 mmol, dispersión al 60% en aceite). Después de que la mezcla de reacción se agitara durante 25 min, se añadió yodometano (0,15 ml, 3,0 mmol) y la reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de 4 h, se añadió más yodometano (0,10 ml, 2 mmol). La mezcla se agitó durante una noche y se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de LiCl. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concen-

ES 2 275 887 T3

tró. El residuo se purificó por cromatografía radial sobre gel de sílice (de 100/0 a 95/5 de CH₂Cl₂/EtOAc), dando el compuesto del título (11 mg, 73%).

Etapa C

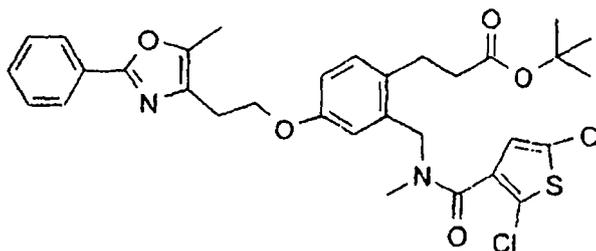
Éster terc-butílico del ácido 3-{2-metilaminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



Una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[[metil-(2,2,2-trifluoroacetil)-amino]-metil]-fenil)-propiónico (111 mg, 0,20 mmol) en metanol (5 ml) y THF (5 ml) se trató con NaOH 2 N (1,0 ml, 2,0 mmol) y se calentó a 55°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró, se neutralizó con HCl 1 N y se extrajo en EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía radial sobre gel de sílice (de 95/5 a 90/10 de CH₂Cl₂/metanol), dando el compuesto del título (37 mg, 42%). EM (EN) m/z 451,3 [M+1].

Etapa D

Éster terc-butílico del ácido 3-{2-[[2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-metil-amino]-metil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



Una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-metilaminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico (37 mg, 0,083 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se trató con trietilamina (0,035 ml, 0,25 mmol) y después con cloruro de 2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonilo (0,054 ml, 0,25 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con salmuera (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró, dando el compuesto del título (50 mg, 96%). EM (EN) m/z 629, 631 [M+1].

Etapa E

Ácido 3-{2-[[2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-metil-amino]-metil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

Una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-[[2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-metil-amino]-metil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico (50 mg, 0,079 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se trató con anisol (1,0 ml) y después con TFA (0,6 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se añadió más TFA (1,0 ml). Después de 15 min, la reacción se concentró y se co-evaporó con CCl₄ (3 x). El residuo se trituró con hexanos, produciendo una espuma (43 mg, 95%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,36 (s, 3H), 2,48 (t, 0,6H, *J* = 7,8 Hz), 2,58 (t, 1,4H, *J* = 7,8 Hz), 2,72 (t, 0,6H, *J* = 7,8 Hz), 2,84 (s, 2H), 2,90 (t, 1,4H, *J* = 7,8 Hz), 2,93 (s, 1H), 2,98 (s a, 2H), 4,17 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 4,47 (s, 0,6H), 4,71 (s, 1,4H), 6,61 (s a, 0,3H), 6,71-6,76 (m, 2H), 6,79 (s, 0,7H), 7,04 (d, 0,3H, *J* = 8,3 Hz), 7,08 (d, 0,7H, *J* = 8,3 Hz), 7,41-7,43 (m, 3H), 7,94 (s a, 2H).

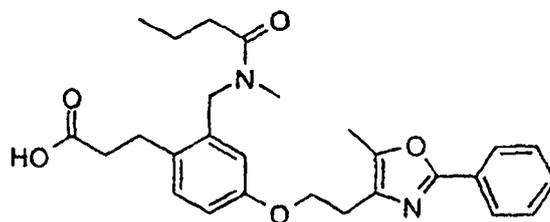
Los siguientes Ejemplos 486 a 488 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 485.

ES 2 275 887 T3

Ejemplo 486

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

5



10

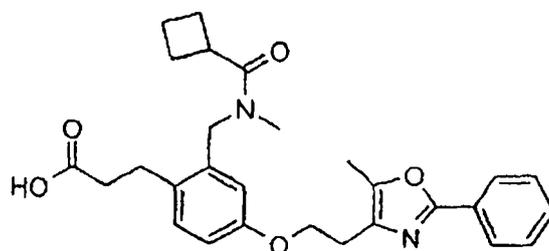
15

EM (EN) m/z 465 (M+1).

Ejemplo 487

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

25



30

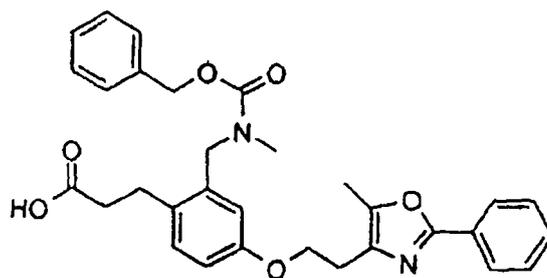
35

EM (EN) m/z 477 (M+1).

Ejemplo 488

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

40



45

50

55

EM (EN) m/z 529 (M+1).

60

65

ES 2 275 887 T3

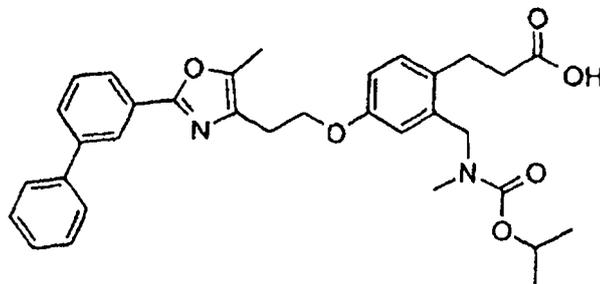
Ejemplo 489

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

5

10

15



20

Se acoplaron éster *terc*-butílico del ácido 3-{4-hidroxi-2-[(isopropoxicarbonilo-metil-amino)-metil]-fenil}-propiónico (500 mg, 1,4 mmol; Preparación 22) y 2-(2-bifenil-3-il-5-metil-oxazol-4-il)etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (617 mg, 1,4 mmol; Preparación 1/2) usando el Procedimiento convencional A, dando el penúltimo éster *terc*-butílico. Este éster se convirtió en el compuesto del título usando el Procedimiento convencional D (326 mg): EM (IEN) m/z 557 (M+H)⁺.

25

Los siguientes Ejemplos 490 a 501 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 489.

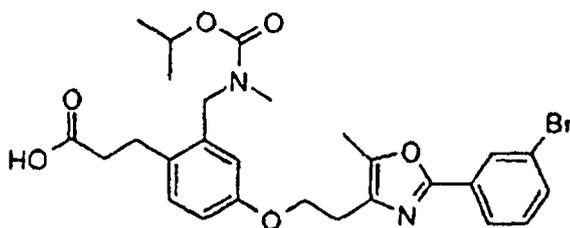
Ejemplo 490

30

Ácido 3-{4-[2-[2-(3-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi]-2-[(isopropoxicarbonil-metilamino)metil]fenil}-propiónico

35

40



45

EM (EN) m/z 560 (M+1).

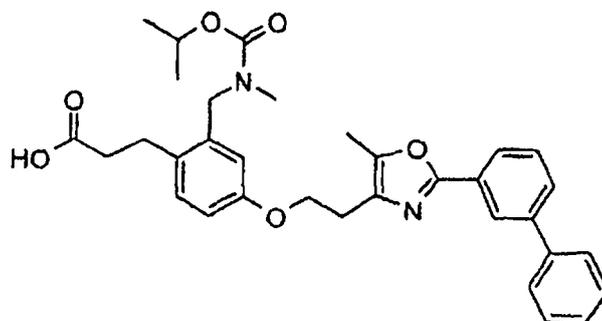
Ejemplo 491

50

Ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-[(isopropoxicarbonilmetilamino)metil]fenil}-propiónico

55

60



65

EM (EN) m/z 577 (M+1).

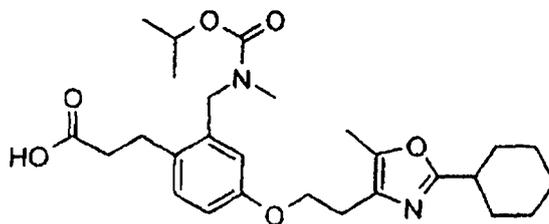
ES 2 275 887 T3

Ejemplo 492

Ácido 3-{4-[2-(2-ciclohexil-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-[(isopropoxicarbonilmetilamino)metil]fenil}-propiónico

5

10



15

EM (EN) m/z 487 (M+1).

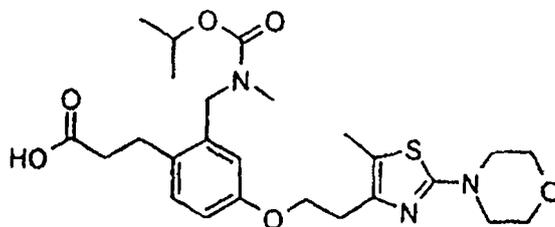
Ejemplo 493

Ácido 3-{2-[(isopropoxicarbonilmetilamino)metil]-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il)etoxi]fenil}-propiónico

20

25

30



35

EM (EN) m/z 506 (M+1).

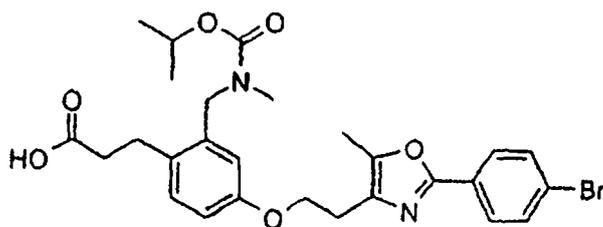
Ejemplo 494

Ácido 3-{4-[2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi]-2-[(isopropoxicarbonilmetilamino)metil]fenil}-propiónico

40

45

50



EM (EN) m/z 560 (M+1).

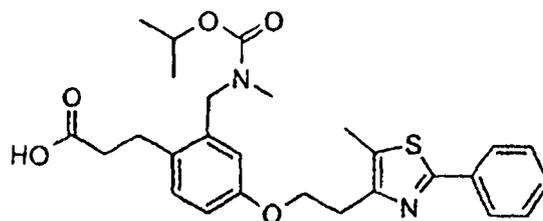
Ejemplo 495

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

55

60

65



EM (EN) m/z 497 (M+1).

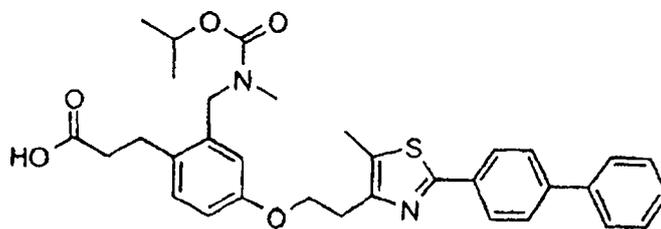
ES 2 275 887 T3

Ejemplo 496

Ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiltiazol-4-il)etoxi]-2-[(isopropoxicarbonilmetilamino)metil]fenil}-propiónico

5

10



15

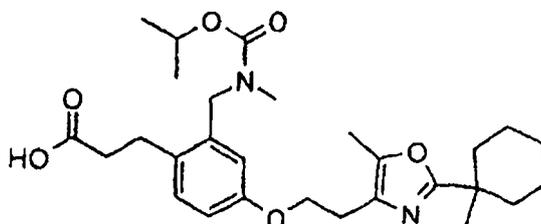
EM (EN) m/z 573 (M+1).

Ejemplo 497

20 Ácido 3-(2-[(isopropoxicarbonilmetilamino)metil]-4-{2-[5-metil-2-(1-metil)-ciclohexil]oxazol-4-il]etoxi}fenil)-propiónico

25

30



35

EM (EN) m/z 501 (M+1).

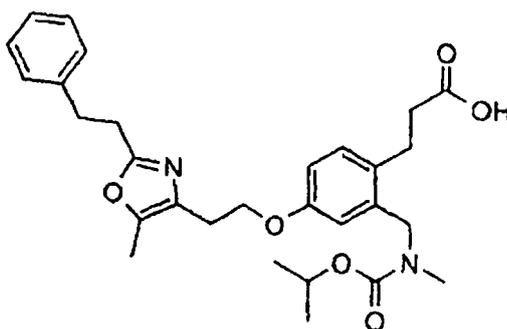
Ejemplo 498

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

40

45

50



55

EM (EN) m/z 509 (M+1).

60

65

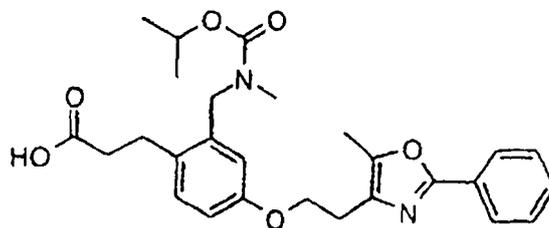
ES 2 275 887 T3

Ejemplo 499

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

5

10



15

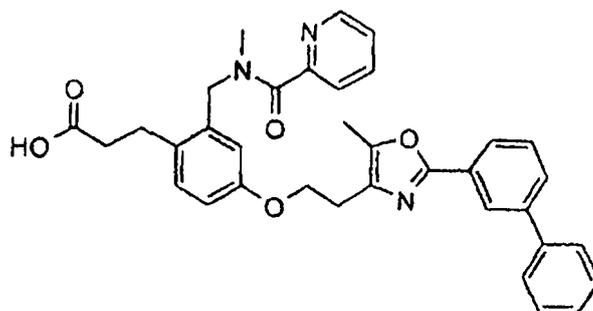
EM (EN) m/z 481 (M+1).

Ejemplo 500

Ácido 3-(4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-[[metil(piridin-2-carbonil)amino]metil]fenil)-propiónico

25

30



35

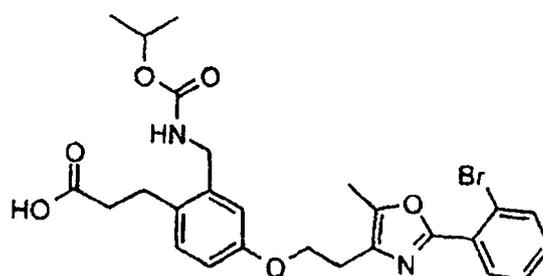
EM (EN) m/z 576 (M+1). ζ

Ejemplo 501

Ácido 3-[4-{2-[2-(2-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil]-propiónico

45

50



55

EM (EN) m/z 546 (M+1).

60

65

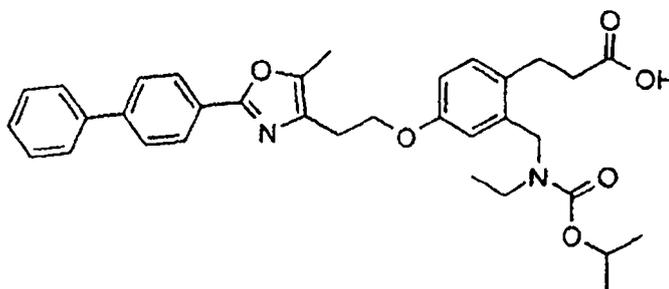
Ejemplo 502

Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[(etil-isopropoxicarbonilamino)-metil]-fenil]-propiónico

5

10

15



Etapa A

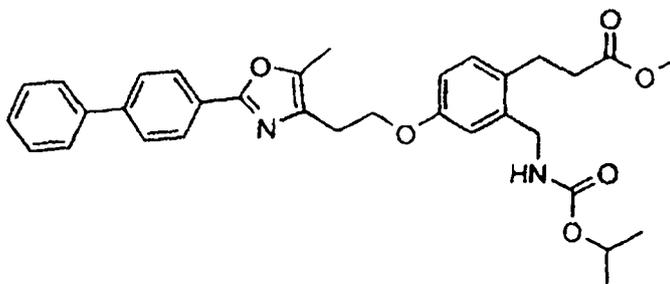
20

Éster metílico del ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(isopropoxicarbonilamino)-metil]-fenil]-propiónico

25

30

35



Se combinaron éster metílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(isopropoxicarbonilamino)-metil]-fenil]-propiónico (Preparación 17) y 2-{2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il}etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (Preparación 1) de acuerdo con el Procedimiento convencional A, dando el compuesto del título.

40

Etapa B

Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[(etil-isopropoxicarbonil-amino)-metil]-fenil]-propiónico

45

Una solución de éster metílico del ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(isopropoxicarbonilamino)-metil]-fenil]-propiónico (200 mg, 0,36 mmol) en DMF (15 ml) se trató con *bis*(trimetilsilil)amida sódica (132 mg, 0,719 mmol). Se añadió yoduro de etilo (112 mg, 0,719 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera (100 ml) y después con agua (100 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y concentró, dando el penúltimo éster en forma de un sólido blanco (179 mg). El material se disolvió en EtOH (20 ml), se trató con NaOH 5 N (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se acidificó con HCl 1 N (10 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentraron, dando un sólido blanco (201 mg). EM [IE+] m/z 571 (M+H)⁺. Anál. calculado para C₃₄H₃₈N₂O₆: C, 71,6; H, 6,7; N, 4,9. Encontrado: C, 70,8; H, 6,8; N, 5,0.

50

55

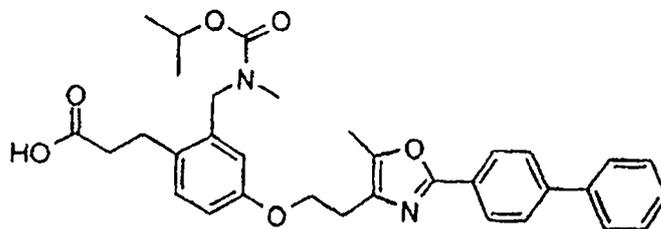
Los siguientes Ejemplos 503 a 504 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 502.

60

65

Ejemplo 503

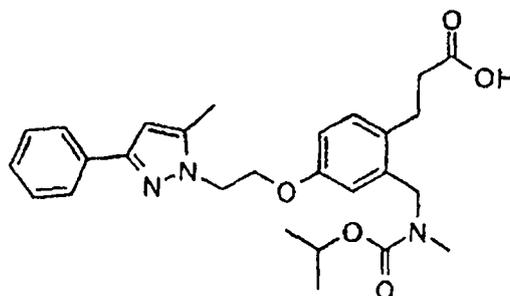
Ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[(isopropoxicarbonil-metil-amino)-metil]-fenil}-propiónico



EM [IE+] m/z 557 (M+H)⁺. Anál. calculado para C₃₃H₃₆N₂O₆: C, 71,2; H, 6,5; N, 5,0. Encontrado: C, 70,6; H, 6,6; N, 5,1.

Ejemplo 504

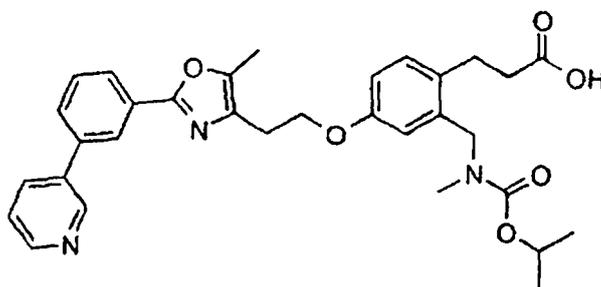
Ácido 3-{2-[(isopropoxicarbonil-metil-amino)-metil]-4-[2-(5-metil-3-fenil-pirazol-1-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



EM [IE+] m/z 480,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 505

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



N-Metilación de carbamatos: En un vial pequeño con tapa a rosca se puso éster *terc*-butílico del ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilamino-metil)-4-[2-[5-metil-2-(3-piridin-3-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi]-fenil)-propiónico (0,5 mmol). Se añadió una mezcla 1/1 de CHCl₃/TFA (1,6 ml) seguido de HCHO al 37% (50 μl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se añadió trietilsilano (110 μl, 0,7 mmol). La mezcla se agitó durante 0,5 h más y se concentró. La mezcla del producto se purificó usando HPLC de fase inversa guiada a masas, produciendo el compuesto del título (85%). EM [IE+] m/z 571 (M+H)⁺.

Los siguientes Ejemplos 506 a 509 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 505.

ES 2 275 887 T3

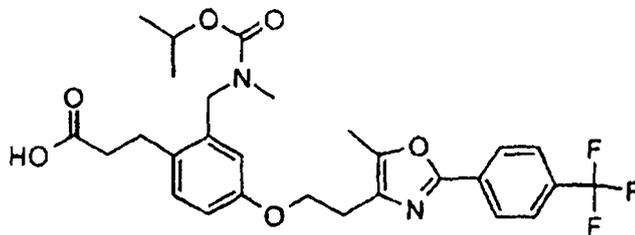
Ejemplo 506

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

5

10

15



EM (EN) m/z 549 (M+H)⁺

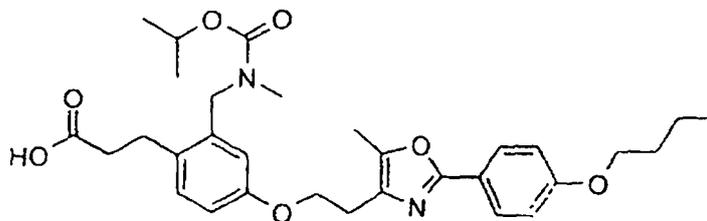
Ejemplo 507

20

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

25

30



35

EM (EN) m/z 553 (M+H)⁺.

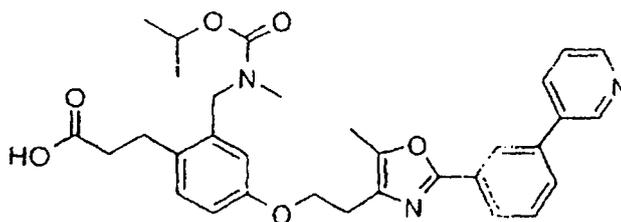
Ejemplo 508

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

40

45

50



55

EM (EN) m/z 558 (M+H)⁺.

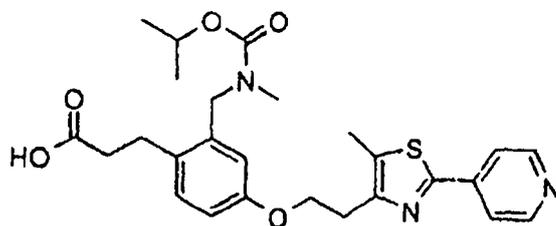
60

65

ES 2 275 887 T3

Ejemplo 509

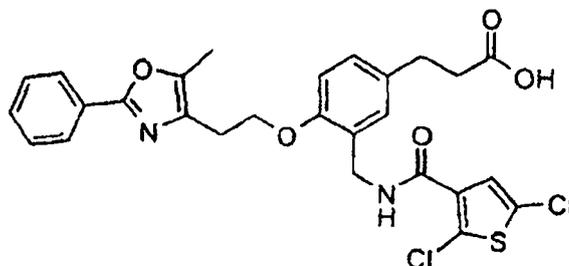
Ácido 3-{2-[(isopropoxicarbonil-metil-amino)-metil]-4-[2-(5-metil-2-piridin-4-il-tiazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



EM (EN) m/z 498 (M+H)⁺.

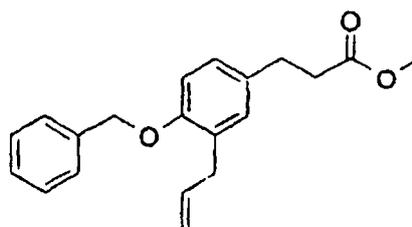
Ejemplo 510

Ácido 3-{3-[[2-(2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-amino]-metil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



Etapa A

Éster metílico del ácido 3-(3-alil-4-benciloxi-fenil)-propiónico



Una solución de éster metílico del ácido 3-(3-alil-4-hidroxi-fenil)-propiónico (20,5 g, 93,0 mmol; Brown GR, y col. *Bioorg. and Med. Chem. Lett.* 1997, 7, 597) en DMF (50 ml) se trató con Cs₂CO₃ (32,6 g, 100 mmol) y después con bromuro de bencilo (12,8 ml, 108 mmol) y se calentó a 55°C durante 16 h. Se añadieron Cs₂CO₃ (16,3 g, 100 mmol) y bromuro de bencilo (6,4 ml, 54 mmol). La mezcla se agitó a 55°C durante 23 h, se enfrió y se repartió entre EtOAc (250 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (75 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con EtOAc (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (de 1/1 a 100/0 de CH₂Cl₂/hexanos), dando el compuesto del título (27,0 g, 93%).

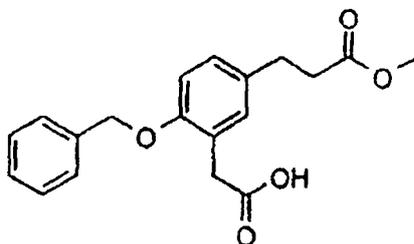
Etapa B

Éster metílico del ácido 3-(4-benciloxi-3-carboximetil-fenil)-propiónico

5

10

15



20

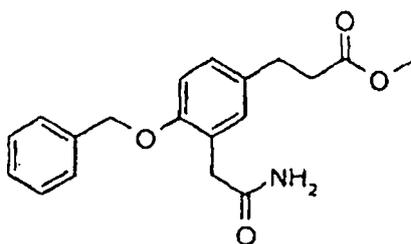
25

30

Una solución de éster metílico del ácido 3-(3-alil-4-benciloxi-fenil)-propiónico (25,0 g, 80,5 mmol) en acetona (300 ml) y agua (30 ml) se trató con 4-óxido de 4-metilmorfolina (12,96 g, 95,8 mmol) y después con óxido de osmio (IV) (5 fragmentos). El matraz se cubrió con una lámina y se agitó durante 20 h. La solución se diluyó con EtOAc (1 l) y se lavó con Na₂S₂O₃ 1 N (2 x 150 ml) y salmuera (125 ml). La fase orgánica se concentró, dando un aceite amarillo (28,9 g). El aceite se disolvió en THF (190 ml) y agua (125 ml) y se añadió peryodato sódico (49,0 g, 229 mmol). Se añadieron THF (190 ml) y agua (125 ml). La suspensión blanca pegajosa se agitó durante 2 h y se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (1 l). La fase orgánica se lavó sucesivamente con salmuera, Na₂S₂O₃ 1 N y salmuera (150 ml cada uno) y se concentró, dando un aceite naranja (25,3 g). El aceite se diluyó con *tert*-butanol (400 ml) y 2-metil-2-buteno (100 ml) y se enfrió en un baño de hielo. La mezcla se trató con clorito sódico (68 g, 0,76 mol) y se añadió una solución de NaH₂PO₄ (68 g, 0,49 mol) en agua (250 ml) durante 5 min. Después de 15 min, el baño de hielo se retiró. La mezcla se agitó durante 2 h y se repartió entre EtOAc (1 l) y agua (125 ml). La fase orgánica se lavó con Na₂S₂O₃ 1 N (125 ml) y salmuera (125 ml), se secó (NaSO₄) y se concentró, dando el compuesto del título en forma de un sólido castaño (31,4 g, 119%). Este material se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional.

35

40



45

Se combinaron en un matraz éster metílico del ácido 3-(4-benciloxi-3-carboximetil-fenil)-propiónico (80,5 mmol), cloruro de amonio (7,75 g, 145 mmol), EDC (27,7 g, 144 mmol) y *N*-hidroxibenzotriazol hidrato (19,6 g, 145 mmol) y la mezcla se diluyó con DMF (320 ml). Se añadió etil-diisopropil-amina (51 ml, 293 mmol). La solución se agitó durante 20 h y se repartió entre EtOAc (1,2 l) y HCl 1 N (250 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó (NaSO₄) y se concentró. El producto bruto se suspendió con éter etílico y se filtró, dando el compuesto del título (15,9 g, 60%).

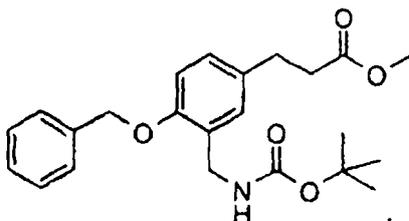
50

Etapa C

Éster metílico del ácido 3-[4-benciloxi-3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico

55

60



65

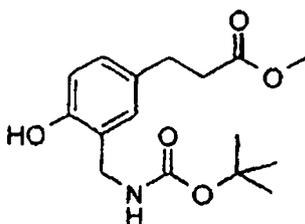
Se disolvió éster metílico del ácido 3-(4-benciloxi-3-carbamoylmetil-fenil)-propiónico (15,9 g, 48,6 mmol) en CH₃CN (850 ml) y DMF (8 ml) con calentamiento. Se añadió agua, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (31,32 g, 72,8 mmol). Después de 30 min, se añadió piridina (8,2 ml) y

ES 2 275 887 T3

la solución se agitó durante 17 h. Se añadieron trietilamina (28 ml, 200 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (16,0 g, 73,3 mmol). La mezcla se agitó durante 2,5 h y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc (1 l) y salmuera (150 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1 N enfriada con hielo (150 ml), solución saturada de NaHCO₃ (150 ml) y salmuera (100 ml), se secó (NaSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (de 100/0 a 95/5 de CH₂Cl₂/EtOAc), dando un aceite amarillo (11,0 g, 57%).

Etapa D

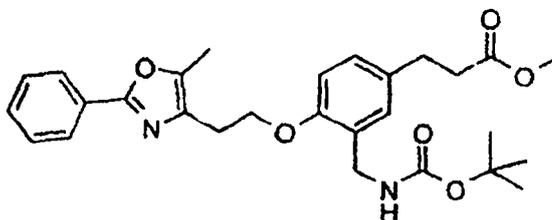
*Éster metílico del ácido 3-[3-(*tert*-butoxicarbonilamino-metil)-4-hidroxi-fenil]-propiónico*



Una solución de éster metílico del ácido 3-[4-benciloxi-3-(*tert*-butoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propiónico (8,50 g, 21,3 mmol) en THF (100 ml) se trató con Pd al 5% sobre carbono (1,1 g) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 413,69 kPa (60 psi) a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró, dando un sólido amarillo pálido (5,63 g, 85%).

Etapa E

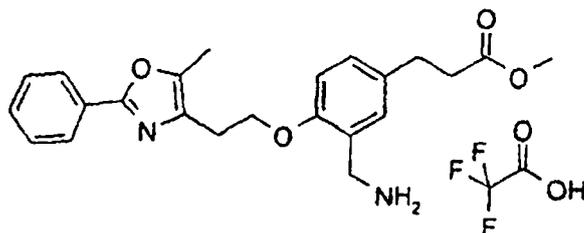
*Éster metílico del ácido 3-[3-(*tert*-butoxicarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil]-propiónico*



Se suspendieron éster metílico del ácido 3-[3-(*tert*-butoxicarbonilamino-metil)-4-hidroxi-fenil]-propiónico (5,50 g, 17,8 mmol), 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (7,93 g, 22,2 mmol) y Cs₂CO₃ (7,23 g, 22,2 mmol) en DMF (40 ml) y se agitó a 55°C durante 18 h. Se añadieron más 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (3,00 g, 8,39 mmol) y Cs₂CO₃ (2,73 g, 8,39 mmol) y la agitación se continuó durante 22 h. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre EtOAc (125 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó (NaSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (de 97/3 a 80/20 de CH₂Cl₂/EtOAc), dando el producto puro (3,33 g, 38%) y el producto ligeramente impuro (7,08 g).

Etapa F

Éster metílico del ácido 3-[3-aminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil]-propiónico: sal del ácido trifluoro-acético



ES 2 275 887 T3

Una solución de éster metílico del ácido 3-{3-(*tert*-butoxicarbonilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico (3,33 g, 6,73 mmol) en CH₂Cl₂ (24 ml) se trató a temperatura ambiente con TFA (10 ml) y se agitó durante 3 h. La solución se concentró y se co-evaporó con CCl₄ (3 x), produciendo el compuesto del título en forma de una espuma (4,13 g, cuantitativo).

Etapa G

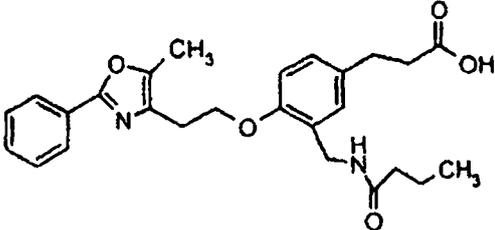
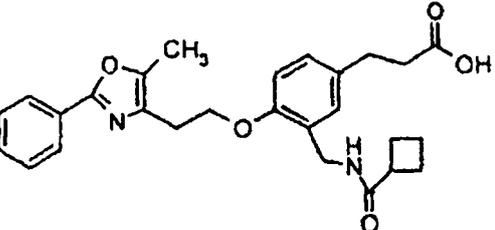
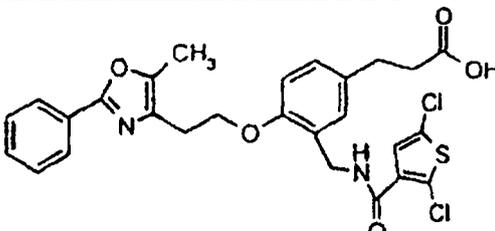
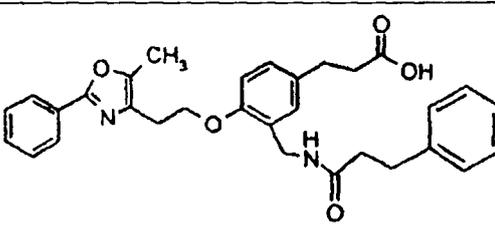
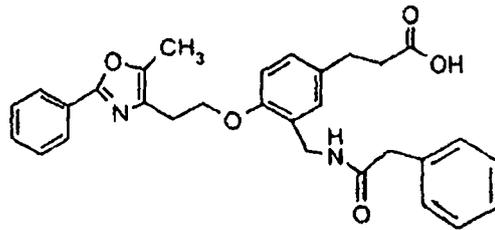
Ácido 3-{3-[(2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-amino]-metil}-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

Procedimiento de Síntesis Paralela General: Se disolvió éster metílico del ácido 3-{3-aminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico: sal del ácido trifluoroacético (565 mg, 1,1 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (15 ml). La fase orgánica se secó (NaSO₄), se filtró y se concentró, dando éster metílico del ácido 3-{3-aminometil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico 368 mg, 0,93 mmol, 84%). Una porción de esta base libre (26 mg, 0,071 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) se trató con trietilamina (0,075 ml, 0,54 mmol) y después con cloruro de 2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonilo (0,049 ml, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se añadió dimetiletilendiamina (0,15 ml, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se pasó a través de una columna SCX (1 g, equilibrada con 2 ml de MeOH y después con 2 ml de 1/1 de MeOH/CH₂Cl₂). El producto de éster metílico-amida se eluyó con MeOH/CH₂Cl₂ (1:1, 10 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en THF (2 ml) y MeOH (2 ml) y se trató con NaOH 5 N (1 ml). La solución se calentó a 55°C durante 2,5 h, se enfrió y se acidificó con HCl 5 N (1,5 ml). La mezcla se transfirió a una cartucho ChemElute y se eluyó con CH₂Cl₂. El disolvente se retiró en una corriente de N₂. El producto bruto se secó al vacío y se purificó por HPLC dirigida a masas, dando el compuesto del título en forma de una espuma (9,9 mg, 26%). EM (IEN) m/z 559,1 (M+H)⁺.

Ejemplos 511-543

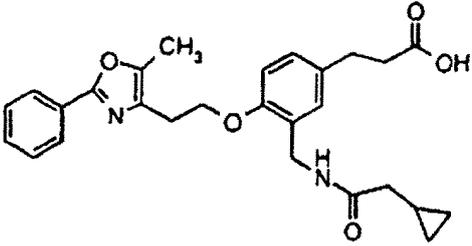
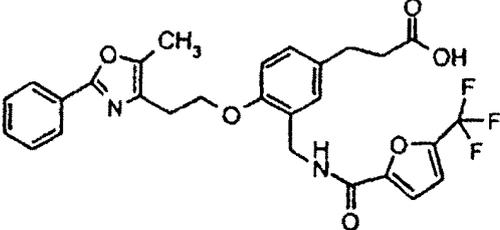
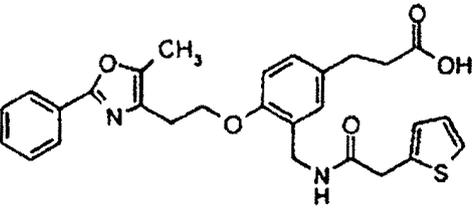
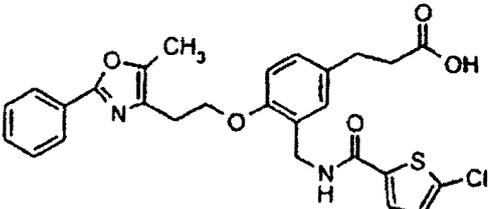
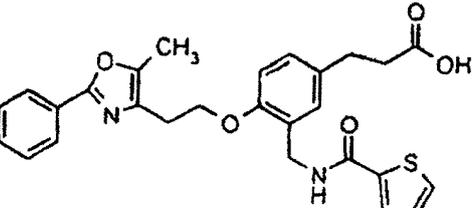
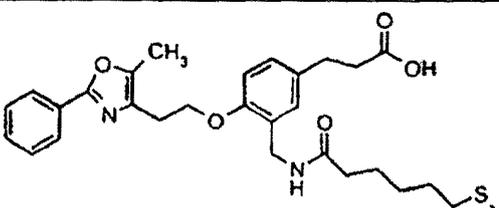
Los Ejemplos 511 a 543 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 510.

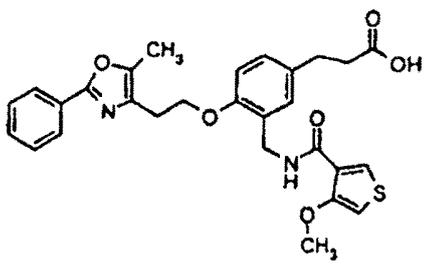
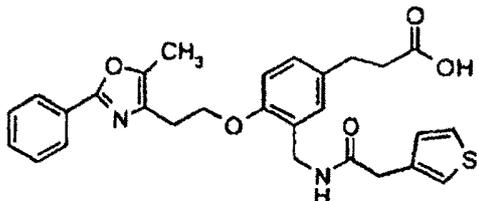
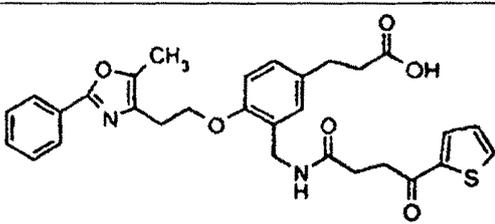
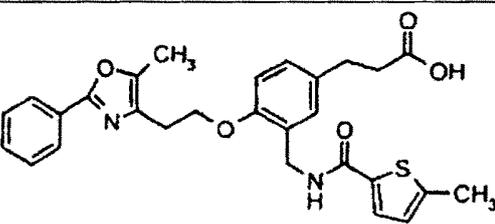
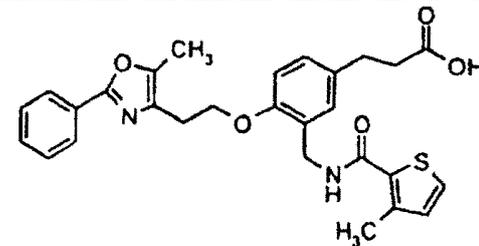
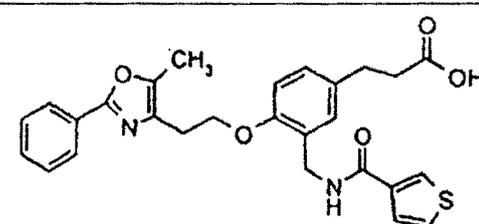
(Tabla pasa a página siguiente)

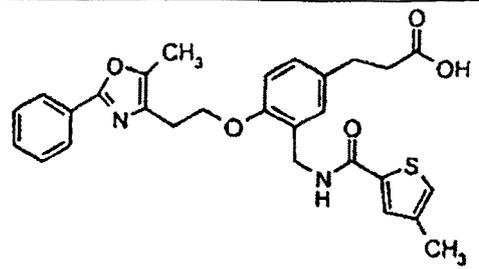
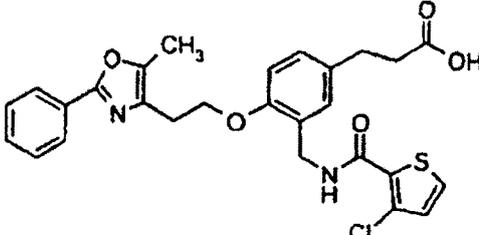
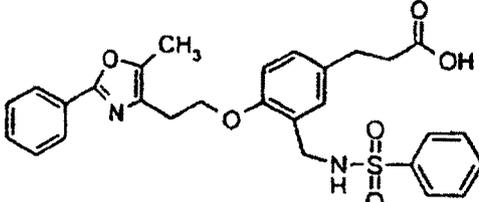
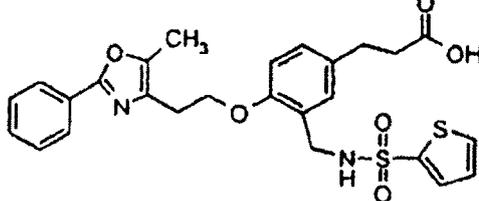
Nº	Compuestos	EM (EN+)
511		541,3
512		463,3
513		559,1
514		513,3
515		499,3

516	 <chem>CC1=CN(C1)C2=CC=CC=C2OCCc3ccc(cc3)C(=O)OCCc4ccc(cc4)NC(=O)c5ccccc5</chem>	485,3
517	 <chem>CC1=CN(C1)C2=CC=CC=C2OCCc3ccc(cc3)C(=O)OCCc4ccc(cc4)OCc5ccccc5</chem>	515,3
518	 <chem>CC1=CN(C1)C2=CC=CC=C2OCCc3ccc(cc3)C(=O)OCCc4ccc(cc4)NC(=O)OC(C)C</chem>	481,3
519	 <chem>CC1=CN(C1)C2=CC=CC=C2OCCc3ccc(cc3)C(=O)OCCc4ccc(cc4)NC(=O)OC5CCCC5</chem>	493,3
520	 <chem>CC1=CN(C1)C2=CC=CC=C2OCCc3ccc(cc3)C(=O)OCCc4ccc(cc4)NC(=O)c5ccncc5</chem>	486,2
521	 <chem>CC1=CN(C1)C2=CC=CC=C2OCCc3ccc(cc3)C(=O)OCCc4ccc(cc4)NC(=O)c5cncn5</chem>	487,2

522	<chem>CC1=CN(C1Cc2ccc(OCCc3ccc(cc3)C(=O)O)cc2)C4=CC=CC=C4</chem>	475,2
523	<chem>CC1=CN(C1Cc2ccc(OCCc3ccc(cc3)C(=O)O)cc2)C4=CC=CC=C4</chem>	535,2
524	<chem>CC1=CN(C1Cc2ccc(OCCc3ccc(cc3)C(=O)O)cc2)C4=CC=CC=C4</chem>	536,2
525	<chem>CC1=CN(C1Cc2ccc(OCCc3ccc(cc3)C(=O)O)cc2)C4=CC=CC=C4</chem>	499,2
526	<chem>CC1=CN(C1Cc2ccc(OCCc3ccc(cc3)C(=O)O)cc2)C4=CC=CC=C4</chem>	515,2
527	<chem>CC1=CN(C1Cc2ccc(OCCc3ccc(cc3)C(=O)O)cc2)C4=CC=CC=C4</chem>	477,3

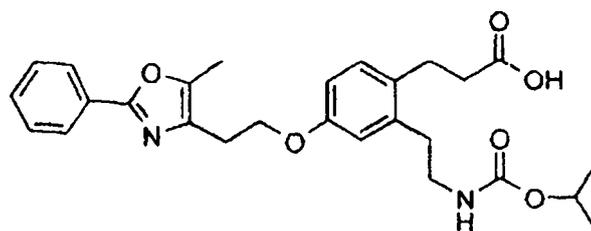
528	 <chem>CC1=CN(C1Cc2ccccc2)CCOC3=CC=C(C=C3CN(C)C)CC(=O)O</chem>	463,3
529	 <chem>CC1=CN(C1Cc2ccccc2)CCOC3=CC=C(C=C3CN(C)C)CC(=O)O</chem>	543,2
530	 <chem>CC1=CN(C1Cc2ccccc2)CCOC3=CC=C(C=C3CN(C)C)CC(=O)O</chem>	505,3
531	 <chem>CC1=CN(C1Cc2ccccc2)CCOC3=CC=C(C=C3CN(C)C)CC(=O)O</chem>	525,2
532	 <chem>CC1=CN(C1Cc2ccccc2)CCOC3=CC=C(C=C3CN(C)C)CC(=O)O</chem>	491,2
533	 <chem>CC1=CN(C1Cc2ccccc2)CCOC3=CC=C(C=C3CN(C)C)CC(=O)O</chem>	547,3

534		521,3
535		505,3
536		547,3
537		505,3
538		505,3
539		491,3

540		505,3
541		525,2
542		521,2
543		527,1

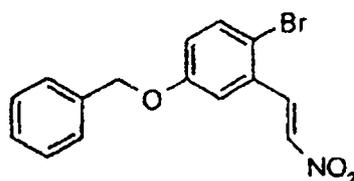
Ejemplo 544

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



Etapa A

5-Benciloxi-2-bromo-(2-nitrovinil)benceno



ES 2 275 887 T3

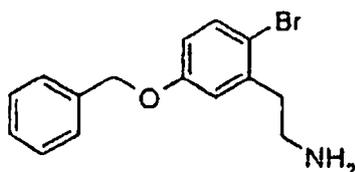
Una solución de 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehído (5,99 g, 29,8 mmol, Preparación 13 Etapa A) en DMF (50 ml) se trató con bromuro de bencilo (7,65 g, 44,7 mmol) y Cs_2CO_3 (15,1 g, 44,7 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 60 min y se inactivó con agua (200 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró, dando un residuo, que se purificó sobre cromatografía sobre gel de sílice (9/1 de hexanos/EtOAc), produciendo 5-benciloxi-2-bromo-benzaldehído en forma de un sólido blanco con un rendimiento cuantitativo.

Una solución de nitrometano (2,02 ml, 37,3 mmol) en etanol (10 ml) se trató con NaOH 10 N (3,0 ml) a temperatura ambiente. Precipitó inmediatamente un sólido blanco y se añadió una solución de 5-benciloxi-2-bromo-benzaldehído (8,67 g, 29,8 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h y se inactivó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró, dando un residuo, que después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (8/2 de hexanos/EtOAc), produciendo 1-(5-benciloxi-2-bromo-fenil)-2-nitro-etanol en forma de un aceite amarillo.

Este intermedio se disolvió en CH_2Cl_2 (150 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,55 ml, 60,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió trietilamina (8,41 ml) y la mezcla se agitó durante 60 min. La reacción se interrumpió con agua (200 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (150 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (8/2 de hexanos/EtOAc), produciendo el compuesto del título (8,60 g, 86%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 5,04 (s, 2 H), 6,93 (dd, 1H, $J = 2,7$ Hz, 9,0 Hz), 7,11 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 7,34-7,37 (m, 5H), 7,48 (d, 1H, $J = 13,7$ Hz), 7,51 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 8,28 (d, 1H, $J = 13,7$ Hz).

Etapa B

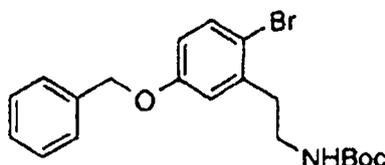
2-(5-Benciloxi-2-bromo-fenil)-etilamina



A una solución de 5-benciloxi-2-bromo-(2-nitrovinil)benzoceno (8,60 g, 25,6 mmol) en THF (100 ml) a -78°C se le añadió en porciones LAH (4,1 g, 102 mmol) durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla se inactivó cuidadosamente y sucesivamente con agua (4 ml), NaOH 2 N (4 ml) y agua (12 ml). La suspensión se filtró y el precipitado se lavó con CH_2Cl_2 (3 x 150 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc, después 10/1/0,01 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$), produciendo el compuesto del título en forma de un aceite (3,36 g, 43%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2,84 (t, 2H, $J = 6,7$ Hz), 2,96 (t, 2H, $J = 6,7$ Hz), 5,03 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H, $J = 2,7$ Hz, 8,6 Hz), 6,86 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,33-7,43 (m, 6H).

Etapa C

Éster *tert*-butílico del ácido 2-(5-benciloxi-2-bromo-fenil)-etil-carbámico



Una solución de 2-(5-benciloxi-2-bromo-fenil)-etilamina (3,36 g, 10,97 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) a 0°C se trató con Et_3N (3,08 ml, 21,9 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,87 g, 13,2 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h mientras se dejaba calentar gradualmente a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos, 65:35), produciendo el compuesto del título en forma de un aceite (4,45 g, 100%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,44 (s, 9H), 2,90 (t, 2H, $J = 6,7$ Hz), 3,39 (dt, 2H, $J = 6,3$ Hz, 6,7 Hz), 5,02 (s, 2 H), 6,72 (dd, 1H, $J = 3,1$ Hz, 8,6 Hz), 6,87 (s a, 1H), 7,33-7,43 (m, 6H).

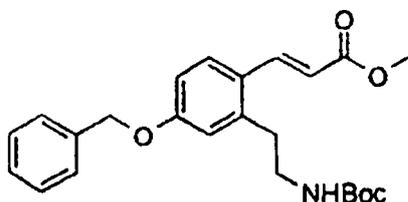
ES 2 275 887 T3

Etapa D

Éster metílico del ácido 3-[4-benciloxi-2-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-fenil]-acrílico

5

10



15

20

Una solución de éster *tert*-butílico del ácido 2-(5-benciloxi-2-bromo-fenil)-etil-carbámico (4,40 g, 10,8 mmol) en propionitrilo (100 ml) se desgasificó (purga con vacío/Ar, 3 x). Se añadieron tri-*orto*-tolilfosfina (0,660 g, 2,17 mmol), acrilato de metilo (2,93 ml, 32,5 mmol) y diisopropiletilamina (3,76 ml, 21,6 mmol). La mezcla se desgasificó (purga con vacío/Ar, 3 x). Se añadió Pd(OAc)₂ (242 mg, 1,08 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo. La mezcla se agitó a 95°C durante 18 h y se concentró, dando un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos, 7/3), produciendo el compuesto del título (4,15 g, 93%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) (isómero principal): δ 1,43 (s, 9H), 2,94 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz), 3,33 (dt, 2H, *J* = 6,3 Hz, 6,8 Hz), 3,79 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 6,28 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz), 6,84 (s a, 1H), 6,86 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,34-7,43 (m, 5H), 7,55 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,91 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz).

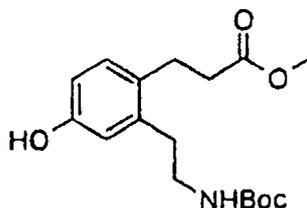
25

Etapa E

Éster metílico del ácido 3-[2-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-4-hidroxifenil]-propiónico

30

35



40

45

A una solución de éster metílico del ácido 3-[4-benciloxi-2-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-fenil]-acrílico (4,15 g, 10,1 mmol) en THF (100 ml) y MeOH (10 ml) se le añadió Pd al 5%-C (200 mg) en THF (10 ml). La suspensión resultante se trató con hidrógeno en una columna de presión durante 18 h. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos, 6/4), produciendo el compuesto del título (1,20 g, 34%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,44 (s, 9H), 2,57 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz), 2,77 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz), 2,88 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz), 3,33 (s a, 2H), 3,68 (s, 3H), 6,65 (s a, 1H), 6,67 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,02 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz). EM (EN+) *m/z* 324,1 [M+H]⁺.

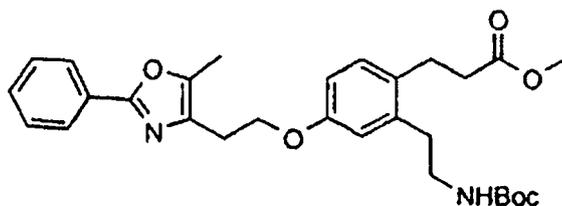
Etapa F

50

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

55

60



65

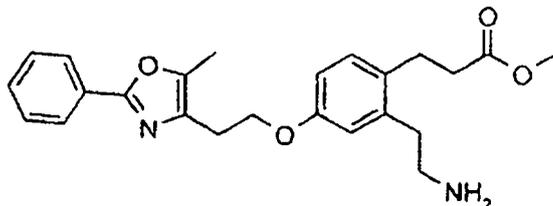
A una solución de éster metílico del ácido 3-[2-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-4-hidroxifenil]-propiónico (0,807 g, 2,50 mmol) y 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (1,34 g, 3,74 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (1,22 g, 3,74 mmol). La suspensión se agitó a 65°C durante 48 h, se inactivó con H₂O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron, dando un residuo, que se purificó sobre cromatografía sobre gel de sílice (de 9/1 a 8/2 a 6/4 de hexanos/EtOAc),

ES 2 275 887 T3

produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,90 g, 71%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,42 (s, 9H), 2,37 (s, 3H), 2,54 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz), 2,77 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz), 2,88 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz), 2,96 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz), 3,33 (~dt, 2H, *J* = 6,8 Hz), 3,65 (s, 3H), 4,20 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz), 6,70 (s a, 1H), 6,72 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,05 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,39-7,44 (m, 3H), 7,95-7,98 (m, 2H). EM (EN+) *m/z* [M+H]⁺.

Etapa G

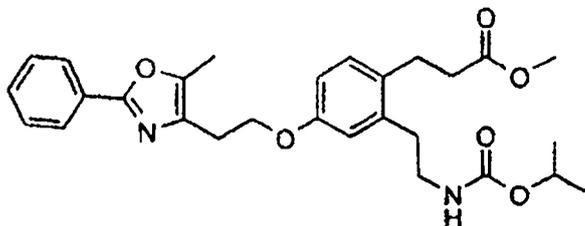
Éster metílico del ácido 3-{2-(2-amino-etil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico



Una solución de éster metílico del ácido 3-{2-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-etil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico (0,90 g, 1,77 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a 0°C se trató con TFA (5,0 ml) y agua (0,2 ml). La solución resultante se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla se concentró. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (30 ml) y NaOH 5 N (2 ml) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (K₂CO₃) y se concentraron, dando un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 8/2/0,05), produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,42 g, 58%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,34 (s, 3H), 2,52 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz), 2,81 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz), 2,91 (t, 4H, *J* = 6,4 Hz), 3,06 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz), 3,60 (s, 3H), 4,20 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz), 6,68 (s a, 1H), 6,71 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,01 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,37-7,39 (m, 3H), 7,89-7,92 (m, 2H).

Etapa H

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



Una solución de éster metílico del ácido 3-{2-(2-amino-etil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico (26 mg, 0,064 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) a 0°C se trató con TEA (0,2 ml) y cloroforniato de isopropilo (0,13 ml, 1,0 M en éter). La mezcla resultante se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla se concentró, dando un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (7/3 de hexanos/EtOAc), produciendo el carbamato de isopropilo en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,19 (d, 6H, *J* = 5,9 Hz), 2,42 (s, 3H), 2,54 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz), 2,79 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz), 2,89 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz), 3,05 (s a, 2H), 3,38 (s a, 2H), 3,60 (s, 3H), 4,26 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz), 4,68 (s a, 1H), 4,89 (c, 11H, *J* = 6,4 Hz), 6,70 (s a, 1H), 6,71 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,05 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,47 (m, 3H), 8,10 (m, 2H).

Este compuesto se disolvió en THF (1,0 ml) y MeOH (0,5 ml). La solución se trató con NaOH 2 N (0,32 ml) y se calentó a 60°C durante 60 min. La mezcla de reacción se concentró, se neutralizó con HCl 2 N (0,40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron, dando un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (9/1 de hexanos/EtOAc, después 95/5 de EtOAc/MeOH), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (12 mg, 32% en dos etapas). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,17 (d, 6H, *J* = 5,9 Hz), 2,36 (s, 3H), 2,52 (s a, 2H), 2,79 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz), 2,89 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz), 2,93 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz), 3,31 (s a, 2H), 4,16 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz), 4,68 (s a, 1H), 4,89 (c, 1H, *J* = 6,4 Hz), 6,67 (s a, 1H), 6,71 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,05 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,47 (m, 3H), 8,10 (m, 2H). EM [EN] *m/z* 481,4 (M+1).

Los siguientes Ejemplos 545 a 552 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 544.

ES 2 275 887 T3

Ejemplo 545

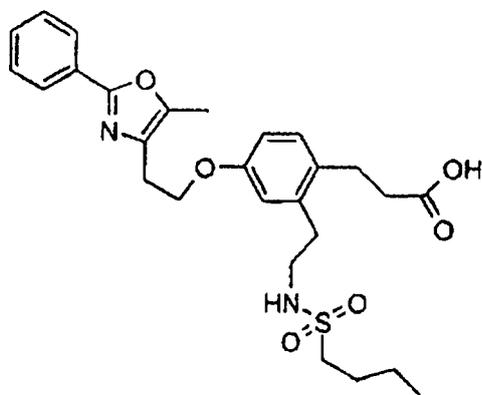
Ácido 3-{2-[2-(butano-1-sulfonilamino)-etil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

5

10

15

20



EM [EN] m/z 515,3 (M+1).

Ejemplo 546

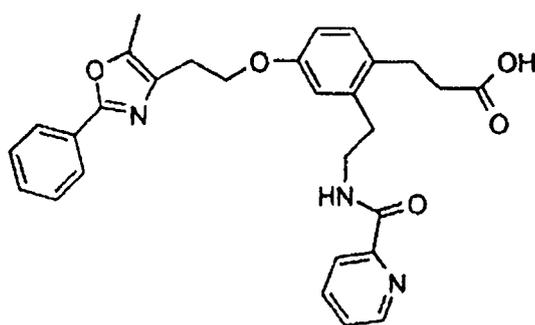
25

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

30

35

40



EM [EN] m/z 500,3 (M+1).

Ejemplo 547

45

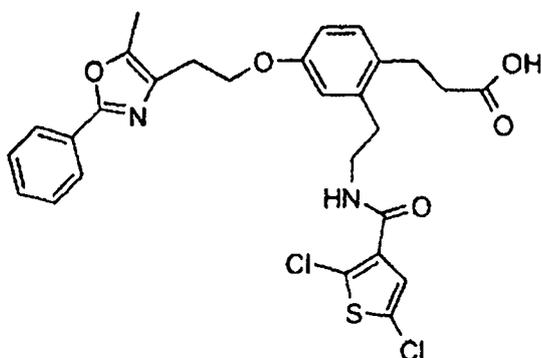
Ácido 3-{2-[2-[(2,5-dicloro-tiofeno-3-carbonil)-amino]-etil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

50

55

60

65



EM [EN-] m/z 573,0 (M-1).

ES 2 275 887 T3

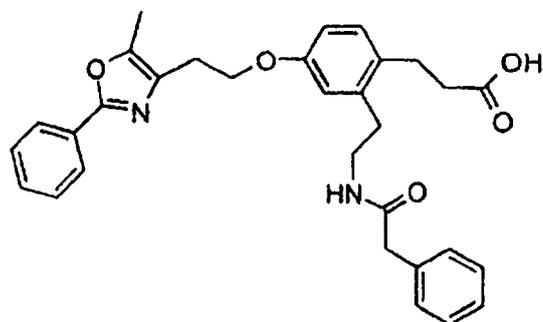
Ejemplo 548

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

5

10

15



20 EM [EN] m/z 513,2 (M+1).

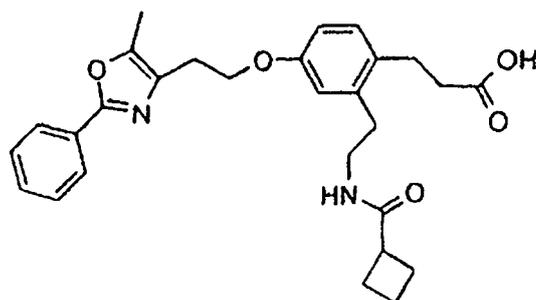
Ejemplo 549

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

25

30

35



40 EM [EN] m/z 477,1 (M+1).

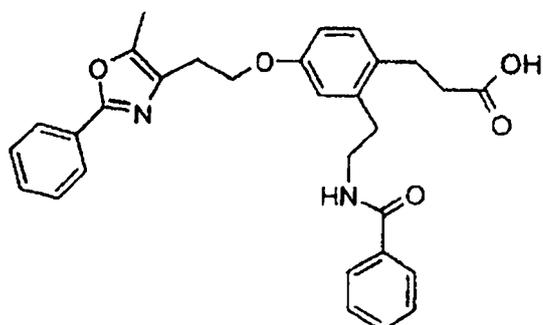
Ejemplo 550

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

45

50

55



60 EM [EN] m/z 499,3 (M+1).

65

ES 2 275 887 T3

Ejemplo 551

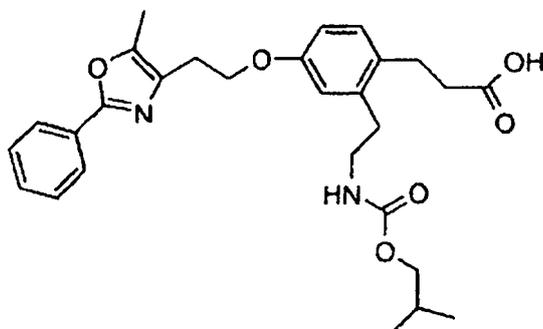
Ácido 3-{2-(2-isobutoxicarbonilamino-etil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

5

10

15

20



EM [EN] m/z 495,3 (M+1).

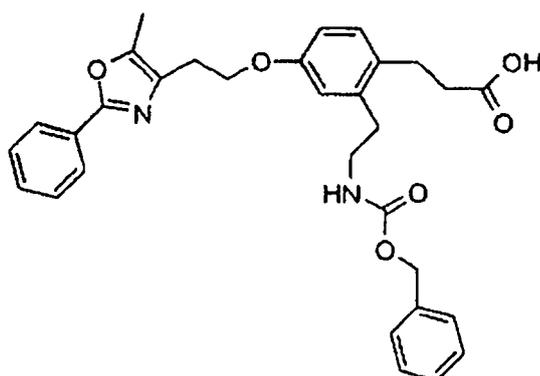
Ejemplo 552

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

30

35

40



45

EM [EN] m/z 529,0 (M+1).

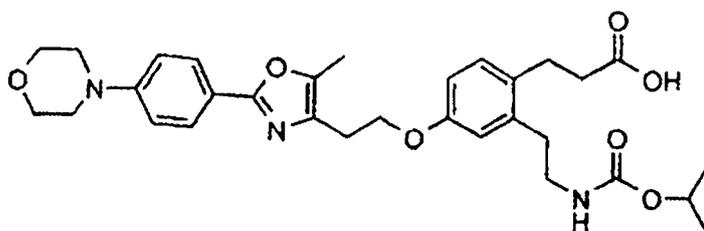
Ejemplo 553

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

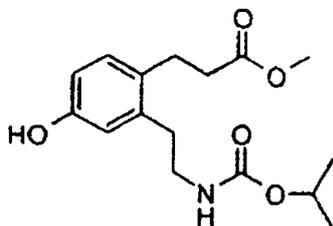
55

60

65



Etapa A

Éster metílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(2-isopropoxicarbonilamino-etil)-fenil]-propiónico

Una solución de éster metílico del ácido 3-[2-{2-*tert*-butoxicarbonilamino-etil}-4-hidroxi-fenil]-propiónico (282 mg, 0,876 mmol; Ejemplo 544, Etapa E) en CH_2Cl_2 (10 ml) a temperatura ambiente se trató con TFA (5,0 ml), se agitó durante 60 min y se concentró. El residuo en CH_2Cl_2 (10 ml) se trató con trietilamina (2,0 ml) y cloroformiato de isopropilo (0,97 ml, 1,0 M en tolueno). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró. El material bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 50%/hexanos), produciendo el compuesto del título (180 mg, 67%).

Etapa B

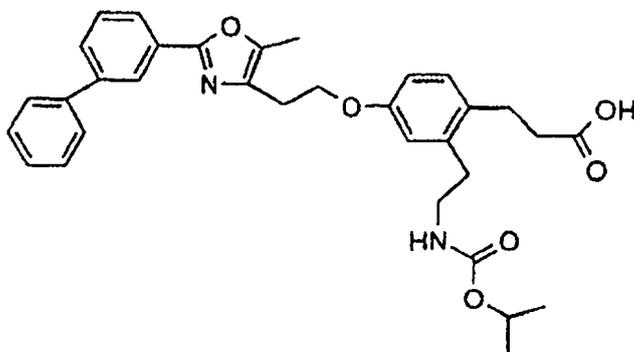
Ácido 3-(2-(2-isopropoxicarbonilamino-etil)-4-{2-[5-metil-2-(4-morfolin-4-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico

Una solución de 2-[5-metil-2-(4-morfolin-4-il-fenil)-oxazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (44 mg, 0,10 mmol; Preparación 5) y éster metílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(2-isopropoxicarbonilamino-etil)-fenil]-propiónico (31 mg, 0,10 mmol) en DMF (1,0 ml) se trató con K_2CO_3 (30 mg). La suspensión resultante se agitó a 65°C durante 16 h y se diluyó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 50%/hexanos), produciendo éster metílico del ácido 3-(2-(2-isopropoxicarbonilamino-etil)-4-{2-[5-metil-2-(4-morfolin-4-il-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico.

Este intermedio de éster se disolvió en THF (0,6 ml) y MeOH (0,4 ml) y se trató con LiOH acuoso 2 M (1,0 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, se neutralizó con HCl (1,0 ml, 2,0 M) y se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc/HOAc, 5/5/0,02), produciendo el compuesto del título (10 mg, 18%). EM (EN+) m/z 566,2 (M+H)⁺.

Los siguientes Ejemplos 554 a 560 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 553.

Ejemplo 554

Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(2-isopropoxicarbonil-aminoetil)-fenil]-propiónico

EM [EN] m/z 557,5 (M+1).

ES 2 275 887 T3

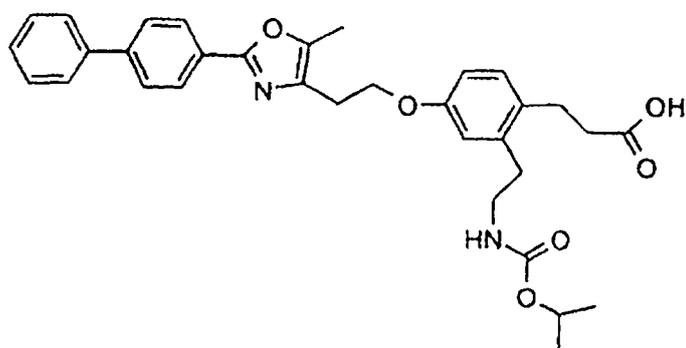
Ejemplo 555

Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(2-isopropoxycarbonil-aminoetil)-fenil]-propiónico

5

10

15



20

EM [EN] m/z 557,2 (M+1).

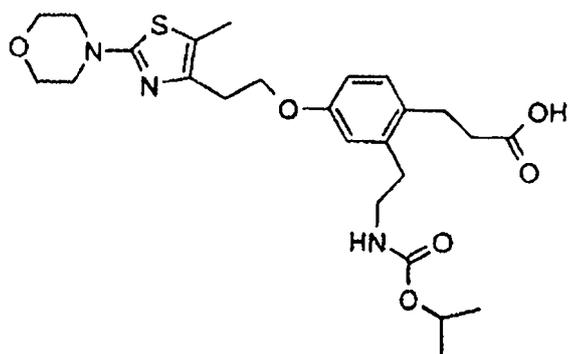
Ejemplo 556

Ácido 3-[2-(2-isopropoxycarbonil-amino-etil)-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-il-tiazol-4-il)-etoxi]-fenil]-propiónico

30

35

40



EM [EN] m/z 506,2 (M+1).

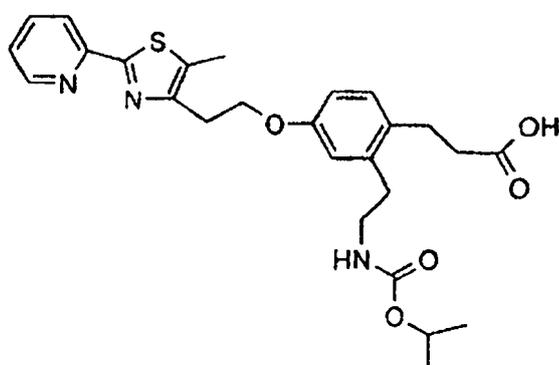
Ejemplo 557

Ácido 3-[2-(2-isopropoxycarbonil-amino-etil)-4-[2-(5-metil-2-piridin-2-il-tiazol-4-il)-etoxi]-fenil]-propiónico

50

55

60



65

EM [EN] m/z 498,3 (M+1).

ES 2 275 887 T3

Ejemplo 558

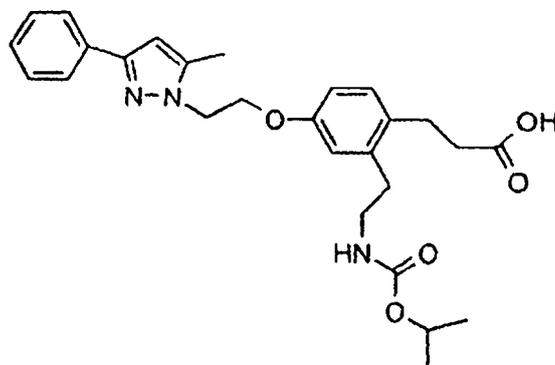
Ácido 3-[2-(2-isopropoxicarbonilamino-etil)-4-[2-(5-metil-3-fenil-pirazol-1-il)-etoxi]-fenil]-propiónico

5

10

15

20



EM [EN] m/z 480,3 (M+1).

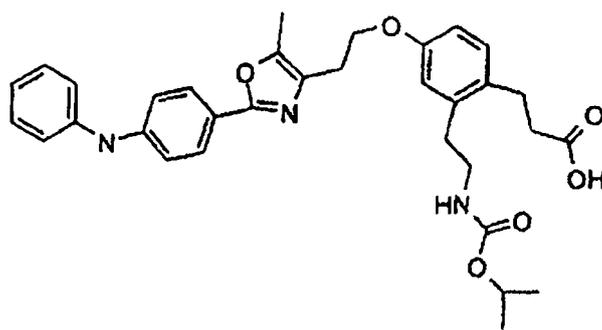
Ejemplo 559

25 Ácido 3-[2-(2-isopropoxicarbonilamino-etil)-4-[2-[5-metil-2-(4-fenilamino-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi]-fenil]-propiónico

30

35

40



EM [EN] m/z 572,2 (M+1).

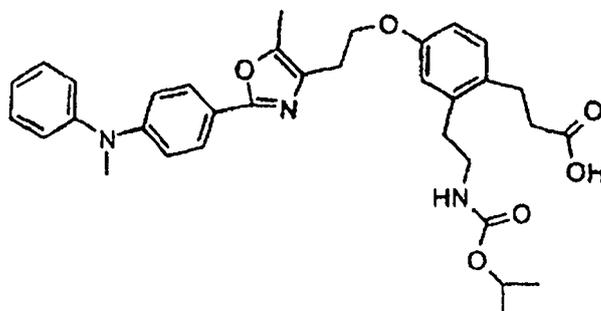
45 Ejemplo 560

Ácido 3-[2-(2-isopropoxicarbonilamino-etil)-4-(2-[5-metil-2-[4-(metil-fenil-amino)-fenil]-oxazol-4-il]-etoxi)-fenil]-propiónico

50

55

60

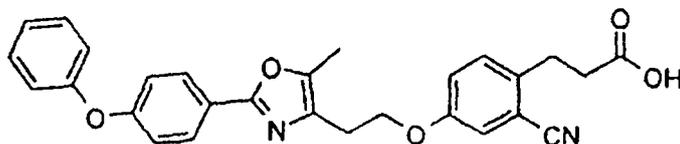


EM [EN] m/z 586,2 (M+1).

65

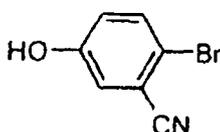
Ejemplo 571

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



Etapa A

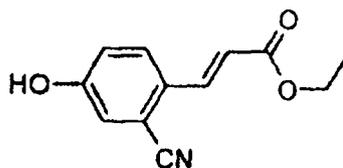
2-Bromo-5-hidroxi-benzonitrilo



A una solución agitada de 3-cianofenol (2,00 g, 18,0 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml) en una atmósfera de N_2 a $-30^\circ C$ se le añadió gota a gota $HBF_4 \cdot Et_2O$ al 54% (2,48 ml, 18,0 mmol). La temperatura se mantuvo por debajo de $-20^\circ C$ durante la adición. A esta solución agitada se le añadió gota a gota NBS (3,27 g, 18,0 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de $-10^\circ C$. Después de que se completara la adición, la solución se dejó calentar a $19^\circ C$. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHSO_3$ al 38% (10 ml) y se extrajo con MTBE (2 x 25 ml). La fase orgánica se lavó con H_2O (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró, dando un sólido blanco (3,15 g). La purificación de una porción de este producto (1,0 g) por cromatografía radial (EtOAc al 30%/hexano) dio 0,51 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco, p.f. $183-184^\circ C$. Anál. calculado para C_7H_4BrNO : C, 42,46; H, 2,04; N, 7,07. Encontrado: C, 42,44; H, 1,93; N, 6,90.

Etapa B

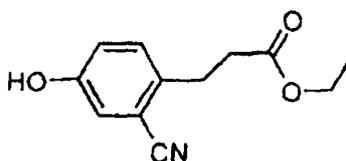
2-(3-Etoxi-buta-1,3-dienil)-5-hidroxi-benzonitrilo



A una solución agitada de 2-bromo-5-hidroxi-benzonitrilo (1,4 g, 7,1 mmol), acrilato de etilo (2,12 g, 21,2 mmol), acetato de paladio (II) (0,159 g, 7,0 mmol), diisopropiletilamina (0,82 g, 14,1 mmol) y tri-*orto*-tolilfosfina (0,430 g, 14,1 mmol) se le añadió propionitrilo (50 ml). La reacción se agitó durante una noche a $80^\circ C$ en una corriente de N_2 . La mezcla se enfrió, se filtró y se concentró. El material bruto (3,0 g) se purificó por cromatografía radial (EtOAc al 10-70%/hexanos), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,1 g). EM [IE] m/z 216 (M+H)⁺.

Etapa C

2-(3-Etoxi-but-3-enil)-5-hidroxi-benzonitrilo



ES 2 275 887 T3

A una solución de 2-(3-etoxi-buta-1,3-dienil)-5-hidroxi-benzonitrilo (600 mg) en EtOAc (50 ml) se le añadió Pd al 5%/C (0,3 g). La reacción se expuso a gas hidrógeno en un aparato Parr a 413,69 kPa (60 psi) durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se concentró, dando el compuesto del título (410 mg). EM [IE] m/z 218 (M+H)⁺.

5

Etapa D

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

10

Una mezcla de 2-{3-etoxi-but-3-enil)-5-hidroxi-benzonitrilo (220 mg, 1,00 mmol), 2-[5-metil-2-(4-fenoxi-fenil)-oxazol-4-il]-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (450 mg, 1,00 mmol; Preparación 6) y CsCO₃ (978 mg, 3,00 mmol) en DMF (10 ml) se agitó durante una noche a 60°C en una atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La mezcla del producto se purificó por cromatografía radial (EtOAc al 10-70%/hexanos), dando éster etílico del ácido 3-(2-ciano-4-{2-[5-metil-2-(4-fenoxifenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil) propiónico (201 mg). Una solución de este éster en EtOH (10 ml) y NaOH 5 N (10 ml) se calentó a 70°C durante una noche, se concentró, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró, dando el compuesto del título (192 mg). EM [EN] m/z 469 (M+1).

15

20

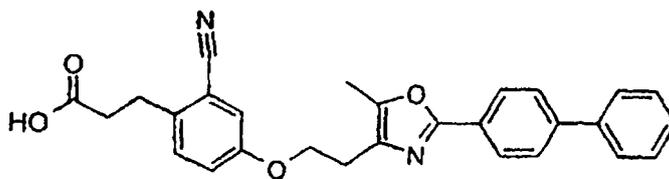
Los siguientes Ejemplos 572 a 573 y 575 a 581 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 571.

Ejemplo 572

25

Ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-cianofenil}-propiónico:

30



35

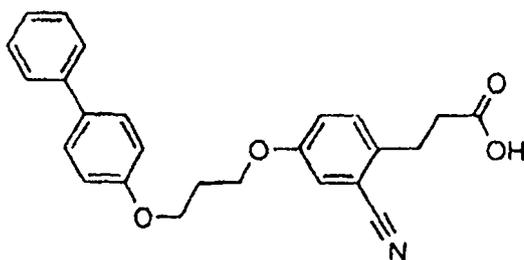
EM [EN] m/z 453 (M+1).

Ejemplo 573

40

Ácido 3-{4-[3-(bifenil-4-iloxi)propoxi]-2-cianofenil}-propiónico

45



50

55

EM [EN] m/z 402 (M+1).

60

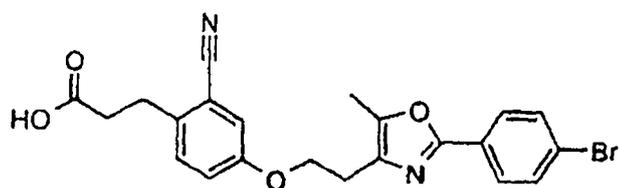
65

Ejemplo 575

Ácido 3-(4-{2-[2-(4-bromo-fenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-cianofenil)-propiónico

5

10



15 EM [EN] m/z 456 (M+1).

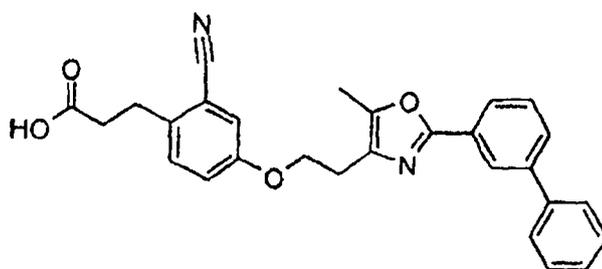
Ejemplo 576

Ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-cianofenil}-propiónico

20

25

30



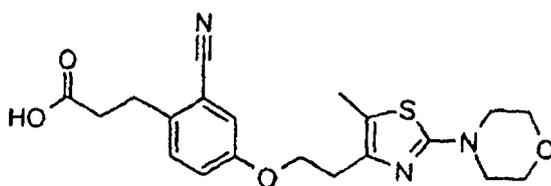
EM [EN] m/z 453 (M+1).

Ejemplo 577

Ácido 3-{2-ciano-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il)etoxi]fenil}-propiónico

40

45



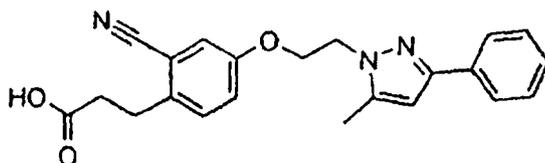
EM [EN] m/z 402 (M+1).

Ejemplo 578

Ácido 3-{2-ciano-4-[2-(5-metil-3-fenilpirazol-1-il)etoxi]fenil}-propiónico

55

60



EM [EN] m/z 376 (M+1).

65

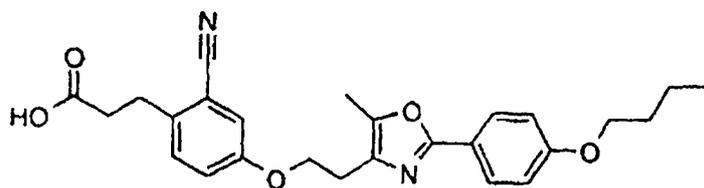
ES 2 275 887 T3

Ejemplo 579

Ácido 3-(4-{2-[2-(4-butoxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-cianofenil)-propiónico

5

10



15

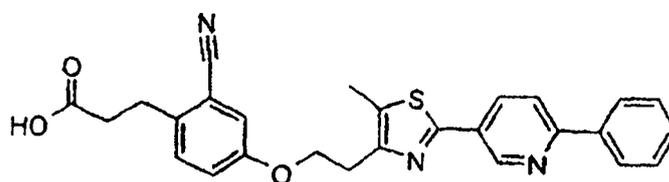
EM [EN] m/z 449 (M+1).

Ejemplo 580

Ácido 3-(2-ciano-4-{2-[5-metil-2-(6-fenilpiridin-3-il)tiazol-4-il]etoxi}fenil)-propiónico

20

25



30

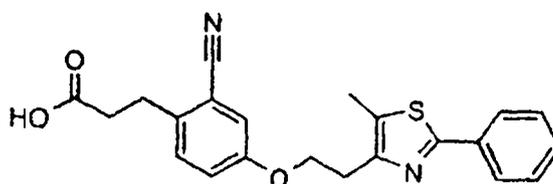
EM [EN] m/z 470 (M+1).

Ejemplo 581

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

35

40



45

EM [EN] m/z 393 (M+1).

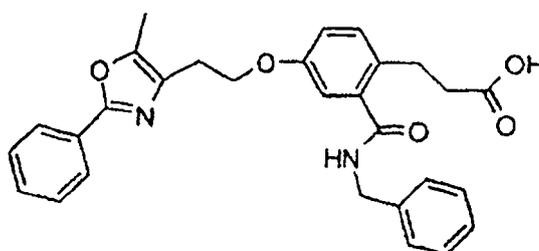
Ejemplo 582

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

50

55

60



65

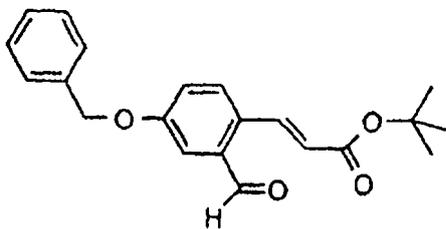
ES 2 275 887 T3

Etapa A

Éster *tert*-butílico del ácido 3-(4-benciloxi-2-formil-fenil)-acrílico

5

10



15

20

A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 3-(2-formil-4-hidroxi-fenil)-acrílico (4,97 g, 20,0 mmol) en DMF (40 ml) se le añadieron bromuro de bencilo (2,85 ml, 24,0 mmol) y Cs_2CO_3 (7,82 g, 24,0 mmol). La suspensión se agitó a 80°C durante 30 min y la TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla se inactivó con H_2O (500 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron, dando un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (9/1 de hexanos/EtOAc), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (6,70 g, 99%).

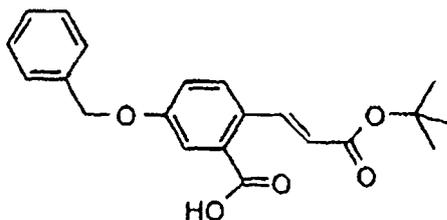
Etapa B

25

Ácido 5-benciloxi-2-(2-*tert*-butoxicarbonil-vinil)-benzoico

30

35



40

45

Una solución de éster *tert*-butílico del ácido 3-(4-benciloxi-2-formil-fenil)-acrílico (6,70 g, 19,8 mmol) en *tert*-butanol (150 ml) se trató con 2-metil-2-buteno (50 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió una solución de NaClO_2 (17,0 g, 188 mmol) y NaN_2PO_4 (17,0 g, 142 mmol) en H_2O (200 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 min. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (de 9/1 a 0/10 de hexanos/EtOAc), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6,78 g, 96%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,52 (s, 9 H), 5,12 (s, 2 H), 6,20 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz), 7,13 (dd, 1H, $J = 3,6, 9,0$ Hz), 7,34-7,45 (m, 5H), 7,58 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,64 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,41 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz).

Etapa C

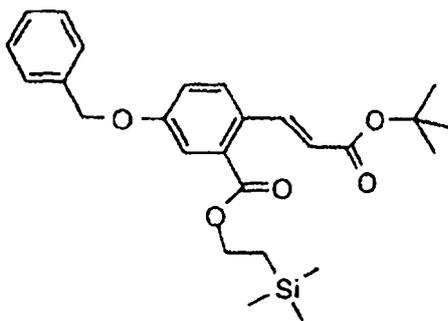
50

2-Trimetilsilanil-etil éster del ácido 5-benciloxi-2-(2-*tert*-butoxicarbonil-vinil)-benzoico

55

60

65

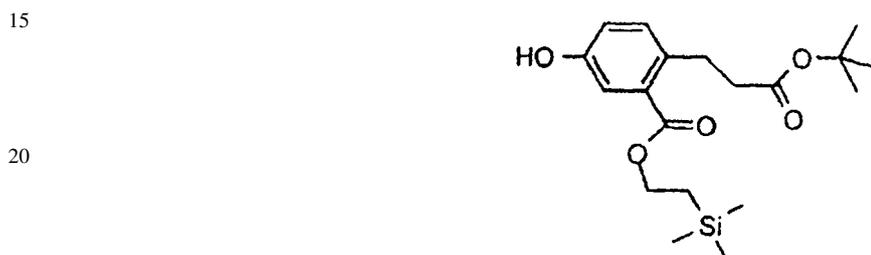


ES 2 275 887 T3

A una solución de ácido 5-benciloxi-2-(2-*terc*-butoxicarbonil-vinil)-benzoico (5,50 g, 15,5 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se le añadió 2-trimetilsilil-etanol (3,67 g, 31,0 mmol), EDC (5,36 g, 27,9 mmol) y DMAP (3,67 g, 31,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se lavó con NH₄Cl acuoso (150 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (9/1 de hexanos/EtOAc), produciendo el compuesto del título en forma de un aceite (5,90 g, 84%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,07 (s, 9H), 1,14 (t, 2H, *J* = 8,8 Hz), 1,52 (s, 9 H), 4,41 (t, 2H, *J* = 8,8 Hz), 5,10 (s, 2 H), 6,20 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz), 7,13 (dd, 1H, *J* = 3,0,8,3 Hz), 7,34-7,44 (m, 5H), 7,50 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz), 7,53 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 8,41 (d, 1H, *J* = 16,1 Hz).

10 Etapa D

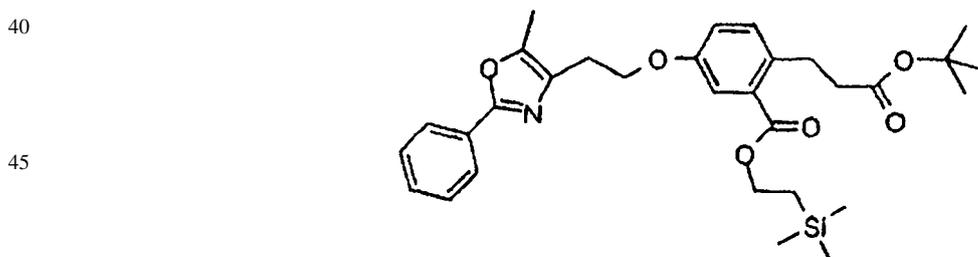
2-Trimetilsilil-etil éster del ácido 2-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-5-hidroxi-benzoico



25 Una solución de 2-trimetilsilil-etil éster del ácido 5-benciloxi-2-(2-*terc*-butoxicarbonil-vinil)-benzoico (6,20 g, 13,6 mmol) en EtOH (95 ml) se trató con Pd/C (al 5%, 0,775 g). La suspensión resultante se trató con hidrógeno a 413,69 kPa (60 psi) durante 6 h a temperatura ambiente. El catalizador se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró hasta un aceite (4,30 g, 86%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,07 (s, 9H), 0,96 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 1,12 (t, 1H, *J* = 8,8 Hz), 1,40 (s, 9 H), 2,52 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 3,13 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 3,73 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz), 4,36 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz), 5,00 (s a, 1H), 6,88 (dd, 1H, *J* = 2,4, 8,3 Hz), 7,14 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,35 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz).

35 Etapa E

2-Trimetilsilil-etil éster del ácido 2-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-5-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzoico



50 A una solución de 2-trimetilsilil-etil éster del ácido 2-(2-*terc*-butoxicarbonil-etil)-5-hidroxi-benzoico (4,30 g, 11,7 mmol) y 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (4,61 g, 12,9 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (4,59 g, 14,1 mmol). La suspensión se agitó a 55°C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron, dando un residuo, que se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (de 9/1 a 8/2 de hexanos/EtOAc), produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (5,04 g, 78%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,06 (s, 9H), 1,11 (t, 2H, *J* = 8,8 Hz), 1,40 (s, 9H), 2,36 (s, 3H), 2,51 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 2,97 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz), 3,12 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 4,24 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz), 4,35 (t, 2H, *J* = 8,8 Hz), 6,88 (dd, 1H, *J* = 3,0, 8,3 Hz), 7,15 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,37-7,44 (m, 4H), 7,97 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz).

65

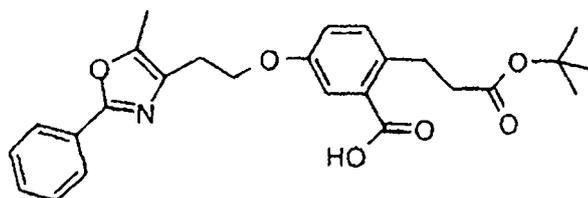
ES 2 275 887 T3

Etapa F

Ácido 2-(2-*tert*-butoxicarbonil-etil)-5-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzoico

5

10



15

20

Una solución de 2-trimetilsilaniletil éster del ácido 2-(2-*tert*-butoxicarbonil-etil)-5-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzoico (5,04 g, 9,13 mmol) en THF (100 ml) se trató con TBAF (20 ml, 1,0 M) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (1/1 de hexanos/EtOAc), produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (4,04 g, 98%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,38 (s, 9 H), 2,37 (s, 3H), 2,55 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz), 2,98 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz), 3,15 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz), 4,26 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz), 4,35 (t, 2H, *J* = 8,8 Hz), 6,99 (dd, 1H, *J* = 2,9, 8,8 Hz), 7,18 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,38-7,43 (m, 3H), 7,49 (d, 1H, *J* = 2,9 Hz), 7,97 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz). EM (EN) *m/z* 522,3 [M+H]⁺.

Etapa G

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

25

30

35

A una solución de ácido 2-(2-*tert*-butoxicarbonil-etil)-5-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzoico (93 mg, 0,200 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadieron bencilamina (52 mg, 0,49 mmol), EDC (54 mg, 0,28 mmol), trietilamina (0,057 ml, 0,40 mmol) y DMAP (catalizador). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y se lavó con NH₄Cl acuoso (2 ml). La fase orgánica se purificó usando una columna de gel de sílice (columna Sep-Pak, 10 g; 1/1 de hexanos/EtOAc), produciendo el intermedio de éster *tert*-butílico. El éster se trató con una mezcla de CH₂Cl₂ (1,0 ml), TFA (0,8 ml) y agua (0,1 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío, produciendo el producto del título en forma de un sólido blanco (35 mg, 36%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,32 (s, 3H), 2,59 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz), 2,88-2,98 (m, 4H, *J* = 6,5 Hz), 4,16 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz), 4,52 (s, 2H), 6,83 (dd, 1H, *J* = 2,6, 8,4 Hz), 6,87 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,10 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,37-7,40 (m, 3H), 7,88-7,91 (m, 2H). EM (EN) *m/z* 485,2 [M+H]⁺, *m/z* 483,4 [M-H]⁻.

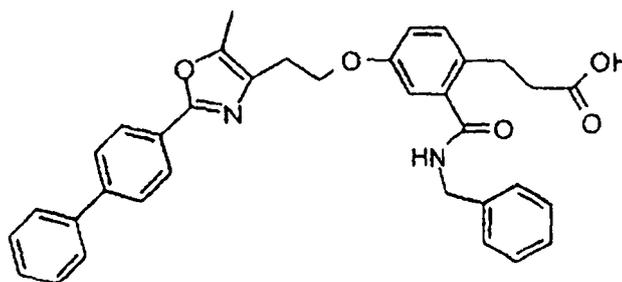
Ejemplo 583

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

40

45

50



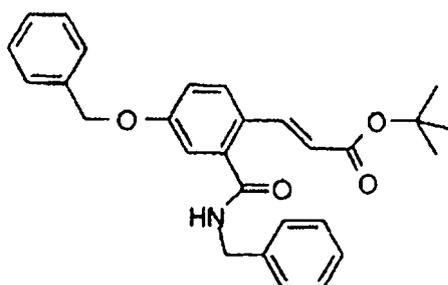
Etapa A

Éster *tert*-butílico del ácido 3-(2-bencilaminocarbonil-4-benciloxi-fenil)-acrílico

55

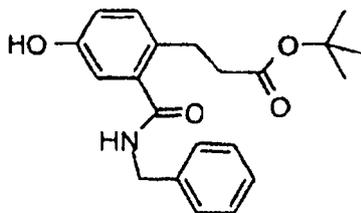
60

65



ES 2 275 887 T3

A una solución de ácido 5-benciloxi-2-(2-*tert*-butoxicarbonil-vinil)-benzoico (1,45 g, 4,09 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) se le añadió bencilamina (0,613 g, 5,73 mmol), EDC (1,254 g, 6,54 mmol) y DMAP (1,00 g, 8,18 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se lavó con NH₄Cl acuoso (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. Después, el residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (8/2 de hexanos/EtOAc), produciendo el compuesto del título en forma de un aceite (720 mg, 40%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,52 (s, 9 H), 4,63 (d, 2H, *J* = 5,5 Hz), 5,09 (s, 2 H), 5,97 (s a, 1H), 6,22 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz), 7,01 (dd, 1H, *J* = 2,7, 8,6 Hz), 7,10 (d, 1H, *J* = 2,8 Hz), 7,28-7,42 (m, 10H), 7,55 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 7,88 (d, 1H, *J* = 16,0 Hz).



Una solución de éster *tert*-butílico del ácido 3-(2-bencilaminocarbonil-4-benciloxi-fenil)-acrilico (720 mg, 1,625 mmol) en EtOH (15 ml) y THF (5 ml) se trató con Pd/C (5%, 70 mg). La suspensión resultante se trató con hidrógeno usando un globo durante 4 h a temperatura ambiente. El catalizador se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró hasta un aceite (450 mg, 78%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,34 (s, 9 H), 2,56 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 2,90 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 4,59 (d, 1H, *J* = 5,9 Hz), 6,74 (dd, 1H, *J* = 2,7, 8,2 Hz), 6,89 (d, 1H, *J* = 2,7 Hz), 7,01 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,25-7,36 (m, 5H). EM (EN) *m/z* 356,2 [M+H]⁺, *m/z* 354,0 [M-H]⁻.

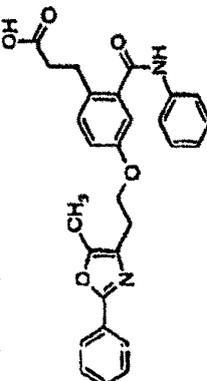
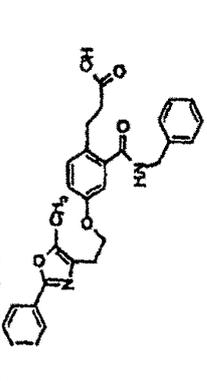
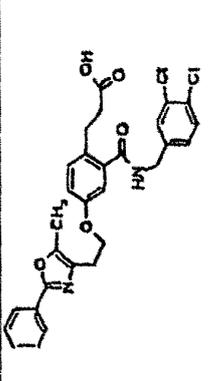
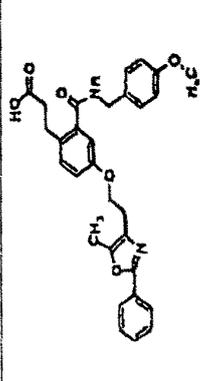
Etapa C

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

A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 3-(2-bencilaminocarbonil-4-hidroxi-fenil)-propiónico (50 mg, 0,140 mmol) y 2-(5-metil-2-(4-fenilfenil)-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (73 mg, 0,168 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió K₂CO₃ (100 mg, 0,724 mmol). La suspensión se agitó a 65°C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron, dando un residuo, que se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (7/3 de hexanos/EtOAc), produciendo el intermedio de éster *tert*-butílico en forma de un aceite. El éster se trató con una mezcla de CH₂Cl₂ (1,0 ml), TFA (0,8 ml) y agua (0,1 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío, produciendo el producto del título en forma de un sólido blanco (37 mg, 47%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,36 (s, 3H), 2,59 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz), 2,94 (t, 4H, *J* = 7,2 Hz), 4,20 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz), 4,55 (s, 2H), 6,85 (dd, 1H, *J* = 2,9, 8,2 Hz), 6,90 (d, 1 H, *J* = 2,4 Hz), 7,12 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,20-7,36 (m, 6H), 7,42 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz), 7,59 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 7,64 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 8,00 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz). EM (EN) *m/z* 561,3 [M+H]⁺, *m/z* 559,5 [M-H]⁻.

Ejemplos 584-643

Los Ejemplos 584 a 643 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en los Ejemplos 582 y 583. Los Ejemplos 584 a 628 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 582. Los Ejemplos 629 a 643 de preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 583.

Nº	Compuestos	Nombre	EM (EN+)
584		Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-fenil-carbamoil-fenil}-propiónico	471,2
585		Acido 3-{2-bencilcarbamoil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	485,2
586		Acido 3-{2-(3,4-diclorobencilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	553
587		Acido 3-{2-(4-metoxibencilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	515,2

5

10

15

20

25

30

35

40

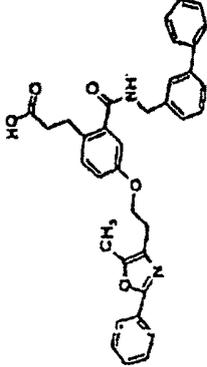
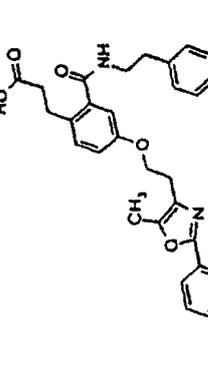
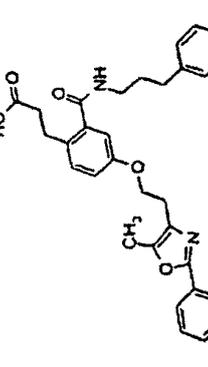
45

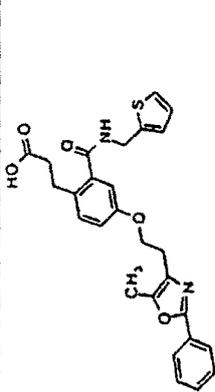
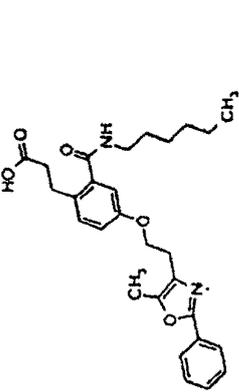
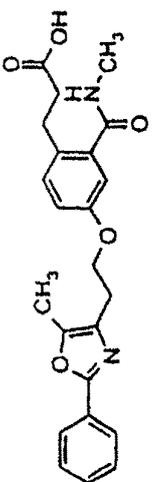
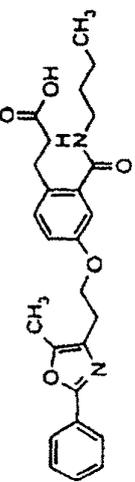
50

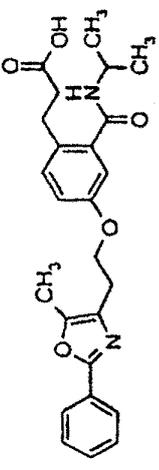
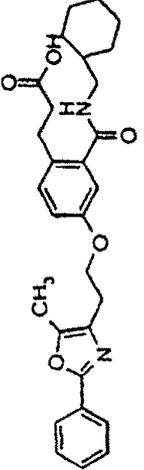
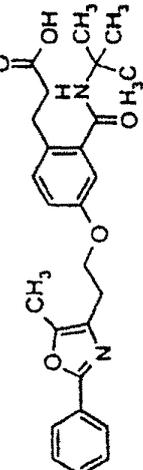
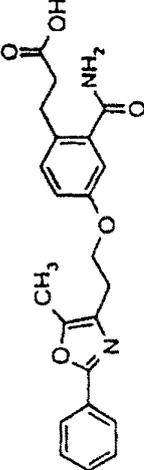
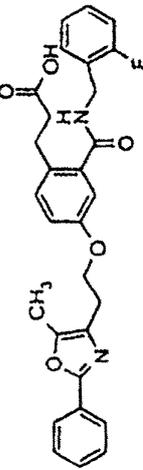
55

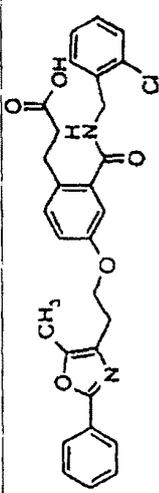
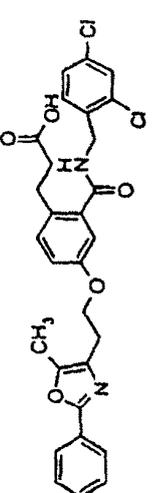
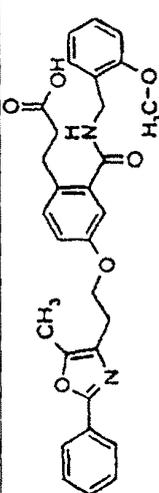
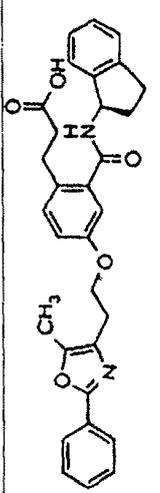
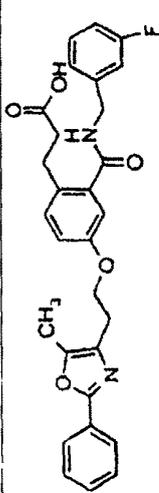
60

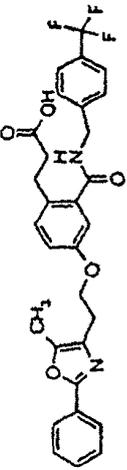
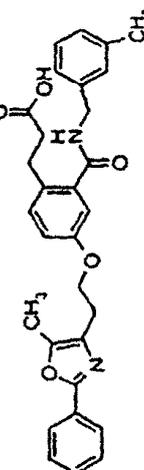
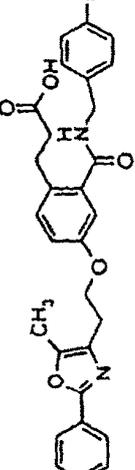
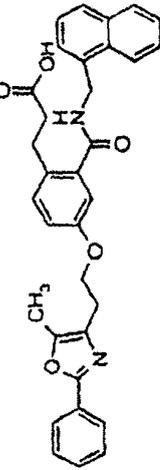
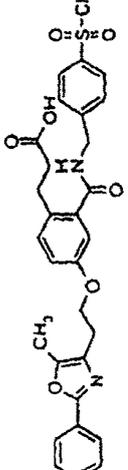
65

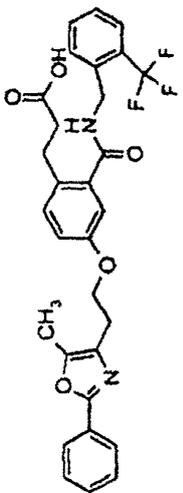
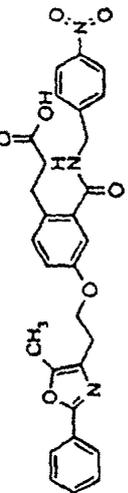
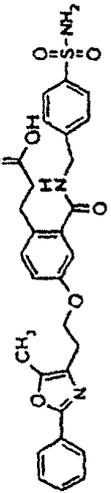
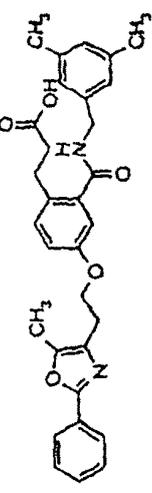
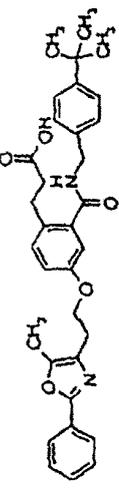
588		Acido 3-[2-[(bifenil-3-il-metil)-carbamoi]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil]-propiónico	561,2
589		Acido 3-[4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-fenetil-carbamoi-fenil]-propiónico	499,3
590		Acido 3-[4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(3-fenil-propilcarbamoi)-fenil]-propiónico	513,3

591		Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[(tiofen-2-ilmetil)-carbamoil]-fenil}-propiónico	491,2
592		Acido 3-{2-hexilcarbamoil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	479,3
593		Acido 3-{2-metilcarbamoil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	409,1
594		Acido 3-{2-butilcarbamoil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico	451,1

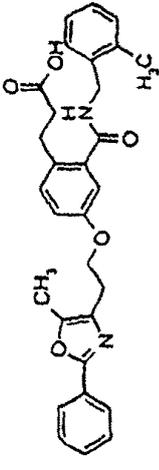
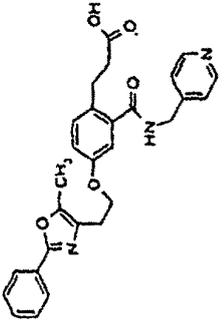
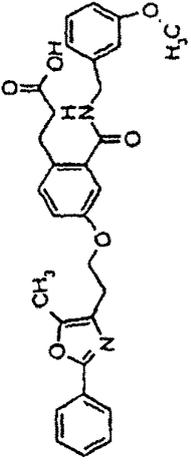
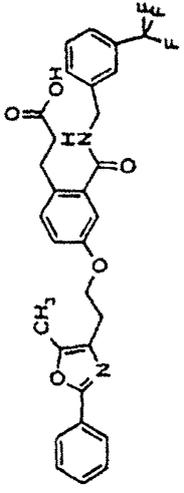
595		Acido 3-{2-isopropilcarbamoil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propionico	437,2
596		Acido 3-{2-(ciclohexilmetilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propionico	491,2
597		Acido 3-{2-terc-butilcarbamoil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propionico	451,2
598		Acido 3-{2-carbamoil-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propionico	395,1
599		Acido 3-{2-(2-fluorobencilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propionico	503,1

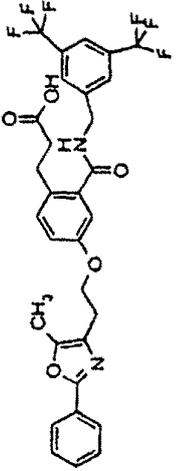
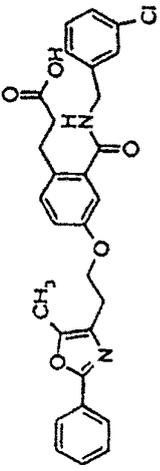
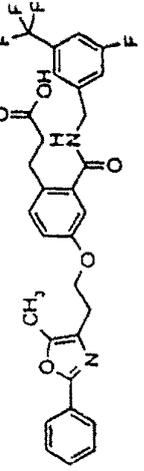
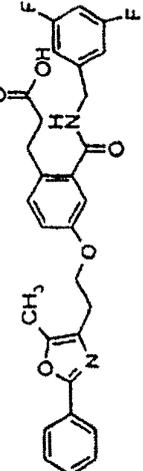
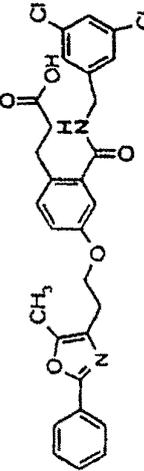
600		Acido 3-{2-(2-clorobencilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxil]-fenil}-propiónico	519,1
601		Acido 3-{2-(2,4-diclorobencilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxil]-fenil}-propiónico	553
602		Acido 3-{2-(2-metoxibencilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxil]-fenil}-propiónico	515,1
603		Acido 3-{2-(1-indan-1-ilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxil]-fenil}-propiónico	511,1
604		Acido 3-{2-(3-fluorobencilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxil]-fenil}-propiónico	503,1

605		Acido 3-[4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(4-trifluorometil-bencilcarbamoi)-fenil]-propionico	553
606		Acido 3-[2-(3-metilbencilcarbamoi)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil]-propionico	499,1
607		Acido 3-[2-(4-fluorobencilcarbamoi)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil]-propionico	503,1
608		Acido 3-[4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[(naftalen-1-ilmetil)-carbamoi]-fenil]-propionico	535,1
609		Acido 3-[2-(4-metanosulfonilbencilcarbamoi)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil]-propionico	563,1

610		Acido 3-[4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(2-trifluorometil-bencilcarbamoi)-fenil]-propionico	553,1
611		Acido 3-[2-(4-nitrobencilcarbamoi)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil]-propionico	530,1
612		Acido 3-[4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(4-sulfamoi-bencilcarbamoi)-fenil]-propionico	564,1
613		Acido 3-[2-(3,5-dimetilbencilcarbamoi)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil]-propionico	513,2
614		Acido 3-[2-(4-terc-butilbencilcarbamoi)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil]-propionico	541,2

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

615		Acido 3-{2-(2-metilbencilcarbamoi)-4-(2-{5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi}-fenil}-propionico	499,2
616		Acido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoi]-fenil}-propionico	486,2
617		Acido 3-{2-(3-metoxibencilcarbamoi)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propionico	515,2
618		Acido 3-[4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(3-trifluorometil-bencilcarbamoi)-fenil]-propionico	553,1

619		Acido 3-{2-(3,5-bis-trifluorometil-bencil-carbamoi)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propionico	621,1
620		Acido 3-{2-(3-clorobencilcarbamoi)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propionico	519,1
621		Acido 3-{2-(3-fluoro-5-trifluorometil-bencil carbamoi)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propionico	571,1
622		Acido 3-{2-(3,5-difluorobencilcarbamoi)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propionico	521,1
623		Acido 3-{2-(3,5-diclorobencilcarbamoi)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propionico	553

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

624		Acido (R)-3-[4-(2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi)-2-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenil]-propionico	499,2
625		Acido 3-{2-(bencil-etilcarbamoil)-4-(2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi)-fenil}-propionico	513,2
626		Acido 3-{2-(bencil-metil-carbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propionico	499,2
627		Acido (S)-3-[2-[(carboxi-fenil-metil)-carbamoil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil]-propionico	529,1
628		Acido (S)-3-[4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenil]-propionico	499,2

5

10

15

20

25

30

35

40

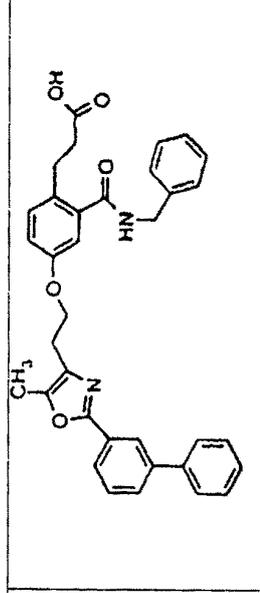
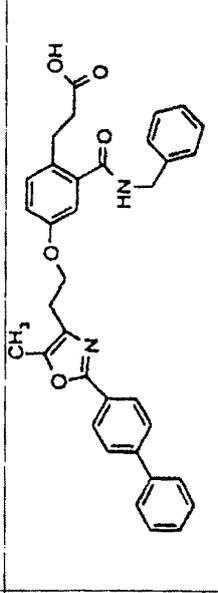
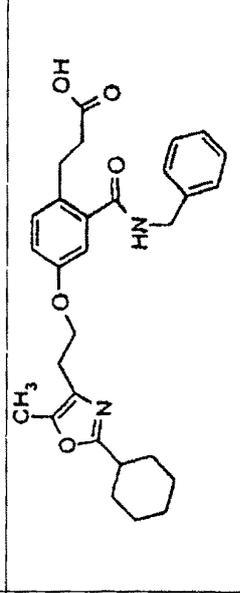
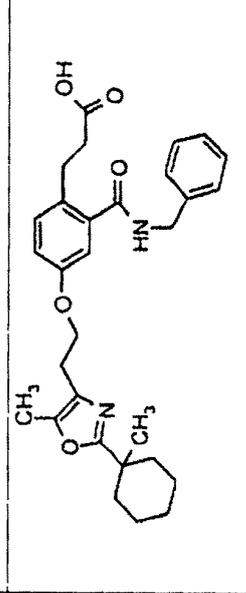
45

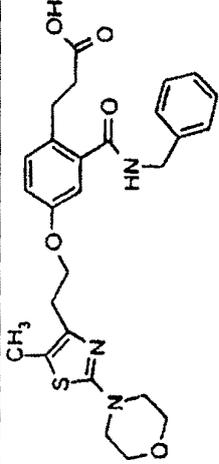
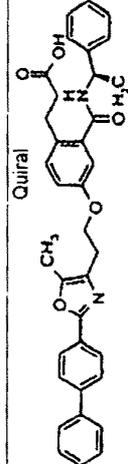
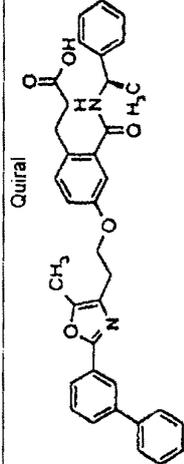
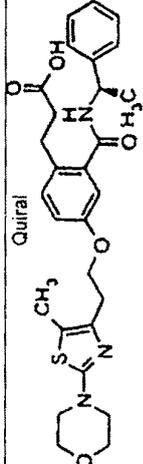
50

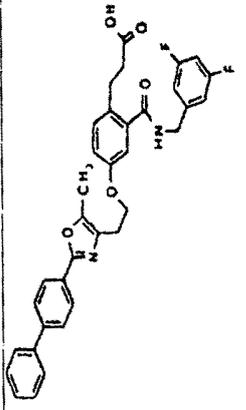
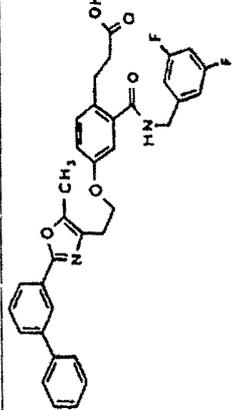
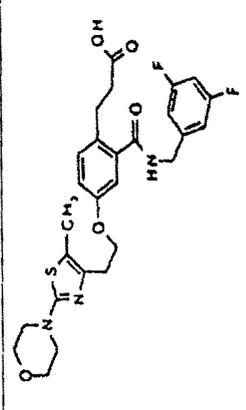
55

60

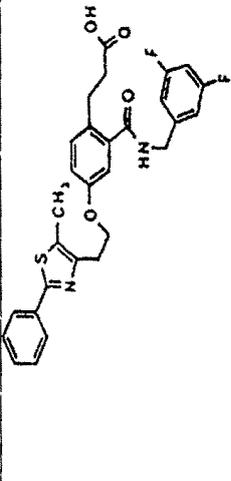
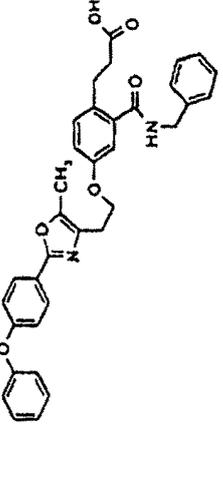
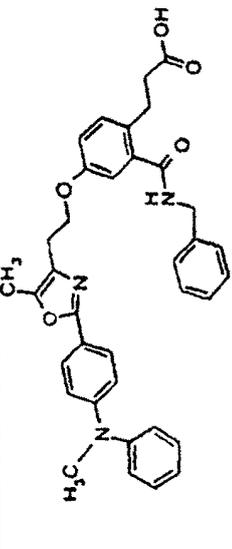
65

629		Acido 3-(2-bencilcarbamoi-4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxil]-fenil)-propiónico	561,3
630		Acido 3-(2-bencilcarbamoi-4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxil]-fenil)-propiónico	561,3
631		Acido 3-(2-bencilcarbamoi-4-[2-(2-ciclohexil-5-metil-oxazol-4-il)-etoxil]-fenil)-propiónico	491,3
632		Acido 3-(2-bencilcarbamoi-4-[2-[5-metil-2-(1-metil-ciclohexil)-oxazol-4-il]-etoxil]-fenil)-propiónico	505,4

633		Acido 3-(2-bencilcarbamoi-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-il-tiazol-4-il)-etoxi]-fenil]-propiónico	510,3
634		Acido (<i>R</i>)-3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazo-4-il)-etoxi]-2-(1-fenil-etilcarbamoi)-fenil]-propiónico	575,3
635		Acido (<i>R</i>)-3-[4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metil-oxazo-4-il)-etoxi]-2-(1-fenil-etilcarbamoi)-fenil]-propiónico	575,3
636		Acido (<i>R</i>)-3-[4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-il-tiazol-4-il)-etoxi]-2-(1-feniletilcarbamoi)-fenil]-propiónico	524,2

637		Acido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(3,5-difluorobencilcarbamoi)-fenil]-propionico	597,3
638		Acido 3-[4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-(3,5-difluorobencilcarbamoi)-fenil]-propionico	597,3
639		Acido 3-[2-(3,5-difluorobencilcarbamoi)-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-il-tiazol-4-il)-etoxi]-fenil]-propionico	546,1

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

640		Acido 3-(2-(3,5-difluorobencilcarbamoil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-tiazol-4-il)-etoxil]-fenil)-propionico	537,1
641		Acido 3-(2-bencilcarbamoil-4-{2-[5-metil-2-(4-fenoxi-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propionico	577,3
642		Acido 3-[2-bencilcarbamoil-4-(2-{5-metil-2-[4-(metil-fenil-amino)-fenil]-oxazol-4-il]-etoxi)-fenil]-propionico	590,2

5

576,2

10

Acido 3-(2-bencilcarbamoil-4-{2-[5-metil-2-(4-fenilamino-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)-propiónico

15

20

25

30

35

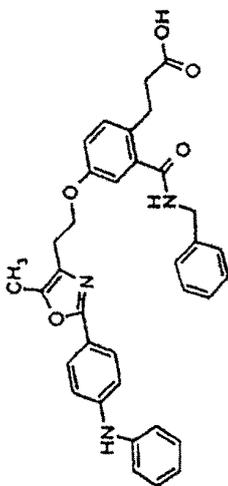
40

45

50

55

60



65

643

Ejemplo 644

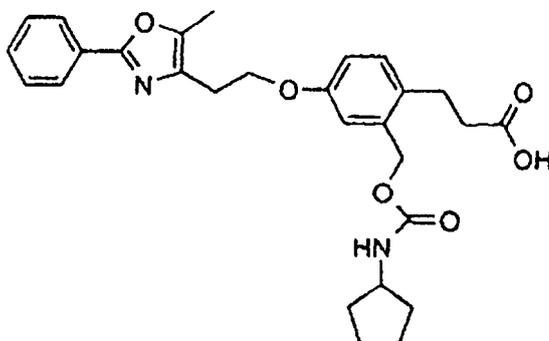
Ácido 3-{2-ciclopentilcarbamoiloximetil-4-[2-(2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}-propiónico

5

10

15

20

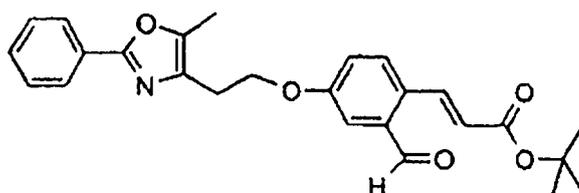


Etapa A

*Éster *tert*-butílico del ácido 3-{2-formil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}acrílico*

25

30



35

40

Un matraz de fondo redondo de 100 ml secado a la llama se cargó con 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (3,74 g, 10,5 mmol), éster *tert*-butílico del ácido 3-(2-formil-4-hidroxifenil)acrílico (2,0 g, 8,05 mmol) y DMF anhidra (40 ml). Se añadió carbonato de cesio (3,94 g, 12,1 mmol) y la reacción se calentó a 55°C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo bruto se disolvió en EtOAc (250 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x), se secó (Na₂SO₄) y se concentró, dando un aceite amarillo (1,70 g, 49%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,54 (s, 9H), 2,38 (s, 3H), 3,01 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,34 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 6,24 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,40-7,45 (m, 3H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 6,4, 2,0 Hz, 2H), 8,33 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 10,3 (s, 1H). EM (EN) *m/e* 434 (M+1).

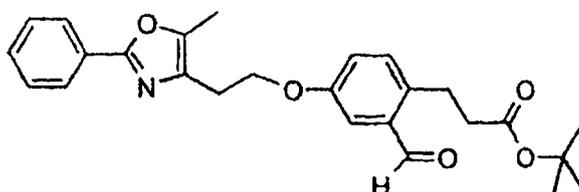
45

Etapa B

*Éster *tert*-butílico del ácido 3-{2-formil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}acrílico*

50

55



60

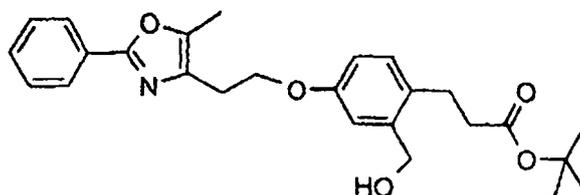
65

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con éster *tert*-butílico del ácido 3-{2-formil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)-etoxi]fenil}acrílico (1,69 g, 3,90 mmol), THF (40 ml) y después con catalizador de Pd al 10%/C (0,17 g). La reacción se agitó vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno a una presión de una atmósfera durante 18 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró, dando un sólido amarillo (1,70 g, cuantitativo). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,39 (d, *J* = 4,9 Hz, 9H), 2,37 (d, *J* = 2,9 Hz, 3H), 2,51 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,99 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,29 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,04-7,10 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,38-7,45 (m, 3H), 7,97 (dd, *J* = 7,3, 2,0 Hz, 2H), 10,2 (s, 1H). EM (EN) *m/e* 436 (M+1).

ES 2 275 887 T3

Etapa C

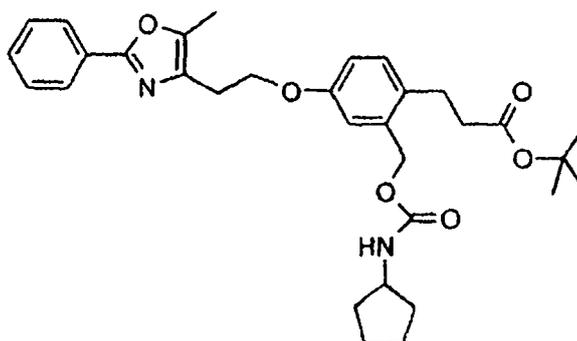
Éster *tert*-butílico del ácido 3-{2-hidroximetil-4-[2-(2-fenil-oxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico



Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con éster *tert*-butílico del ácido 3-{2-formil-4-[2-(2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}-propiónico (1,82 g, 4,18 mmol) y etanol absoluto (20 ml). La solución en agitación se enfrió en un baño de hielo/etanol y se trató con borohidruro sódico (0,31 g, 8,36 mmol). El baño frío se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc (100 ml) y en agua enfriada con hielo (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró, dando un aceite amarillo (1,62 g, 88%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (s, 9H), 2,37 (s, 3H), 2,54 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,88 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,97 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,23 (1, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 6,78 (dd, *J* = 8,3, 2,9 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,38-7,45 (m, 3H), 7,97 (dd, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 2H). EM (EN) *m/e* 438 (M+1).

Etapa D

Éster *tert*-butílico del ácido 3-{2-ciclopentilcarbamoiloximetil-4-[2-(2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}-propiónico



Un matraz de fondo redondo de 15 ml se cargó con éster *tert*-butílico del ácido 3-{2-hidroximetil-4-[2-(2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}-propiónico (0,10 g, 0,23 mmol), isocianato de ciclopentilo (0,15 ml, 1,38 mmol) y CH₂Cl₂ anhidro (0,75 ml). Se añadió una solución 1,0 M de HCl en éter (0,115 ml, 0,115 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml), se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró hasta un aceite. El producto bruto se purificó usando cromatografía radial (de 10:90 a 35:65 de EtOAc:hexanos), dando un aceite incoloro (0,105 g, 83%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (s, 9H), 1,56-1,65 (m, 4H), 1,94-2,04 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,46 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,87 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 2,96 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,97 (s a, 1H), 4,22 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,76 (s a, 1H), 5,07 (s, 2H), 6,90 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40-7,45 (m, 3H), 7,96-7,98 (m, 2H). EM (EN) *m/e* 549 (M+1).

Etapa E

Ácido 3-{2-ciclopentilcarbamoiloximetil-4-[2-(2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}-propiónico

Un matraz de fondo redondo de 15 ml se cargó con éster *tert*-butílico del ácido 3-{2-ciclopentilcarbamoiloximetil-4-[2-(2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}-propiónico (0,097 g, 0,18 mmol), CH₂Cl₂ (1,2 ml) y después con ácido trifluoroacético (1,2 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía radial (de 2:98 a 10:90 de MeOH:CH₂Cl₂), dando un sólido blanco (0,085 g, 93%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (s a, 2H), 1,63 (s a, 4H), 1,93-2,05 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,64 (s a, 2H), 2,91-3,18 (m, 4H), 3,99 (s a, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,87 (s a, 1H), 5,10 (s a, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,00-7,25 (s a, 1H), 7,36-7,52 (m, 3H), 7,95 (s, 2H). EM (EN) *m/e* 493 (M+1).

ES 2 275 887 T3

Los siguientes Ejemplos 645 a 651 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 644.

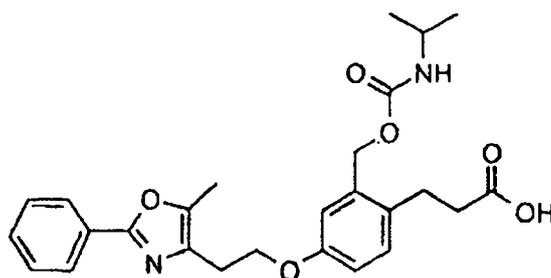
Ejemplo 645

Éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-isopropilcarbamoiloximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}-propiónico

EM (EN) *m/e* 523 (M+1).

Ejemplo 646

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



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,13 (d, *J* = 5,4 Hz, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,61 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,92-2,98 (m, 4H), 3,80 (s a, 1H), 4,21 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,66 (s a, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,81 (dd, *J* = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,41-7,44 (m, 3H), 7,97 (dd, *J* = 4,4, 2,9 Hz, 2H). EM (EN) *m/e* 467 (M+1).

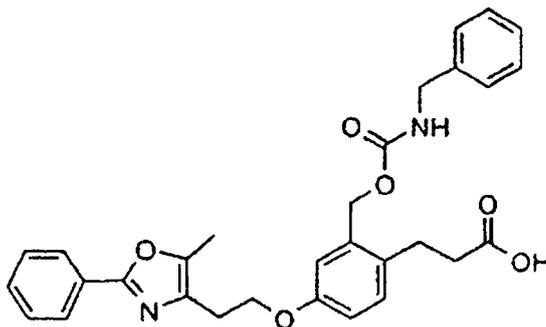
Ejemplo 647

Éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-bencilcarbamoiloximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico

EM (EN) *m/e* 571 (M+1).

Ejemplo 648

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



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,37 (s, 3H), 2,60 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 2,92-2,97 (m, 4H), 4,20 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 4,36 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,18 (s a, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 5H), 7,42 (s, 3H), 7,97 (s, 2H). EM (EN) *m/e* 515 (M+1).

ES 2 275 887 T3

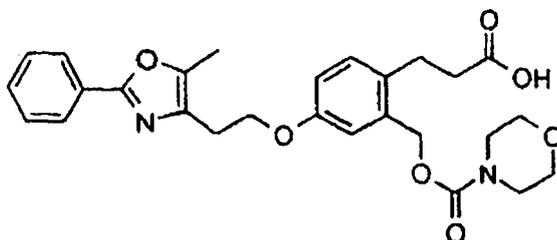
Ejemplo 649

2-(2-Carboxietil)-5-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]bencil éster del ácido morfolin-4-carboxílico

5

10

15



EM (EN) *m/e* 495 (M+1).

Ejemplo 650

20 Éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico

EM (EN) *m/e* 563 (M+1)

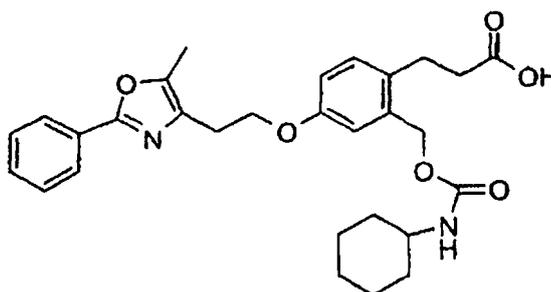
Ejemplo 651

25 Ácido 3-{2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico

30

35

40



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,08-1,18 (m 3H), 1,21-1,42 (m, 2H), 1,57 (s a, 1H), 1,66-1,70 (m, 2H), 1,90 (s a, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,94 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,01 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,48 (s a, 1H), 4,22 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,74 (s a, 1H), 5,07 (s, 2H), 6,79-6,89 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,44-7,46 (m, 3H), 7,98 (dd, *J* = 6,7, 2,8 Hz, 2H). EM (EN) *m/e* 507 (M+1).

45

Ejemplo 652

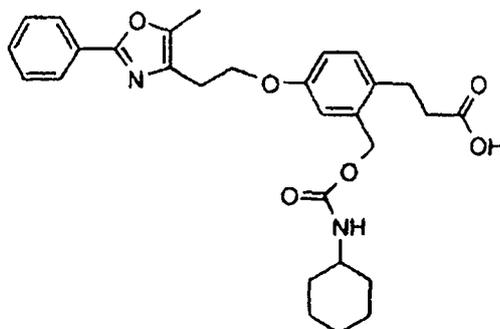
50 Ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-[2-(2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil)-propiónico

50

55

60

65



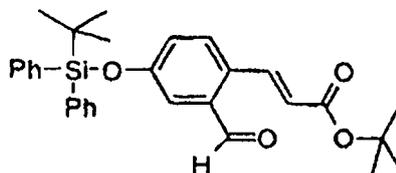
ES 2 275 887 T3

Etapa A

Éster *tert*-butílico del ácido 3-[4-(*tert*-butildifenilsilano)oxi]-2-formilfenil]acrílico

5

10



15

20

Un matraz de fondo redondo de 200 ml secado a la llama se cargó con éster *tert*-butílico del ácido 3-(2-formil-4-hidroxifenil)acrílico (10,0 g, 40,3 mmol), *tert*-butilclorodifenilsilano (12,6 ml, 48,3 mmol) y CH₂Cl₂ seco (150 ml). Se añadieron trietilamina (11,2 ml, 80 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (1,0 g, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con más CH₂Cl₂, se lavó con salmuera (2 x), se secó (Na₂SO₄) y se concentró hasta un aceite. El producto bruto se purificó usando el sistema de cromatografía Biotage a media presión (5:95 de EtOAc:hexanos) dando un aceite amarillo pálido (18,3 g, 93%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,12 (s, 9H), 1,51 (d, *J* = 15,1 Hz, 9H), 6,15 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 7,34-7,47 (m, 7H), 7,68-7,73 (m, 5H), 8,28 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 10,1 (s, 1H). EM (EN) *m/e* 487 (M+1).

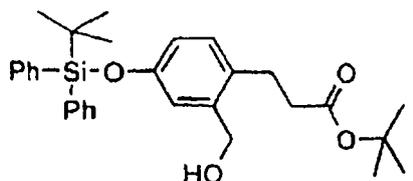
25

Etapa B

Éster *tert*-butílico del ácido 3-[4-(*tert*-butildifenilsilano)oxi]-2-hidroximetilfenil]propiónico

30

35



40

45

Un recipiente de hidrogenación Parr de 500 ml se cargó con éster *tert*-butílico del ácido 3-[4-(*tert*-butildifenilsilano)oxi]-2-formilfenil]acrílico (18,3 g, 37,6 mmol), THF (60 ml) y metanol (120 ml). Se añadieron trietilamina (2 ml) y después Pd al 5%/C (5,9 g). La mezcla se agitó con hidrógeno a una presión de 413,69 kPa (60 psi) durante 48 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró hasta un aceite. Este aceite se purificó usando la cromatografía Biotage a media presión (15:85 de EtOAc:hexanos), dando un aceite amarillo pálido (12,8 g, 69%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,09 (s, 9H), 1,35 (s, 9H), 2,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,83 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 6,56 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,33-7,44 (m, 6H), 7,70 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 4H). EM (EN) *m/e* 508 (M+NH₄).

Etapa C

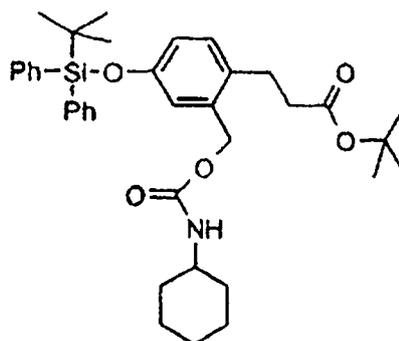
50

Éster *tert*-butílico del ácido 3-[4-(*tert*-butildifenilsilano)oxi]-2-ciclohexilcarbamoiloximetilfenil]propiónico

55

60

65

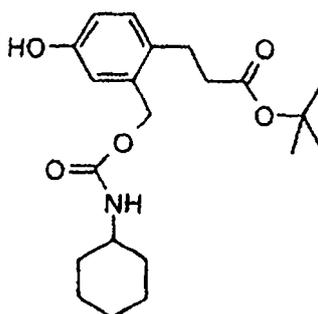


ES 2 275 887 T3

Un matraz de fondo redondo de 100 ml en una atmósfera de N₂ se cargó con éster *tert*-butílico del ácido 3-[4-(*tert*-butildifenilsilaniloxi)-2-hidroximetilfenil]propiónico (3,0 g, 6,11 mmol), ciclohexilisocianato (4,7 ml, 36,7 mmol) y CH₂Cl₂ anhidro (25 ml). Se añadió una solución 1,0 M de HCl en éter (3,06 ml, 3,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró, dando un aceite pardo. Este aceite bruto se purificó usando el sistema de cromatografía Biotage a media presión (5:95 de EtOAc:hexanos), dando un aceite incoloro (3,1 g, 82%).
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,08-1,24 (m, 1H), 1,26-1,40 (m, 11H), 1,56-1,62 (m, 2H), 1,68-1,72 (m, 2H), 2,41 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,47 (s a, 1H), 4,56 (s a, 1H), 4,95 (s, 2H), 6,57 (dd, J = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,33-7,44 (m, 6H), 7,69-7,72 (m, 4H). EM (EN) *m/e* 616 (M+1).

Etapa D

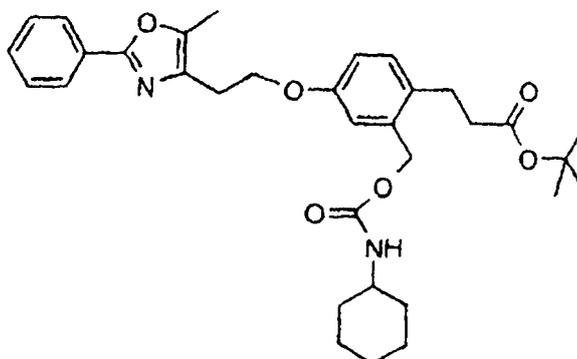
Éster *tert*-butílico del ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-hidroxifenil)propiónico



Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con éster *tert*-butílico del ácido 3-[4-(*tert*-butildifenilsilaniloxi)-2-ciclohexilcarbamoiloximetilfenil]propiónico (3,1 g, 5,03 mmol) y THF anhidro (180 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (15,1 ml, 15,1 mmol, 1,0 M en THF) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre (Na₂SO₄) y se concentró, dando un aceite. Este aceite bruto se purificó usando el sistema de cromatografía Biotage a media presión (de 10:90 a 50:50 de EtOAc:hexanos), dando un aceite incoloro (1,67 g, 88%).
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,04-1,19 (m, 3H), 1,24-1,38 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,57-1,62 (m, 1H), 1,66-1,71 (m, 2H), 1,91-2,05 (m, 2H), 2,47 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,48-3,50 (m, 1H), 4,77-4,78 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 5,40 (s, 1H), 6,73 (dd, J = 8,3, 2,9 Hz, 1H), 6,84(d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H). EM (EN) *m/e* 378 (M+1).

Etapa E

Éster *tert*-butílico del ácido 3-{2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico



Un tubo Carousel de 40 ml se cargó con éster *tert*-butílico del ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-hidroxifenil)propiónico (0,10 g, 0,26 mmol) en DMF anhidra (1,0 ml). Se añadieron 2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (0,104 g, 0,292 mmol) y carbonato de cesio (0,13 g, 0,40 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 55°C en una atmósfera de nitrógeno durante 30 h y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó dos veces con salmuera (2 x), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo bruto se purificó usando cromatografía radial (de 2:98 a 5:95 de EtOAc:CH₂Cl₂), dando un sólido blanco (0,085 g, 57%).
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,07-1,19 (m, 3H), 1,24-1,38 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,56-1,60 (m, 1H), 1,67-1,70 (m, 2H), 1,91-1,93 (m, 2H), 2,37 (s, 3H),

ES 2 275 887 T3

2,46 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,96 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,48-3,50 (m, 1H), 4,22 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,69-4,71 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 6,80 (dd, $J = 8,3, 2,4$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,39-7,45 (m, 3H), 7,98 (dd, $J = 4,2, 2,2$ Hz, 2H). EM (EN) m/e 563 (M+1).

5 Etapa F

Ácido 3-[2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil]propiónico

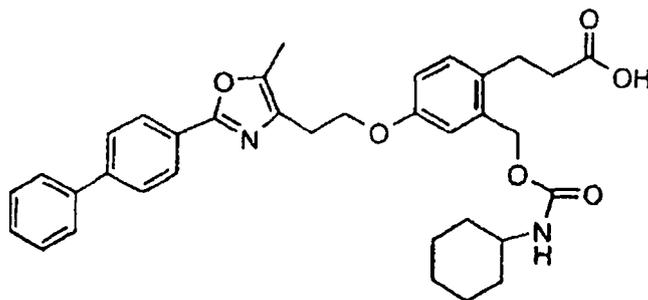
10 Un matraz de fondo redondo de 25 ml se cargó con éster *tert*-butilico del ácido 3-[2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-(2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)etoxi]fenil)-propiónico (0,080 g, 0,14 mmol) y CH_2Cl_2 (2 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. La solución se concentró, dando un sólido blanco (0,068 g, 94%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,08-1,18 (m 3H), 1,21-1,42 (m, 2H), 1,57 (s a, 1H), 1,66-1,70 (m, 2H), 1,90 (s a, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,61 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,94 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,01 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,48 (s a, 1H), 4,22 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,74 (s a, 1H), 5,07 (s, 2H), 6,79-6,89 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,44-7,46 (m, 3H), 7,98 (dd, $J = 6,7, 2,8$ Hz, 2H). EM (EN) m/e 507 (M+1).

Los siguientes Ejemplos 653 a 661 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 652.

20 Ejemplo 653

Éster *tert*-butilico del ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-ciclohexilcarbamoiloximetilfenil]propiónico

25



35

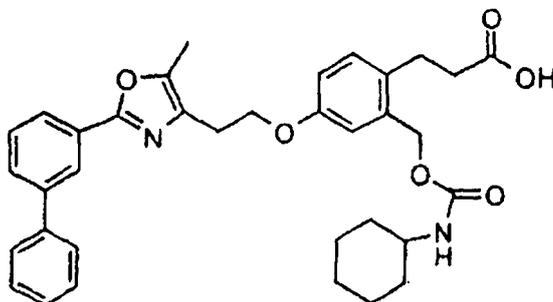
EM (EN) m/e 639 (M+1).

40

Ejemplo 654

Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-ciclohexilcarbamoiloximetilfenil]propiónico

45



50

55

60 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,14-1,25 (m, 3H), 1,31-1,34 (m, 2H), 1,56-1,66 (m, 1H), 1,69-1,70 (m, 2H), 1,89 (s a, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,62 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,93 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,11 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,47 (s a, 1H), 4,24 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,83 (s a, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,80 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 8,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H). EM (EN) m/e 583 (M+1).

65

ES 2 275 887 T3

Ejemplo 655

Éster *terc*-butílico del ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-ciclohexilcarbamoiloximetilfenil}propiónico

5

EM (EN) *m/e* 639 (M+1)

Ejemplo 656

10 Ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-ciclohexilcarbamoiloximetilfenil}propiónico

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,26-1,41 (m, 3H), 1,44-1,56 (m, 2H), 1,75 (s a, 1H), 1,84-1,88 (m, 2H), 2,08-2,10 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,80 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,12 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 3,27 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,66 (s a, 4,42 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,97 (s a, 1H), 5,27 (s, 2H), 7,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,55-7,76 (m, 4H), 7,85-7,86 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H). EM (EN) *m/e* 583 (M+1).

15

Ejemplo 657

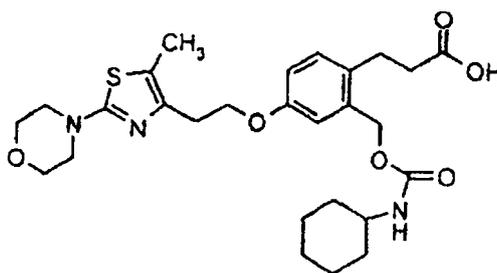
20 Éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico

EM (EN) *m/e* 588 (M+1)

25 Ejemplo 658

Ácido 3-{2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico

30



35

40 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,11-1,37 (m, 5H), 1,57-1,61 (m, 1H), 1,68-1,72 (m, 2H), 1,90-1,93 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,58 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,90 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,06 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,47-3,50 (m, 1H), 3,66 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 3,85 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 4,20 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,74 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H). EM (EN) *m/e* 532 (M+1).

45 Ejemplo 659

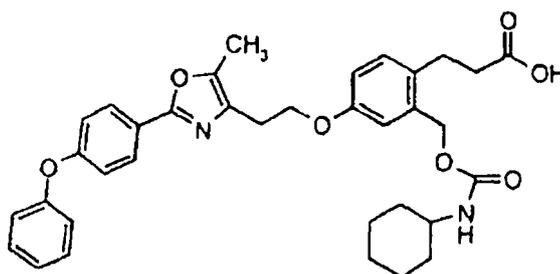
Éster *terc*-butílico del ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-[2-[5-metil-2-(4-fenoxifenil)oxazol-4-il]etoxi]fenil)propiónico

50 EM (EN) *m/e* 655 (M+1)

Ejemplo 660

55 Ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-[2-[5-metil-2-(4-fenoxifenil)oxazol-4-il]etoxi]fenil)propiónico

55



60

65

ES 2 275 887 T3

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,15-1,24 (m, 3H), 1,26-1,34 (m, 2H), 1,57 (s a, 1H), 1,67-1,70 (m, 2H), 1,90 (s a, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,61 (t, 7,6 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,47-3,52 (m, 1H), 4,22 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,84 (s a, 1H, 1H), 6,79 (d, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,00-7,12 (m, 5H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,99 (d, 8,8 Hz, 2H). EM (EN) m/e 599 (M+1).

5

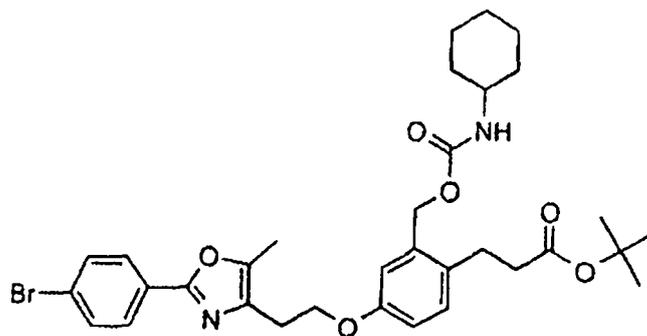
Ejemplo 661

Éster *terc*-butílico del ácido 3-(4-(2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxil-2-ciclohexilcarbamoiloximetilfenil) propiónico

10

15

20



25

EM (EN) m/e 641 (M+1).

Ejemplo 662

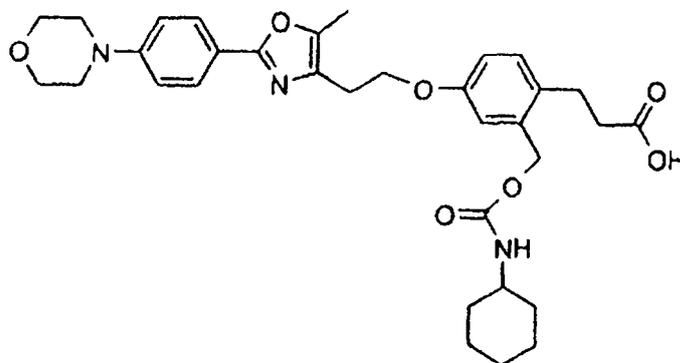
30

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

35

40

45



EtapA A

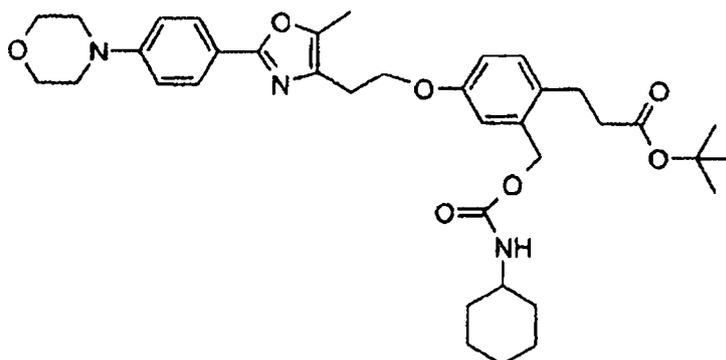
50

Éster *terc*-butílico del ácido 3-(2-(2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-{2-[5-metil-2-(4-morfolin-4-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil)propiónico

55

60

65



ES 2 275 887 T3

Un microvial de 1 ml en una atmósfera de nitrógeno se cargó con éster *terc*-butílico del ácido 3-(4-{2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-ciclohexilcarbamoiloximetilfenil)-propiónico (0,30 g, 0,468 mmol; Ejemplo 39), tolueno anhidro (0,5 ml) y después con morfolina (0,053 ml, 0,61 mmol). Se añadieron secuencialmente *tris*(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (0,004 g, 0,0044 mmol), 2-(di-*terc*-butilfosfina)bifenilo (0,006 g, 0,020 mmol) y *terc*-butóxido sódico (0,063 g, 0,655 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 5 h y se vertió en EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x), se secó (Na₂SO₄) y se concentró, dando un aceite amarillo oscuro. Este producto bruto se purificó usando cromatografía radial (de 15:85 a 50:50 de EtOAc:hexanos) dando un aceite amarillo (0,058 g, 19%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,07-1,18 (m, 3H), 1,29-1,40 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,52-1,70 (m, 4H), 1,91-1,93 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,46 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 2,87 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,94 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,24 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 3,48-3,50 (m, 1H), 3,86 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 4,20 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,79 (dd, *J* = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 6,85-6,93 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 11,5, 2,7 Hz, 2H). EM (EN) *m/e* 648 (M+1).

Etapa B

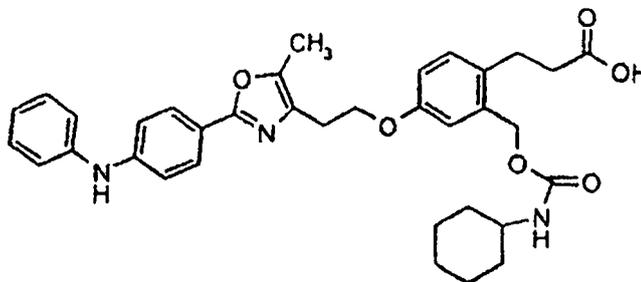
Ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-{2-[5-metil-2-(4-morfolin-4-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil)propiónico

Un matraz de fondo redondo de 15 ml se cargó con ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-{2-[5-metil-2-(4-morfolin-4-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil)propiónico (0,058 g, 0,09 mmol) y CH₂Cl₂ (1 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. La mezcla se concentró dando un sólido amarillo (0,052 g, 98%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,03-1,11 (m, 3H), 1,18-1,30 (m, 2H), 1,45-1,50 (m, 1H), 1,60-1,63 (m, 2H), 1,82-1,85 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,52 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,84 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,04 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,30 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 3,39 (s a, 1H), 3,80 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 4,17 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,86 (s a, 1H), 4,99 (s, 2H), 6,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H). EM (EN) *m/e* 592 (M+1).

Los siguientes Ejemplos 663 a 664 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 662.

Ejemplo 663

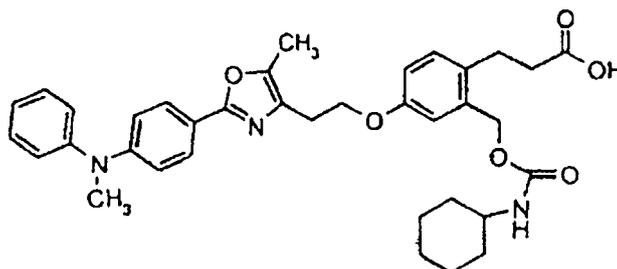
Ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-{2-[5-metil-2-(4-fenilaminofenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil)propiónico



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,11-1,42 (m, 5H), 1,56 (s a, 1H), 1,66-1,69 (m, 2H), 1,89-1,92 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,60 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 2,91 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3,03 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,22 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,86 (s a, 1H), 5,06 (s, 2H), 6,78 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,04-7,10 (m, 4H), 7,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H). EM (EN) *m/e* 598 (M+1).

Ejemplo 664

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



ES 2 275 887 T3

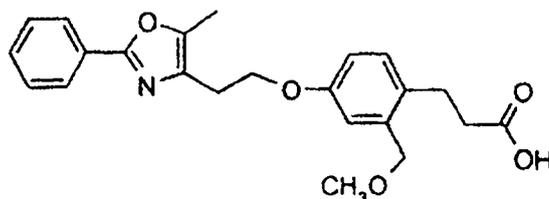
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,02-1,35 (m, 5H), 1,56 (s a, 1H), 1,67-1,70 (m, 2H), 1,89 (s a, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,60 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 2,91 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3,09 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,47 (s a, 1H), 4,24 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 4,95 (s a, 1H), 5,06 (s, 2H), 6,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 7,43 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H), 7,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H). EM (EN) *m/e* 612 (M+1).

5

Ejemplo 665

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

10



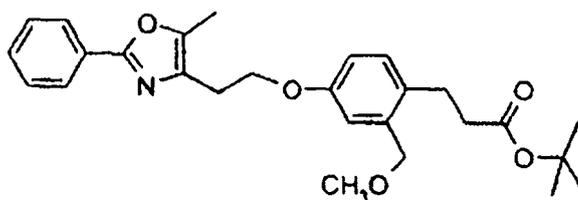
15

20

Etapa A

Éster *tert*-butílico del ácido 3-{2-metoximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}-propiónico

25



30

35

Un matraz de fondo redondo de 15 ml se cargó con éster *tert*-butílico del ácido 3-{2-hidroximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico (0,10 g, 0,23 mmol) y yoduro de metilo (0,21 ml, 2,3 mmol) en DMF anhidra (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se trató en una porción con NaH (0,018 g, 0,25 mmol, dispersión al 60% en aceite). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se concentró y se diluyó con EtOAc (40 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto bruto se purificó usando cromatografía radial (de 10:90 a 25:75 de EtOAc:hexanos), dando un aceite amarillo (0,060 g, 58%). EM (EN) *m/e* 648 (M+1).

40

45

Etapa B

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

50

Un matraz de fondo redondo de 15 ml se cargó con éster *tert*-butílico del ácido 3-{2-metoximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico (0,060 g, 0,13 mmol), CH₂Cl₂ (1,2 ml) y después con ácido trifluoroacético (0,6 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h y se concentró. El residuo se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml) y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, dando un sólido blanco (0,046 g, 89%). EM (EN) *m/e* 648 (M+1).

55

Los siguientes Ejemplos 666 a 673 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 665.

Ejemplo 666

60

Éster *tert*-butílico del ácido 3-{2-benciloximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico

EM (EN) *m/e* 528 (M+1)

Ejemplo 667

65

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

EM (EN) *m/e* 472 (M+1).

Ejemplo 668

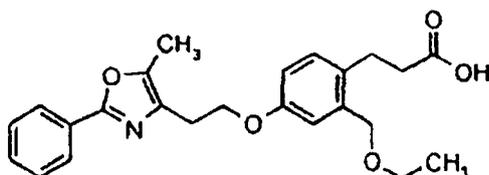
Éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-etoximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico

5 EM (EN) *m/e* 466 (M+1)

Ejemplo 669

10 Ácido 3-{2-etoximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico

10



15

20

EM (EN) *m/e* 410 (M+1).

Ejemplo 670

25 Éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-(4-*terc*-butil-benciloximetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico

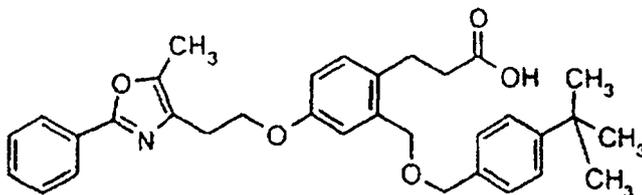
EM (EN) *m/e* 584 (M+1)

Ejemplo 671

30

Ácido 3-{2-(4-*terc*-butil-benciloximetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico

35



40

45

EM (EN) *m/e* 410 (M+1).

Ejemplo 672

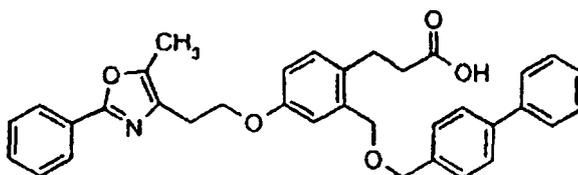
Éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-(bifenil-4-ilmetoximetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico

50 EM (EN) *m/e* 604 (M+1)

Ejemplo 673

55 Ácido 3-{2-(bifenil-4-ilmetoximetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico

60



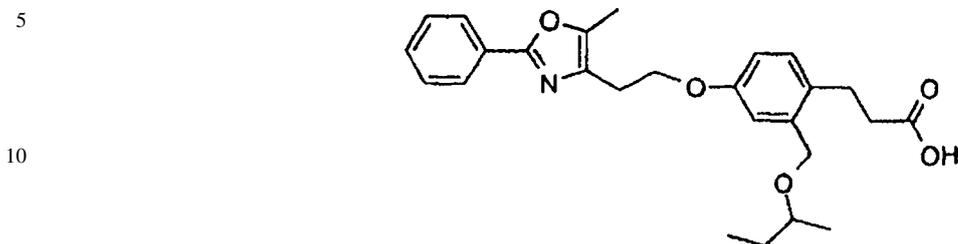
65

EM (EN) *m/e* 410 (M+1).

ES 2 275 887 T3

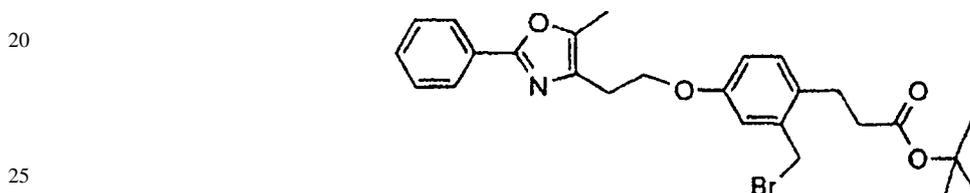
Ejemplo 674

Ácido 3-{2-*sec*-butoximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico



15 Etapa A

Éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-bromometil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}-propiónico



30 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-hidroximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico (1,0 g, 2,29 mmol), THF anhidro (25 ml) y después con trifenilfosfina (1,20 g, 4,57 mmol) y CBr₄ (1,52 g, 4,57 mmol). La mezcla amarilla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h y se vertió en EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto bruto se purificó usando cromatografía radial (de 15:85 a 25:75 de EtOAc:hexanos), dando un aceite incoloro (0,95 g, 83%). EM (EN) *m/e* 501 (M+1).

35 Etapa B

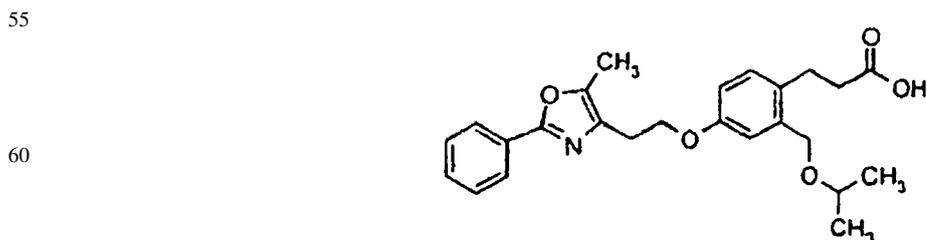
Ácido 3-{2-*sec*-butoximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}-propiónico

40 Un matraz de fondo redondo de 15 ml secado a la llama se cargó con 2-butanol (0,92 ml, 1,0 mmol), DMF anhidra (1 ml) y después con NaH (0,013 g, 0,2 mmol, dispersión al 60% en aceite). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo durante 15 min y se añadió éster *terc*-butílico del ácido 3-{2-bromometil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico (0,050 g, 0,10 mmol) en DMF anhidra (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se formó una mezcla del producto de ácido libre y éster *terc*-butílico. La reacción se vertió en EtOAc (40 ml), se lavó con salmuera (3 x), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. Después, el aceite bruto se disolvió directamente en CH₂Cl₂ (1 ml) y se trató con TFA (1,5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró. El residuo del producto bruto se purificó usando cromatografía radial (de 15:85 a 1:1 de EtOAc:hexanos), dando un aceite amarillo (0,012 g, 27%). EM (EN) *m/e* 438 (M+1).

50 Los siguientes Ejemplos 675 a 680 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 674.

Ejemplo 675

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



65 EM (EN) *m/e* 424 (M+1).

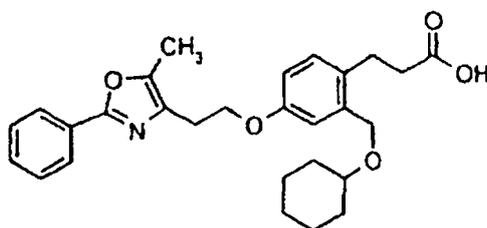
ES 2 275 887 T3

Ejemplo 676

Ácido 3-[2-ciclohexiloximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil]propiónico

5

10



15

EM (EN) *m/e* 464 (M+1).

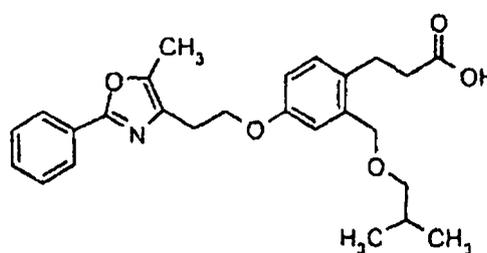
Ejemplo 677

Ácido 3-[2-isobutoximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil]propiónico

20

25

30



35

EM (EN) *m/e* 438 (M+1).

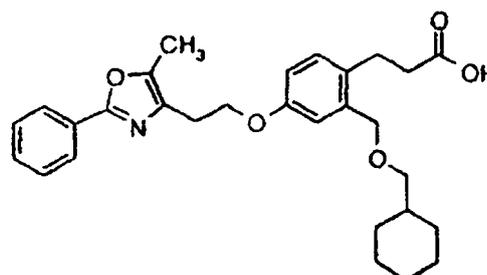
Ejemplo 678

Ácido 3-[2-ciclohexilmetoximetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil]propiónico

40

45

50



EM (EN) *m/e* 478 (M+1).

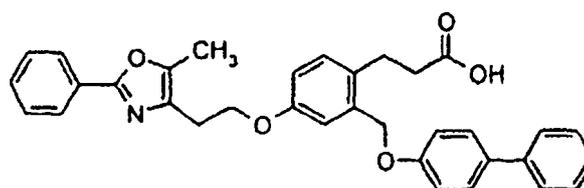
55

Ejemplo 679

Ácido 3-[2-(bifenil-4-iloximetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil]propiónico

60

65



EM (EN) *m/e* 534 (M+1).

ES 2 275 887 T3

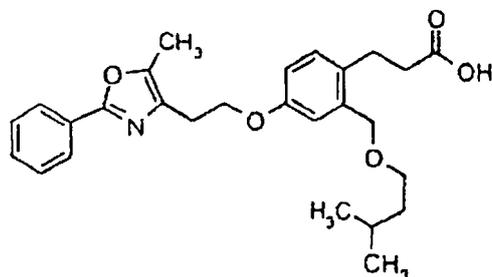
Ejemplo 680

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

5

10

15



EM (EN) *m/e* 452 (M+1).

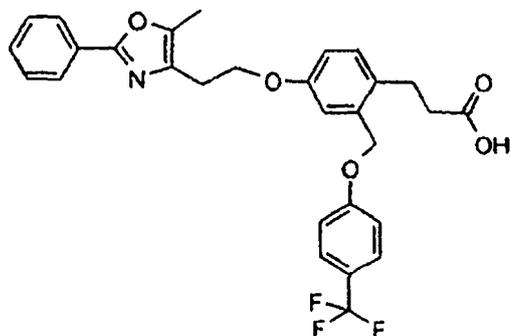
20 Ejemplo 681

Ácido 3-[4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-(4-trifluorometilfenoximetil)-fenil]propiónico

25

30

35



40

45

Procedimiento general para síntesis paralela usando el aparato DynaVac Carousel. Un tubo de vidrio de 50 ml con tapa a rosca y entrada de nitrógeno se cargó con éster *tert*-butílico del ácido 3-{2-bromometil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}-propiónico (0,040 g, 0,080 mmol), 4-trifluorometilfenol (0,019 g, 0,12 mmol), DMF anhidra (0,5 ml) y después con carbonato de cesio (0,039 g, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis por EM de la reacción indicó la formación del producto intermedio de éster [EM (EN) *m/e* 582 (M+1)]. La mezcla de reacción se vertió en éter (30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se diluyó con CH₂Cl₂ (1 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se concentró. La mezcla del producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa dirigida a masas, proporcionando el compuesto del título (0,045 g, 64%). EM (EN) *m/e* 526 (M+1).

50

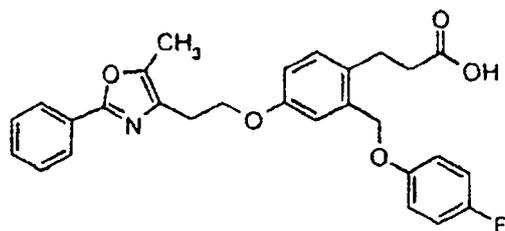
Los siguientes Ejemplos 682 a 691 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 681.

Ejemplo 682

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

55

60



65

EM (EN) *m/e* 476 (M+1).

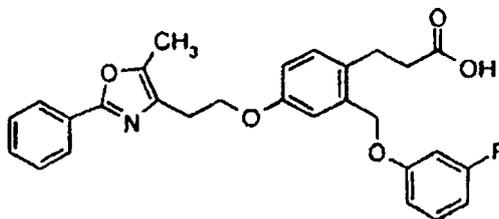
ES 2 275 887 T3

Ejemplo 683

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

5

10



15

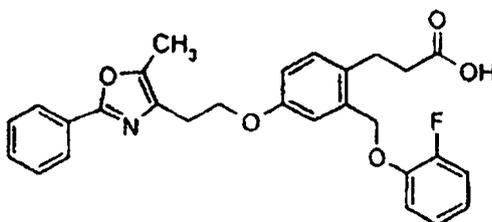
EM (EN) *m/e* 476 (M+1).

Ejemplo 684

20 Ácido 3-{2-(2-fluorofenoximetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico

25

30



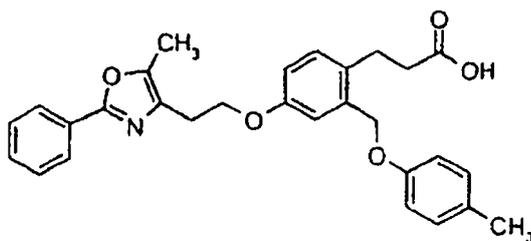
EM (EN) *m/e* 476 (M+1).

35 Ejemplo 685

40 Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-*p*-toliloximetilfenil}propiónico

40

45



50

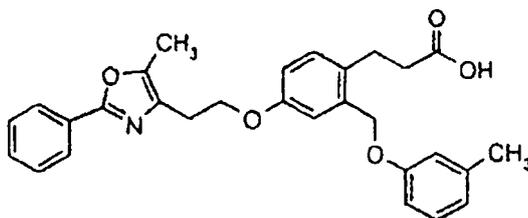
EM (EN) *m/e* 472 (M+1).

Ejemplo 686

55 Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-*m*-toliloximetilfenil}propiónico

60

65



EM (EN) *m/e* 472 (M+1).

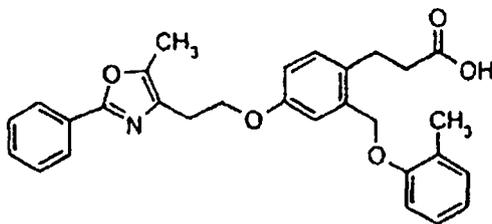
ES 2 275 887 T3

Ejemplo 687

Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-o-toliloximetilfenil}-propiónico

5

10



15

EM (EN) *m/e* 472 (M+1).

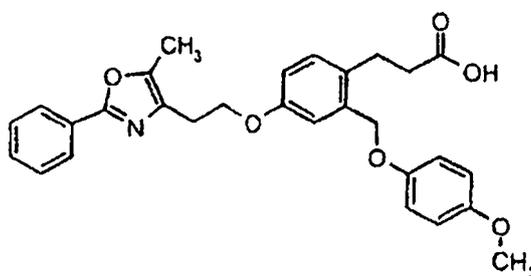
Ejemplo 688

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

20

25

30



35

EM (EN) *m/e* 488 (M+1).

35

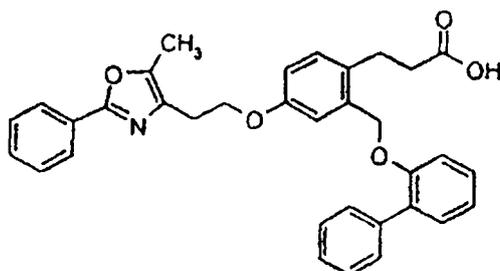
Ejemplo 689

Ácido 3-{2-(bifenil-2-ilo)metil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico

40

45

50



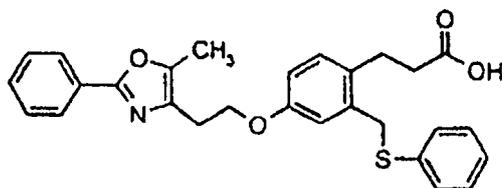
EM (EN) *m/e* 534 (M+1).

Ejemplo 690

Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-fenilsulfanilmetilfenil}propiónico

60

65



EM (EN) *m/e* 474 (M+1).

ES 2 275 887 T3

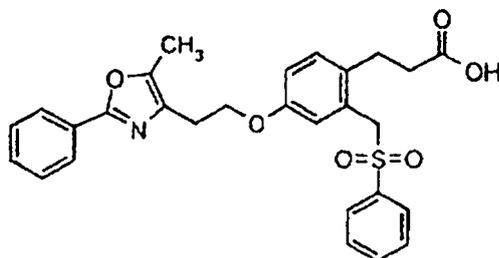
Ejemplo 691

Ácido 3-[2-bencenosulfonilmetil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil]propiónico

5

10

15



EM (EN) *m/e* 506 (M+1).

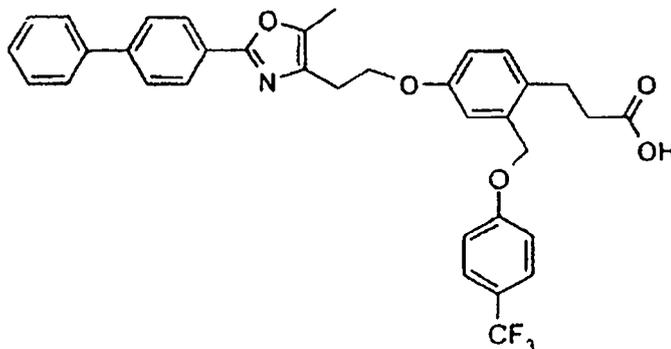
20 Ejemplo 692

Ácido 3-[4-[2-[2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(4-trifluorometilfenoximetil)-fenil]-propiónico

25

30

35



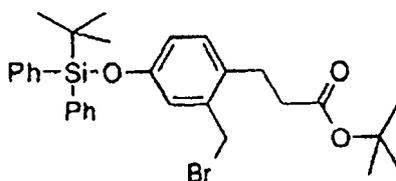
40

Etapa A

Éster *terc*-butílico del ácido 3-[2-bromometil-4-(*terc*-butildifenilsilanilo)fenil]propiónico

45

50

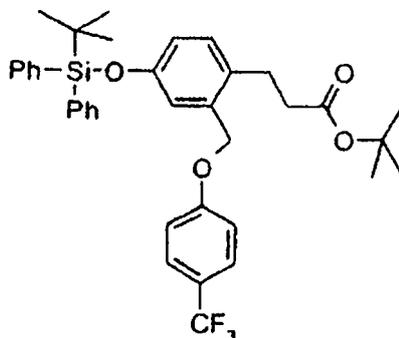


Un matraz de fondo redondo de 200 ml se cargó con éster *terc*-butílico del ácido 3-[4-(*terc*-butildifenilsilanilo)-2-hidroximetilfenil]-propiónico (3,03 g, 6,18 mmol), THF anhidro (75 ml) y después con trifenilfosfina (3,24 g, 12,4 mmol) y CBr₄ (4,10 g, 12,4 mmol). La mezcla amarilla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (500 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x), se secó (Na₂SO₄) y se concentró hasta un sólido. El producto bruto se purificó usando un sistema de cromatografía Biotage a media presión (10:90 de EtOAc:hexanos) dando un aceite amarillo (2,95 g, 86%), EM (EN) *m/e* 572 (M+NH₄).

60

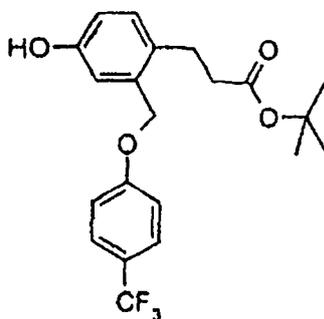
65

Etapa B

Éster terc-butílico del ácido 3-[4-(terc-butildifenilsilaniloxi)-2-(4-trifluorometilfenoximetil)fenil]-propiónico

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con éster *terc*-butílico del ácido 3-[2-bromometil-4-(*terc*-butildifenilsilaniloxi)fenil]propiónico (1,0 g, 1,81 mmol), DMF anhidra (10 ml) y después con 4-trifluorometilfenol (0,44 g, 2,7 mmol) y carbonato de cesio (0,88 g, 2,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x), se secó (Na₂SO₄) y se concentró, dando un aceite amarillo. El residuo bruto se purificó usando cromatografía radial (de 15:85 a 50:50 de EtOAc:hexanos), dando un aceite amarillo (0,66 g, 58%). EM (EN) *m/e* 635 (M+1).

Etapa C

Éster terc-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(4-trifluorometilfenoximetil)fenil]propiónico

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con éster *terc*-butílico del ácido 3-[4-(*terc*-butildifenilsilaniloxi)-2-(4-trifluorometilfenoximetil)fenil]propiónico (0,65 g, 1,02 mmol), THF anhidro (40 ml) y después fluoruro de tetra-butilamonio (3,1 ml, 3,1 mmol, 1,0 M en THF). La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x), se secó (Na₂SO₄) y se concentró, dando un aceite naranja. El aceite bruto se purificó usando cromatografía radial (15:85 de EtOAc:hexanos), dando un sólido blanco (0,31 g, 77%). EM (EN) *m/e* 395 (M-1).

Etapa D

Ácido 3-[4-[2-(2-bifenilo-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(4-trifluorometilfenoxi-metil)-fenil]-propiónico

Procedimiento general para síntesis paralela usando el aparato DynaVac Carousel: Un tubo de vidrio de 50 ml con tapa a rosca y entrada de nitrógeno se cargó con éster *terc*-butílico del ácido 3-[4-hidroxi-2-(4-trifluorometilfenoximetil)fenil]propiónico (0,050 g, 0,146 mmol), 2-(2-bifenilo-4-il-5-metiloxazol-4-il)etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (0,078 g, 0,18 mmol), DMF anhidra (0,5 ml) y después carbonato de cesio (0,072 g, 0,22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis por EM de la reacción indicó la formación del intermedio de éster EM (EN) *m/e* 658 (M+1). La mezcla de reacción se vertió en éter (30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo bruto se diluyó con CH₂Cl₂ (2 ml) y después con ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró en una corriente de N₂. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa dirigida a masas, proporcionando el compuesto del título (0,053 g, 71%). ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ 2,41 (s, 3H), 2,70 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,95-3,05 (m, 4H), 4,28 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H),

ES 2 275 887 T3

6,90 (dd, $J = 8,5, 2,8$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,41-7,72 (m, 9H), 8,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

EM (EN) m/e 602 (M+1).

5

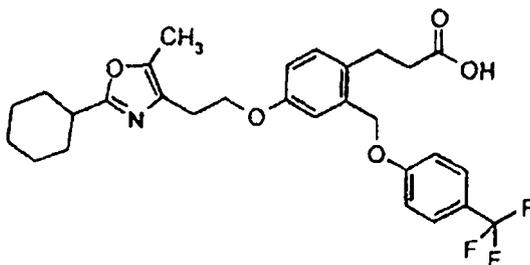
Los siguientes Ejemplos 693 a 697 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 692.

Ejemplo 693

10

Ácido 3-[4-[2-(2-ciclohexil-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(4-trifluorometilfenoximetil)fenil]propiónico

15



20

25

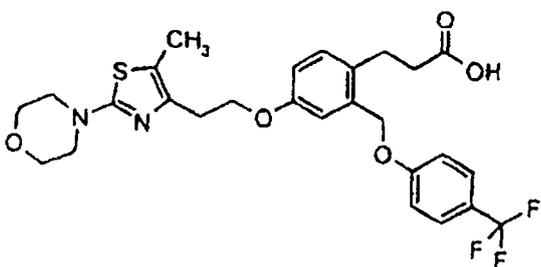
EM (EN) m/e 532 (M+1).

Ejemplo 694

30

Ácido 3-[4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-il-tiazol-4-il)etoxi]-2-(4-trifluorometilfenoximetil)fenil]propiónico

35



40

45

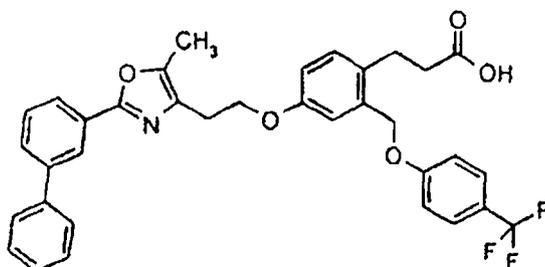
EM (EN) m/e 551 (M+1).

Ejemplo 695

50

Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(4-trifluorometilfenoximetil)fenil]propiónico

55



60

65

EM (EN) m/e 602 (M+1).

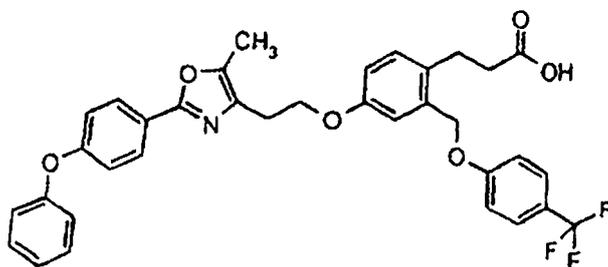
Ejemplo 696

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

5

10

15



EM (EN) *m/e* 618 (M+1).

20

Ejemplo 697

Ácido 3-[4-4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-ilmetoxi]-2-(4-trifluorometilfenoximetil)fenil]propiónico

25

EM (EN) *m/e* 596 (M+1)

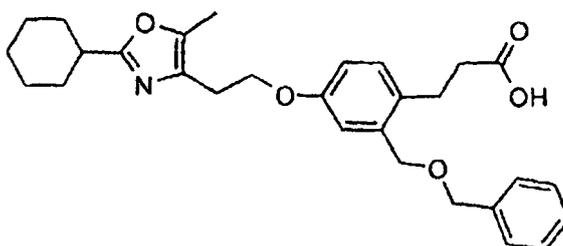
Ejemplo 698

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

30

35

40



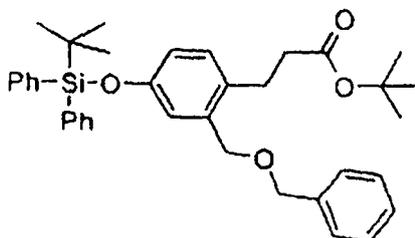
Etapa A

45

Éster *tert*-butílico del ácido 3-[2-benciloximetil-4-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-fenil]-propiónico

50

55



Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con éster *tert*-butílico del ácido 3-[4-(*tert*-butildifenilsilaniloxi)-2-hidroximetilfenil]propiónico (1,52 g, 3,10 mmol), DMF anhidra (15 ml) y después con bromuro de bencilo (1,84 ml, 15,5 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a -10°C y se añadió NaH (0,124 g, 3,10 mmol, dispersión al 60% en aceite). La mezcla se agitó durante 5 h y se vertió en EtOAc (150 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x), se secó (Na₂SO₄) y se concentró, dando un aceite pardo. El aceite bruto se purificó usando cromatografía radial (de 2:98 a 5:95 de EtOAc:hexanos), dando un aceite amarillo pálido (1,04 g, 58%). EM (EN) *m/e* 598 (M+NH₄).

65

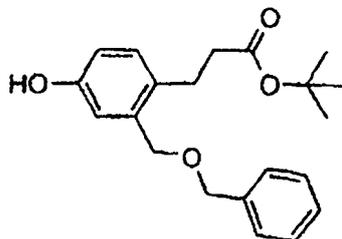
Etapa B

Éster terc-butílico del ácido 3-(2-benciloximetil-4-hidroxi-fenil)-propiónico

5

10

15



20

Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con éster *terc*-butílico del ácido 3-[2-benciloximetil-4-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-fenil]-propiónico (1,03 g, 1,77 mmol), THF anhidro (60 ml) y después con fluoruro de tetrabutamonio (5,3 ml, 5,3 mmol, 1,0 M en THF). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h, se concentró y se diluyó con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x), se secó (Na₂SO₄) y se concentró, dando un aceite. El aceite bruto se purificó usando cromatografía radial (de 10:90 a 50:50 de EtOAc:hexanos), dando un sólido blanco (0,52 g, 86%). EM (EN) *m/e* 343 (M-1).

25

Etapa C

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

30

35

Procedimiento general para la síntesis paralela de análogos usando el aparato DynaVac Carousel: Un tubo de vidrio de 50 ml con tapa a rosca y entrada de nitrógeno se cargó con éster *terc*-butílico del ácido 3-(2-benciloximetil-4-hidroxi-fenil)-propiónico (0,050 g, 0,146 mmol), 2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (0,078 g, 0,18 mmol), DMF anhidra (0,5 ml) y después con carbonato de cesio (0,072 g, 0,22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis por EM de la reacción indicó que se había formado el intermedio de éster, EM (EN) *m/e* 534 (M+1). La reacción bruta se vertió en éter (30 ml), se lavó con salmuera (2 x), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo bruto se disolvió en CH₂Cl₂ (2 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró en una corriente de N₂. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa dirigida a masas, proporcionando 0,053 g (71%) de ácido 3-{4-[2-(2-ciclohexil-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-fenoximetilfenil}propiónico. EM (EN) *m/e* 478 (M+1).

40

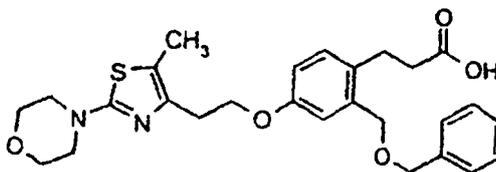
Los siguientes Ejemplos 699 a 704 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 698.

Ejemplo 699

45

Ácido 3-{2-benciloximetil-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico

50



55

EM (EN) *m/e* 497 (M+1).

60

65

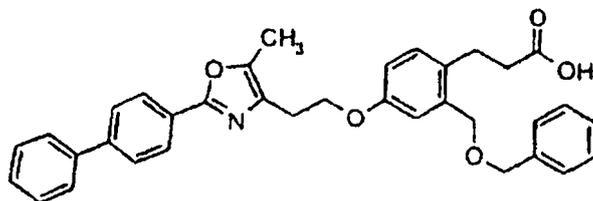
ES 2 275 887 T3

Ejemplo 670

Ácido 3-{2-benciloximetil-4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico

5

10



15

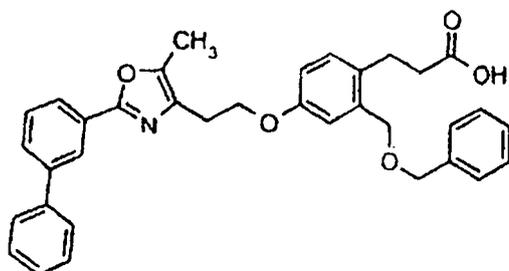
EM (EN) *m/e* 548 (M+1).

Ejemplo 671

20 Ácido 3-{2-benciloximetil-4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-fenil}propiónico

25

30



35

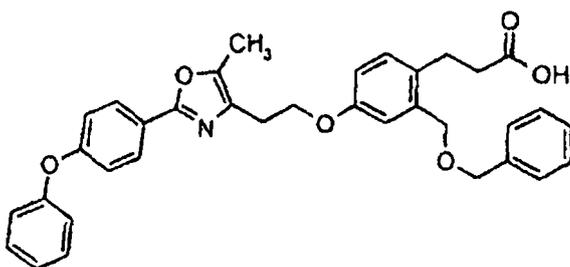
EM (EN) *m/e* 548 (M+1).

Ejemplo 672

40 Ácido 3-(2-benciloximetil-4-[2-[5-metil-2-(4-fenoxifenil)oxazol-4-il]etoxi]fenil)propiónico

45

50



55

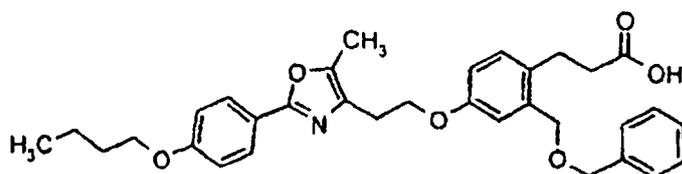
EM (EN) *m/e* 564 (M+1).

55 Ejemplo 673

60 Ácido 3-(2-benciloximetil-4-[2-[2-(4-butoxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi]fenil)propiónico

65

65



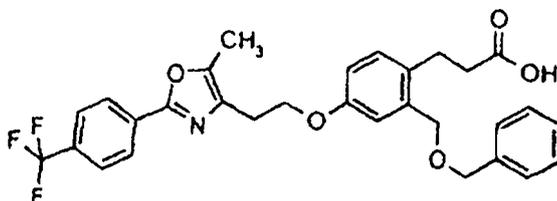
ES 2 275 887 T3

EM (EN) *m/e* 544 (M+1).

Ejemplo 674

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

10



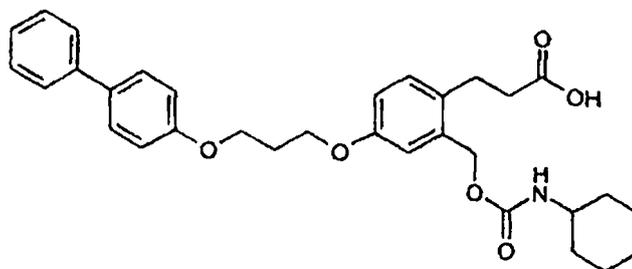
15

EM (EN) *m/e* 540 (M+1).

20 Ejemplo 705

Ácido 3-[4-[3-(bifenil-4-iloxi)-propoxi]-2-ciclohexilcarbamoiloximetil-fenil]-propiónico

25



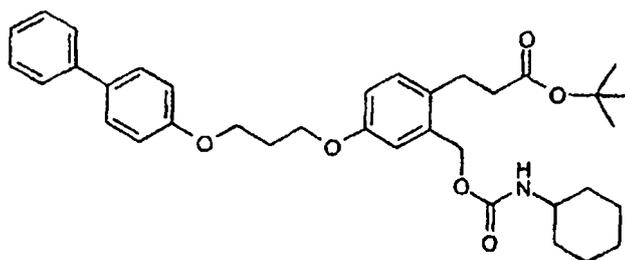
30

35

Etapa A

Éster terc-butílico del ácido 3-[4-[3-(bifenil-4-iloxi)-propoxi]-2-ciclohexilcarbamoiloximetil-fenil]-propiónico

40



45

50

Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-hidroxi-fenil)-propiónico (50 mg, 0,13 mmol; Ejemplo 652 Etapa D), 4-(3-bromo-propoxi)-bifenilo (58 mg, 0,2 mmol; *Tetrahedron* 1994, 50, 3427) y carbonato potásico (53 mg, 0,39 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se calentó a 80°C durante una noche. Se añadieron acetato de etilo (20 ml) y H₂O (20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La mezcla bruta se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (4/1 de hexano/acetato de etilo), dando el compuesto del título (50 mg, 65%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,54 (m, 4H), 7,42 (t, 2H, *J* = 7,6), 7,32 (d, 1H, *J* = 8,4), 7,12 (d, 1H, *J* = 8,3), 6,99 (d, 2H, *J* = 8,7), 6,93 (d, 11H, *J* = 2,2), 6,82 (dd, 1H, *J* = 8,4, 2,7), 5,09 (s, 2H), 4,74 (d, 1H, *J* = 7,5), 4,18 (m, 4H), 3,56-3,42 (m, 1H), 2,90 (t, 2H, *J* = 7,8), 2,48 (t, 2H, *J* = 7,8), 2,28 (c, 2H, *J* = 6,0), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,75-1,08 (m, 8H), 1,44 (s, 9H).

65

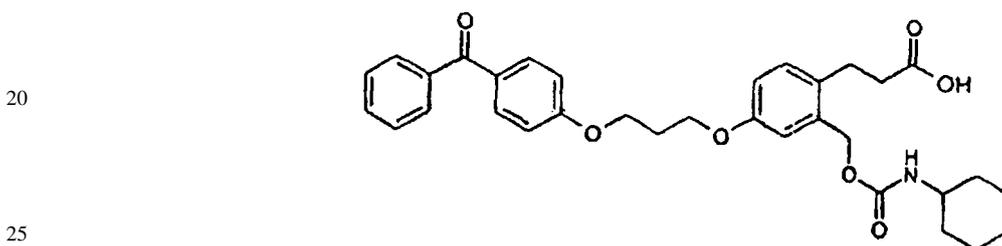
Etapa B

Ácido 3-{4-[3-(bifenil-4-iloxi)-propoxi]-2-ciclohexilcarbamoiloximetil-fenil}-propiónico

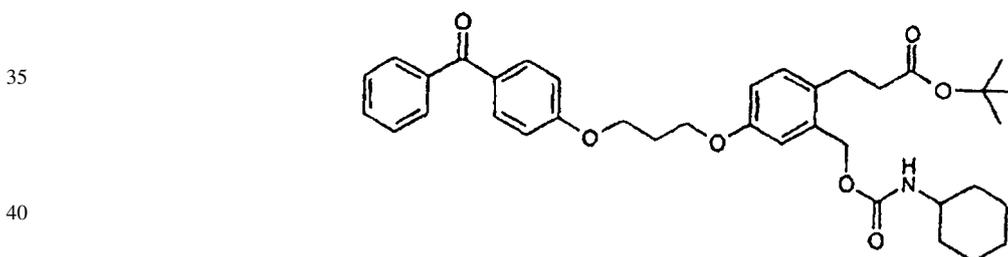
5 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-{4-[3-(bifenil-4-iloxi)-propoxi]-2-ciclohexilcarbamoiloximetil-fenil}-propiónico (50 mg, 0,085 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,032 ml, 0,42 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se concentró al vacío, dando el compuesto del título (41 mg, 90%). ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 9,4 (s a, 1H), 7,58-7,49 (m, 4H), 7,42 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,13 (d, 1H, *J* = 8,3), 7,00-6,93 (m, 3H), 6,84 (dd, 1H, *J* = 7,8, 2,7), 5,11 (s, 2H), 4,76 (s a, 1H), 4,17 (m, 4H), 3,57-3,35 (m, 1H), 2,95 (t, 2H, *J* = 7,8), 2,63 (t, 2H, *J* = 7,8), 2,27 (c, 2H, *J* = 6,0), 1,99-1,05 (m, 10H).

Ejemplo 706

15 Ácido 3-{4-[3-(4-benzoil-fenoxi)-propoxi]-2-ciclohexilcarbamoiloximetil-fenil}-propiónico



Etapa A

30 Éster *terc*-butílico del ácido 3-{4-[3-(4-benzoil-fenoxi)-propoxi]-2-ciclohexilcarbamoiloximetil-fenil}-propiónico

45 Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-hidroxi-fenil)-propiónico (50 mg, 0,13 mmol; Ejemplo 652 Etapa D), [4-(3-bromo-propoxi)-fenil]-fenil-metanona (64 mg, 0,2 mmol, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1990, 63, 1342) y carbonato potásico (53 mg, 0,39 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se calentó a 80°C durante una noche. Se añadieron acetato de etilo (20 ml) y H₂O (20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La mezcla bruta se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (4/1 de hexano/acetato de etilo), dando el compuesto del título (50 mg, 62%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,74 (d, 2H, *J* = 8,5), 7,68 (d, 2H, *J* = 7,7), 7,48 (d, 1H, *J* = 8,4), 7,40 (m, 2H), 7,05 (d, 1H, *J* = 8,5), 6,90 (d, 2H, *J* = 8,6), 6,85 (s, 1H), 6,74 (dd, 1H, *J* = 8,5, 2,2), 5,04 (s, 2H), 4,68 (d, 1H, *J* = 7,3), 4,17 (t, 2H, *J* = 5,9), 4,09 (t, 2H, *J* = 5,9), 3,43 (m, 1H), 2,82 (t, 2H, *J* = 7,8), 2,40 (t, 2H, *J* = 7,8), 2,21 (c, 2H, *J* = 5,9), 1,85 (m, 2H), 1,67-1,02 (m, 8H), 1,36 (s, 9H).

55 Etapa B

Ácido 3-{4-[3-(4-benzoil-fenoxi)-propoxi]-2-ciclohexilcarbamoiloximetil-fenil}-propiónico

60 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-{4-[3-(4-benzoil-fenoxi)-propoxi]-2-ciclohexilcarbamoiloximetil-fenil}-propiónico (50 mg, 0,08 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,031 ml, 0,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se concentró al vacío, dando el compuesto del título. (39 mg, 88%). ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,83-7,72 (m, 4H), 7,57-7,43 (m, 3H), 7,12 (d, 1H, *J* = 8,6), 6,98-82 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 4,82 (s a, 1H), 4,23 (t, 2H, *J* = 5,9), 4,15 (t, 2H, *J* = 5,9), 3,57-3,36 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,28 (c, 2H, *J* = 5,9), 1,98-1,02 (m, 10H).

65

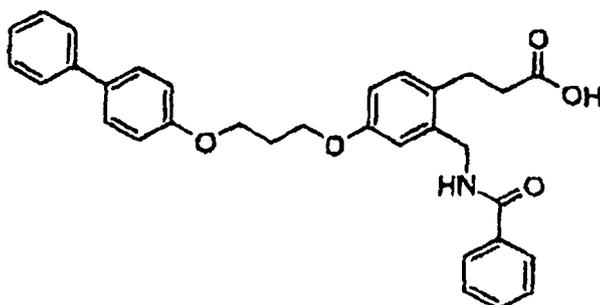
Ejemplo 724

Ácido 3-{2-(benzoilaminometil)-4-[3-(bifenil-4-iloxi)propoxi]fenil}-propiónico

5

10

15



20

25

Una solución de 4-(3-bromo-propoxi)-bifenilo (291 mg, 1,00 mmol; Preparación 12) y éster *tert*-butílico del ácido 3-{2-(benzoilamino-metil)-4-hidroxi-fenil}-propiónico (320 mg, 0,90 mmol; Preparación 21) en DMF (5 ml) se trató con K_2CO_3 (100 mg) y se calentó a 60°C durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10-30%/hexanos), dando éster *tert*-butílico del ácido 3-{2-(benzoilaminometil)-4-[3-(bifenil-4-iloxi)propoxi]fenil}-propiónico (450 mg). Este material se trató con una mezcla de CH_2Cl_2 (1,0 ml)/TFA (0,8 ml)/agua (0,1 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío, produciendo el producto del título en forma de un sólido blanco (380 mg, 75%). EM (EN) *m/e* 510,1 (M+1).

30

Los siguientes Ejemplos 725 a 757 se preparan siguiendo un procedimiento sustancialmente similar al descrito en el Ejemplo 724.

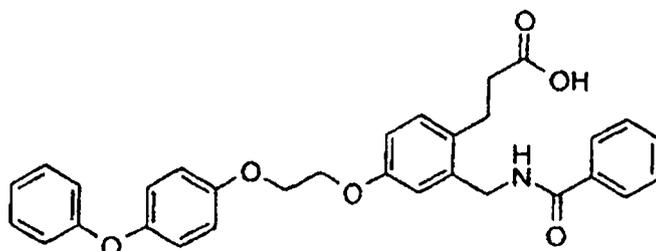
Ejemplo 725

Ácido 3-{2-(benzoilaminometil)-4-[2-(4-fenoxi-fenoxi)etoxi]fenil}-propiónico

35

40

45



EM [EN] *m/z* 512 (M+1).

50

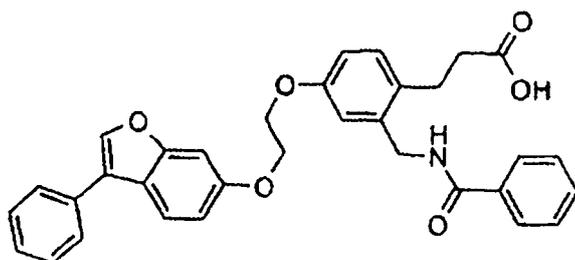
Ejemplo 726

Ácido 3-{2-(benzoilaminometil)-4-[2-(3-fenilbenzofuran-6-iloxi)etoxi]-fenil}-propiónico

55

60

65

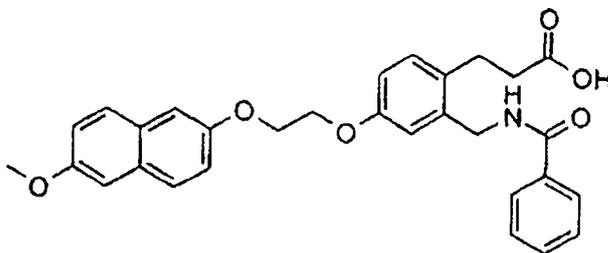


EM [EN] *m/z* 536 (M+1).

ES 2 275 887 T3

Ejemplo 727

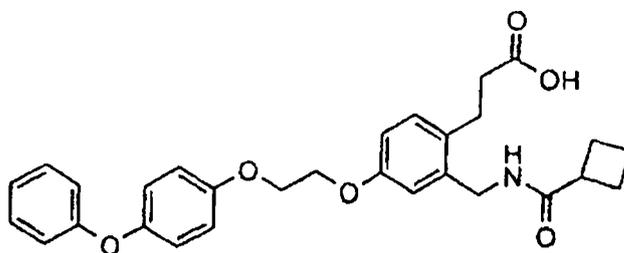
Ácido 3-{2-(benzoilaminometil)-4-[2-(6-metoxinaftalen-2-iloxi)etoxi]-fenil}-propiónico



EM [EN] m/z 500 (M+1).

Ejemplo 728

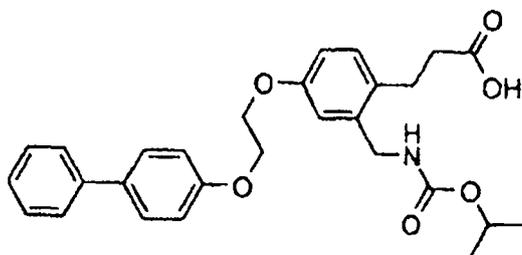
Ácido 3-{2-[(ciclobutanocarboxilamino)metil]-4-[2-(4-fenoxifenoxi)-etoxi]fenil}-propiónico



EM [EN] m/z 490 (M+1).

Ejemplo 729

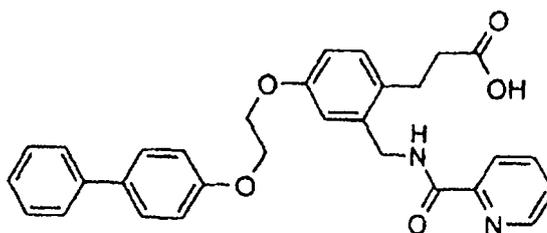
Ácido 3-[4-[2-(bifenilo-4-iloxi)etoxi]-2-(isopropoxycarbonilaminometil)-fenil]-propiónico



EM [EN] m/z 473 (M+1).

Ejemplo 730

Ácido 3-(4-[2-(bifenil-4-iloxi)etoxi]-2-[(piridin-2-carbonil)amino]metil)-fenil)-propiónico



EM [EN] m/z 497 (M+1).

ES 2 275 887 T3

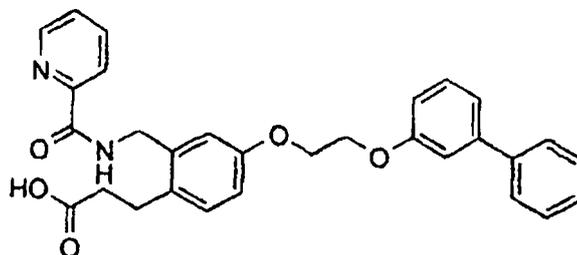
Ejemplo 731

Ácido 3-(4-[2-(bifenil-3-iloxi)etoxi]-2-[[piridin-2-carbonil]amino]metil]fenil)propiónico

5

10

15



EM [EN] m/z 497 (M+1).

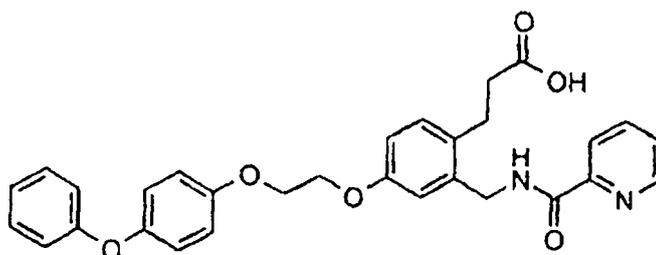
20 Ejemplo 732

Ácido 3-(4-[2-(4-fenoxi-fenoxi)etoxi]-2-[[piridin-2-carbonil]amino]metil]fenil)propiónico

25

30

35



EM [EN] m/z 501 (M+1).

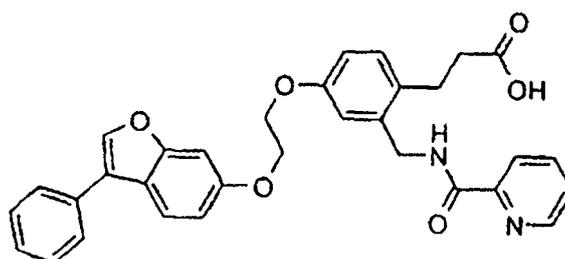
Ejemplo 733

40 Ácido 3-(4-[2-{3-fenilbenzofuran-6-iloxi}etoxi]-2-[[piridin-2-carbonil]amino]metil]fenil)propiónico

45

50

55



EM [EN] m/z 537 (M+1).

60

65

ES 2 275 887 T3

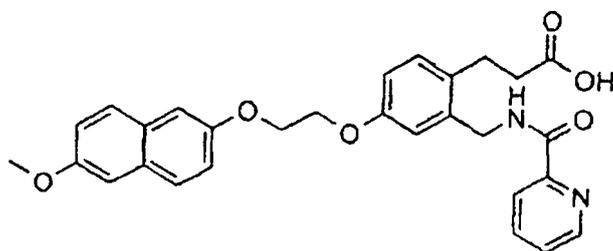
Ejemplo 734

Ácido 3-(4-[2-(6-metoxinaftalen-2-iloxi)etoxi]-2-[[piridin-2-carbonil]-amino]metil]fenil)-propiónico

5

10

15



EM [EN] m/z 501 (M+1).

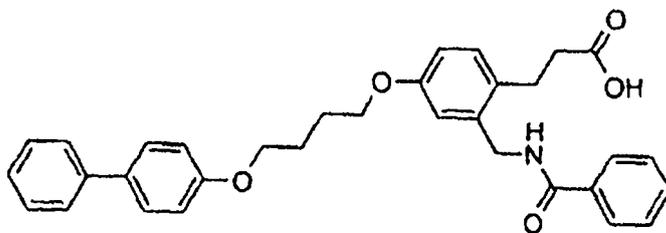
20

Ejemplo 735

Ácido 3-{2-(benzoilaminometil)-4-[4-(bifenil-4-iloxi)butoxi]fenil}-propiónico

25

30



35

EM [EN] m/z 524 (M+1).

Ejemplo 736

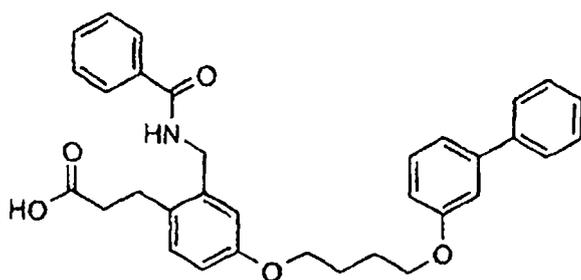
40

Ácido 3-{2-(benzoilaminometil)-4-[4-(bifenil-3-iloxi)butoxi]fenil}-propiónico

45

50

55



60

EM [EN] m/z 524 (M+1).

65

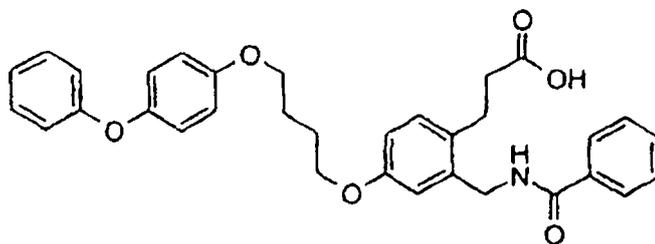
Ejemplo 737

Ácido 3-{2-(benzoilaminometil)-4-[4-(4-fenoxifenoxi)butoxi]fenil}-propiónico

5

10

15



EM [EN] m/z 540 (M+1).

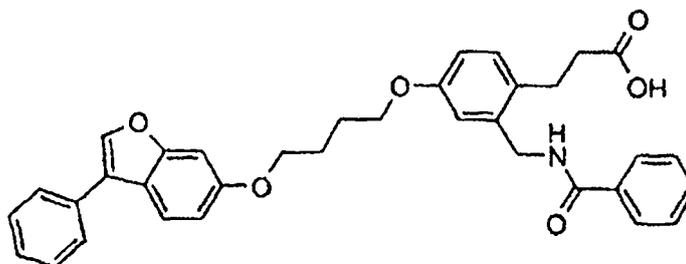
20 Ejemplo 738

Ácido 3-{2-(benzoylaminoethyl)-4-[4-(3-fenilbenzofuran-6-iloxy)butoxi]fenil}-propiónico

25

30

35



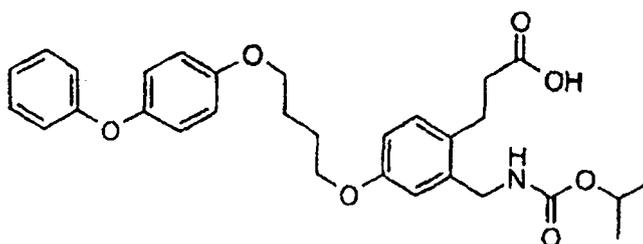
EM [EN] m/z 564 (M+1).

40 Ejemplo 739

Ácido 3-{2-(isopropoxycarbonylaminoethyl)-4-[4-(4-fenoxifenoxi)butoxi]fenil}-propiónico

45

50



55

EM [EN] m/z 522 (M+1).

60

65

ES 2 275 887 T3

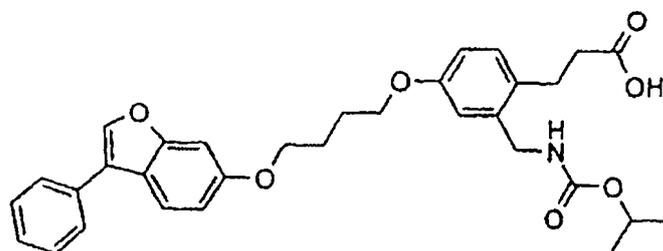
Ejemplo 740

Ácido 3-{2-(isopropoxycarbonilaminometil)-4-[4-(3-fenilbenzofuran-6-iloxi)butoxi]fenil}-propiónico

5

10

15



EM [EN] m/z 546 (M+1).

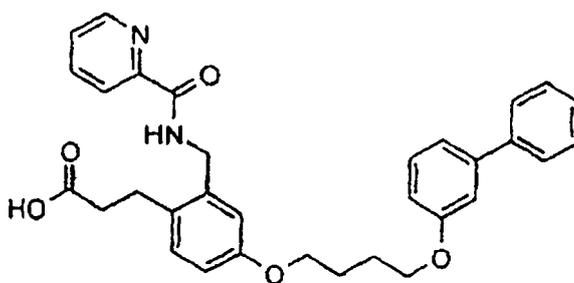
Ejemplo 741

20

Ácido 3-(4-[4-(bifenil-3-iloxi)butoxi]-2-[(piridin-2-carbonil)amino]metil)-fenil)-propiónico

25

30



35

EM [EN] m/z 525 (M+1).

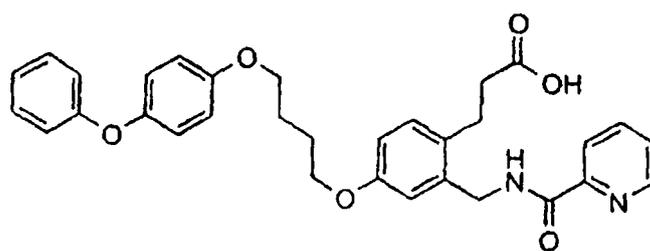
Ejemplo 742

40

Ácido 3-(4-[4-(4-fenoxifenoxi)butoxi]-2-[(piridin-2-carbonil)amino]metil)fenil)-propiónico

45

50



55

EM [EN] m/z 541 (M+1).

60

65

ES 2 275 887 T3

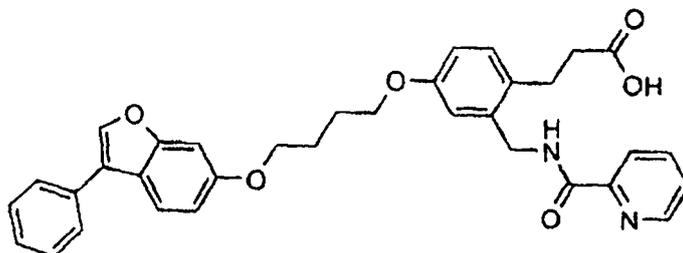
Ejemplo 743

Ácido 3-(4-[4-(3-fenilbenzofuran-6-iloxi)butoxi]-2-[[piridin-2-carbonil)-amino]metil]-fenil)-propiónico

5

10

15



EM [EN] m/z 565 (M+1).

Ejemplo 744

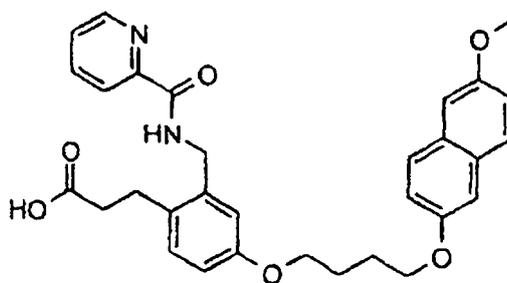
20

Ácido 3-(4-[4-(6-metoxinaftalen-2-iloxi)butoxi]-2-[[piridin-2-carbonil)-amino]metil]fenil)-propiónico

25

30

35



EM [EN] m/z 529 (M+1).

Ejemplo 745

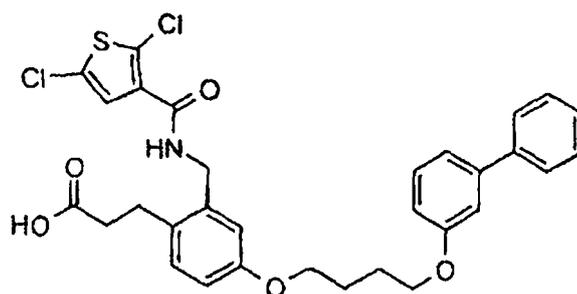
40

Ácido 3-(4-[4-(bifenil-3-iloxi)butoxi]-2-[[2,5-diclorotiofeno-3-carbonil)-amino]metil]fenil)-propiónico

45

50

55



EM [EN] m/z 599 (M+1).

60

65

ES 2 275 887 T3

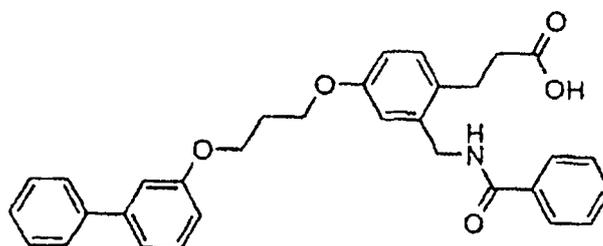
Ejemplo 746

Ácido 3-[2-(benzoilaminometil)-4-[3-(bifenil-3-iloxi)propoxi]fenil]-propiónico

5

10

15



EM [EN] m/z 510 (M+1).

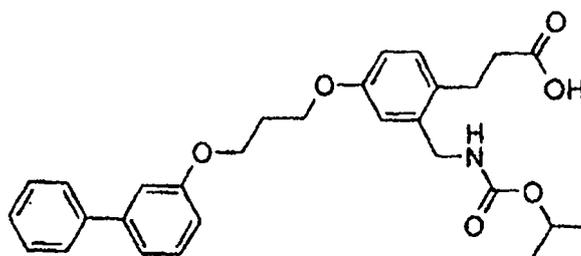
Ejemplo 747

Ácido 3-[4-[3-(bifenil-3-iloxi)propoxi]-2-(isopropoxycarbonilaminometil)-fenil]-propiónico

20

25

30



35

EM [EN] m/z 492 (M+1).

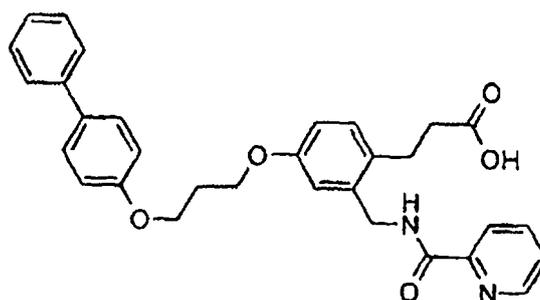
Ejemplo 748

Ácido 3-(4-[3-(bifenil-4-iloxi)propoxi]-2-[(piridin-2-carbonil)amino]metil)-fenil)-propiónico

40

45

50



55

EM [EN] m/z 511 (M+1).

60

65

ES 2 275 887 T3

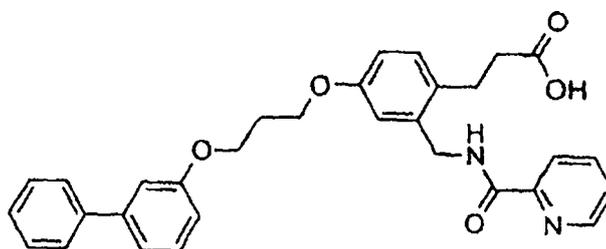
Ejemplo 749

Ácido 3-(4-[3-(bifenil-3-iloxi)propoxi]-2-[[piridin-2-carbonil]amino]metil}-fenil)-propiónico

5

10

15



EM [EN] m/z 511 (M+1).

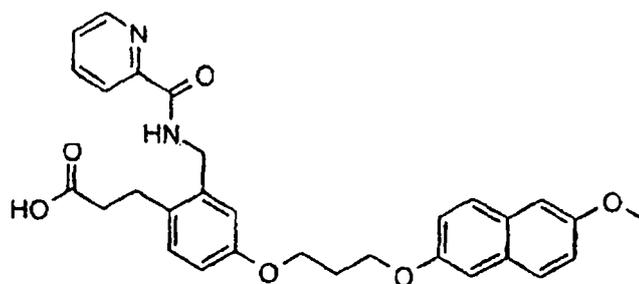
Ejemplo 750

Ácido 3-(4-[3-(6-metoxinaftalen-2-iloxi)propoxi]-2-[[piridin-2-carbonil]amino]metil}fenil)-propiónico

25

30

35



EM [EN] m/z 515 (M+1).

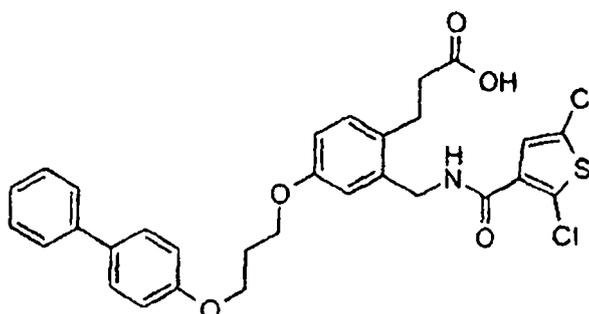
Ejemplo 751

Ácido 3-(4-[3-(bifenil-4-iloxi)propoxi]-2-[[2,5-diclorotieno-3-carbonil]amino]metil}fenil)-propiónico

45

50

55



EM [EN] m/z 585 (M+1).

60

65

ES 2 275 887 T3

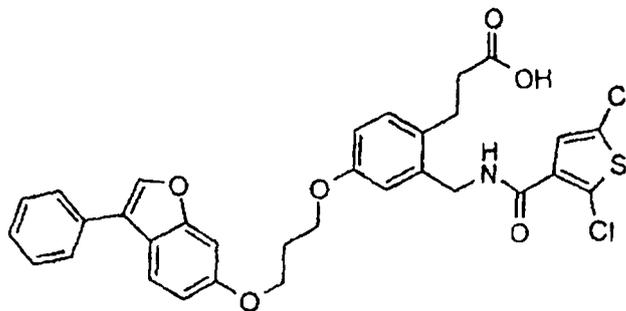
Ejemplo 752

Ácido 3-{2-[(2,5-diclorotiofeno-3-carbonil)amino]metil}-4-[3-(3-fenil-benzofuran-6-iloxi)propoxi]fenil}-propiónico

5

10

15



20

EM [EN] m/z 625 (M+1).

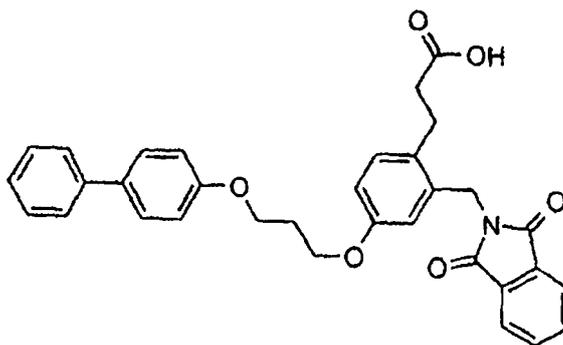
Ejemplo 753

Ácido 3-[4-[3-(bifenil-4-iloxi)propoxi]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilmetil)fenil]-propiónico

25

30

35



40

EM [EN] m/z 536 (M+1).

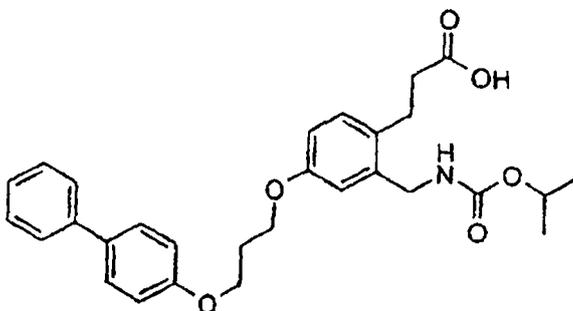
Ejemplo 754

Ácido 3-[4-[3-(bifenil-4-iloxi)propoxi]-2-(isopropoxicarbonilaminometil)-fenil] propiónico

45

50

55



60

EM [EN] m/z 492 (M+1).

65

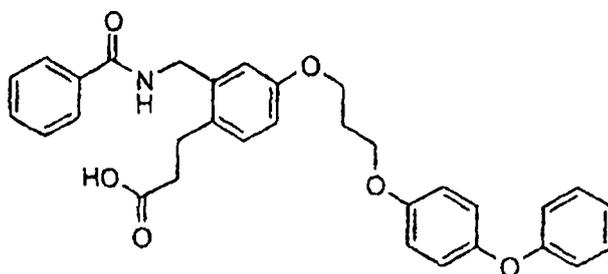
Ejemplo 755

Ácido 3-{2-(benzoilaminometil)-4-[3-(4-fenoxifenoxi)propoxi]fenil}-propiónico

5

10

15



EM [EN] m/z 526 (M+1).

20

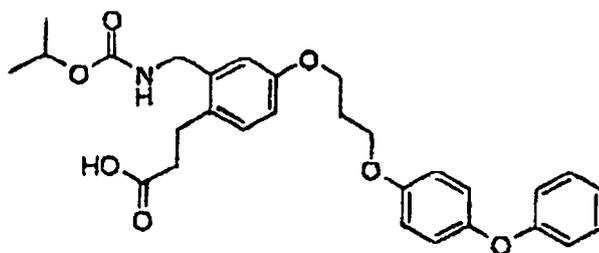
Ejemplo 756

Ácido 3-{2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-[3-(4-fenoxifenoxi)propoxi]-fenil}-propiónico

25

30

35



EM [EN] m/z 508 (M+1).

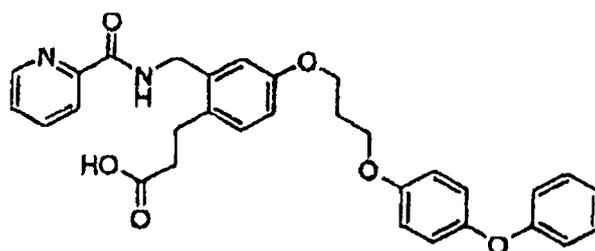
40

Ejemplo 757

Ácido 3-(4-[3-(4-fenoxifenoxi)propoxi]-2-[(piridin-2-carbonil)amino]-metil]fenil)-propiónico

45

50



55

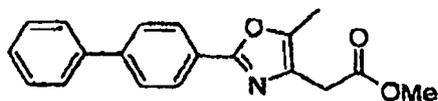
EM [EN] m/z 527 (M+1).

Ejemplo de Referencia 758

60

Éster metílico del ácido (2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-acético

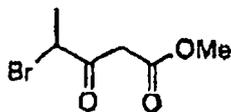
65



ES 2 275 887 T3

Etapa 1

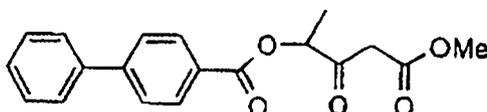
Éster metílico del ácido 4-bromo-3-oxo-pentanoico



A una solución de propionilacetato de metilo (23,5 g, 0,177 mol) en cloroformo (155 ml) se le añadió gota a gota una solución de bromo (28,3 g, 0,177 mol) en cloroformo (30 ml) durante 2 h a 0-5°C. La mezcla se agitó durante 30 min y el baño de refrigeración se retiró. La mezcla se agitó durante 18 h y se añadió agua enfriada con hielo (200 ml). La fase orgánica se recogió y se lavó con agua fría (2 x 200 ml), tiosulfato sódico acuoso al 10% (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml). La solución filtrada se secó (Na₂SO₄) y se concentró, dando 36,5 g del compuesto del título en forma de un líquido transparente.

Etapa 2

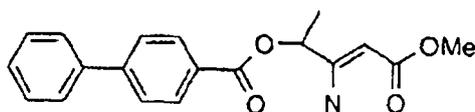
3-Metoxicarbonil-1-metil-2-oxo-propil éster del ácido bifeníl-4-carboxílico



Una mezcla de ácido bifeníl-4-carboxílico (800 g, 4,03 mol) en acetona (4,6 l) se trató gota a gota con trietilamina (0,6 l, 4,3 mol, 1,07 equiv.) durante 13 min mientras la temperatura se mantenía a 15-30°C. Se añadió gota a gota éster metílico del ácido 4-bromo-3-oxo-pentanoico (880 g, 4,21 mol, 1,04 equiv.) durante 21 min a 15-30°C. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota agua (9,6 l) durante 85 minutos a 15-30°C. La mezcla se agitó durante 2 h. El producto precipitado se recogió por filtración y se lavó dos veces con agua (1 l). El producto se secó al vacío a 50°C, produciendo 1291 g (rendimiento del 98%, pureza por HPLC de 96%) del compuesto del título.

Etapa 3

2-Amino-3-metoxicarbonil-1-metil-alil éster del ácido bifeníl-4-carboxílico



Una mezcla de 3-metoxicarbonil-1-metil-2-oxo-propil éster del ácido bifeníl-4-carboxílico (1275 g, 3,9 mol, 1 equiv.) y acetato amónico (640 g, 8,3 mol) en etanol (10 l) se calentó con agitación a 70-75°C hasta que el compuesto de cetoéster se había consumido por completo (1-2 h). Después, la mezcla se mantuvo a 0-5°C durante 1,5 h. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con hexanos (2,5 l). El producto se secó durante una noche al vacío a 50°C, obteniendo 1244 g (rendimiento del 90%, pureza por HPLC del 98%) del compuesto del título.

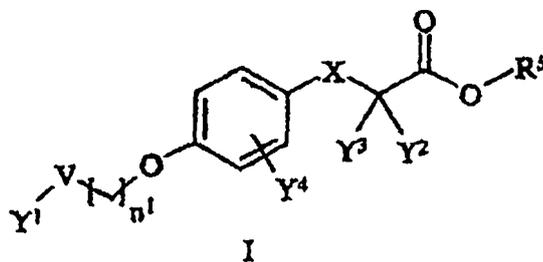
Etapa 4

Éster metílico del ácido (2-bifeníl-4-il-5-metil-oxazol-4-il)-acético

Una mezcla de 2-amino-3-metoxicarbonil-1-metilalil éster del ácido bifeníl-4-carboxílico (566 g, 1,74 mol, 1 equiv.) y acetato amónico (283 g, 3,67 mol) en ácido acético glacial (11,3 l) se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió y se concentró. El residuo se co-evaporó con tolueno (2 x 2,5 l) y EtOAc (2,5 l). La mezcla se diluyó con EtOAc (6,6 l) y se transfirió con EtOAc (2,2 l) a un matraz de separación con salida en el fondo. La mezcla se lavó dos veces con agua (2,2 l), NaHCO₃ acuoso saturado (1,1 l) y salmuera (2 x 2,2 l). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄, 550 g), se filtró con la ayuda de EtOAc (1,1 l) y se concentró. El residuo se disolvió en isopropanol (2 l) a 50°C y se dejó enfriar durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se mantuvo de 0°C a 5°C durante 1 h. El sólido precipitado se dividió y se recogió por filtración. El sólido se lavó con isopropanol frío (4 x 0,55 l) y se secó durante una noche en una estufa de vacío a 50°C, produciendo 428 g del compuesto del título (72% de la Etapa 2).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



y sales, solvatos, hidratos o esteroisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

n^1 es 2, 3, 4 ó 5;

V es un enlace u O;

X es CH_2 ;

p es 0 ó 1;

m es 1-4;

Y^1 es:



en el que,



es: arilo o heteroarilo,

en el que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por:

hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, halo, haloalquilo y haloalquiloxi;

Y^{1a} es: hidrógeno,

alquil ($\text{C}_0\text{-C}_3$)-arilo,

$\text{C}(\text{O})$ -arilo,

heteroarilo,

cicloalquilo,

heterocicloalquilo,

ariloxi,

$\text{NR}^5(\text{CH}_2)_m\text{OR}^5$,

aril-Z-arilo,
 aril-Z-heteroarilo,
 5 aril-Z-cicloalquilo,
 aril-Z-heterocicloalquilo,
 heteroaril-Z-arilo,
 10 heteroaril-Z-heterocicloalquilo o
 heterocicloalquil-Z-arilo,

15 en el que arilo, cicloalquilo, ariloxi, heteroarilo, y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o
 más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por:

halo,
 hidroxilo,
 20 nitro,
 ciano,
 alquilo C₁-C₆,
 25 alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con N(R⁵)₂,
 haloalquilo,
 30 N(R⁵)₂,
 N[C(O)R⁵]₂,
 N[S(O)₂R⁵]₂,
 35 NR⁵S(O)₂R⁵,
 NR⁵C(O)R⁵,
 40 NR⁵C(O)OR⁵,
 C(O)N(R⁵)₂,
 C(O)OR⁵ y
 45 C(O)R⁵;

Z es: un enlace,
 50 -oxígeno-
 -C(O)NR⁵-
 -NR⁵C(O)-,
 55 -NR⁵C(O)O-,
 -C(O)-,
 -NR⁵-,
 60 -[O]_p(CH₂)_m-,
 -(CH₂)_m[O]_p-,
 65 -NR⁵(CH₂)_m- o
 -(CH₂)_mNR⁵-;

ES 2 275 887 T3

Y² e Y³ son cada uno independientemente:

hidrógeno,

5 alquilo C₁-C₆ o

alcoxi C₁-C₆;

Y⁴ es: alquil (C₁-C₃)-NR⁵C(O)-alquil (C₀-C₅)-Y⁷,

10 alquil (C₁-C₃)-NR⁵C(O)-alquenal (C₂-C₅)-Y⁷,

alquil (C₁-C₃)-NR⁵C(O)-alquínil (C₂-C₅)-Y⁷;

15 alquil (C₁-C₃)-NR⁵C(O)O-alquil (C₀-C₅)-Y⁷,

alquil (C₁-C₃)-NR⁵C(O)NR⁵-alquil (C₀-C₅)-Y⁷,

alquil (C₁-C₃)-NR⁵C(S)NR⁵-alquil (C₀-C₅)-Y⁷,

20 alquil (C₀-C₃)-C(O)NR⁵-alquil (C₀-C₅)-Y⁷,

alquil (C₁-C₃)-OC(O)NY¹⁰Y¹¹,

25 alquil (C₁-C₃)-NY¹⁰Y¹¹,

alquil (C₁-C₃)-O-alquil (C₀-C₅)-Y⁷,

alquil (C₁-C₃)-S-(C₀-C₅)alquil-Y⁷ o

30 CN;

Y⁷ es: hidrógeno,

arilo,

35 heteroarilo,

alquilo C₁-C₁₂,

40 alcoxi C₁-C₆,

cicloalquilo,

heterocicloalquilo,

45 ariloxi,

C(O)-heteroarilo o

SR⁶,

50 en el que alquilo, arilo, ariloxi, alcoxi, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre R⁷:

Y¹⁰ e Y¹¹ son cada uno independientemente

55 hidrógeno,

arilo,

60 heteroarilo,

alquilo C₁-C₁₀,

cicloalquilo,

65 SO₂(R⁶); o

Y¹⁰ e Y¹¹ juntos son un anillo heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros o un anillo heterocicloalquilo condensado con arilo, y conteniendo opcionalmente el anillo heterocicloalquilo uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

ES 2 275 887 T3

y en el que, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷;

R⁵ es: hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

5

R⁶ es: hidrógeno,
alquilo C₁-C₁₀,
cicloalquilo,
arilo, o
heteroarilo,

10

15

en el que alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷;

R⁷ es: halo,

20

nitro,
oxo,

25

ciano,
hidroxilo,
bencilo,

30

fenilo,
fenoxi,
heteroarilo,

35

C(O)R⁶,
alquilo C₁-C₁₀,

40

alcoxi C₁-C₆,
haloalquilo C₁-C₆,
haloalquiloxi C₁-C₆,

45

O(CH₂)_m-fenilo,
(CH₂)_mOC(O)-arilo,

50

C(O)OR⁵,
S(O)₂R⁵,
S(O)₂N(R⁵)₂,

55

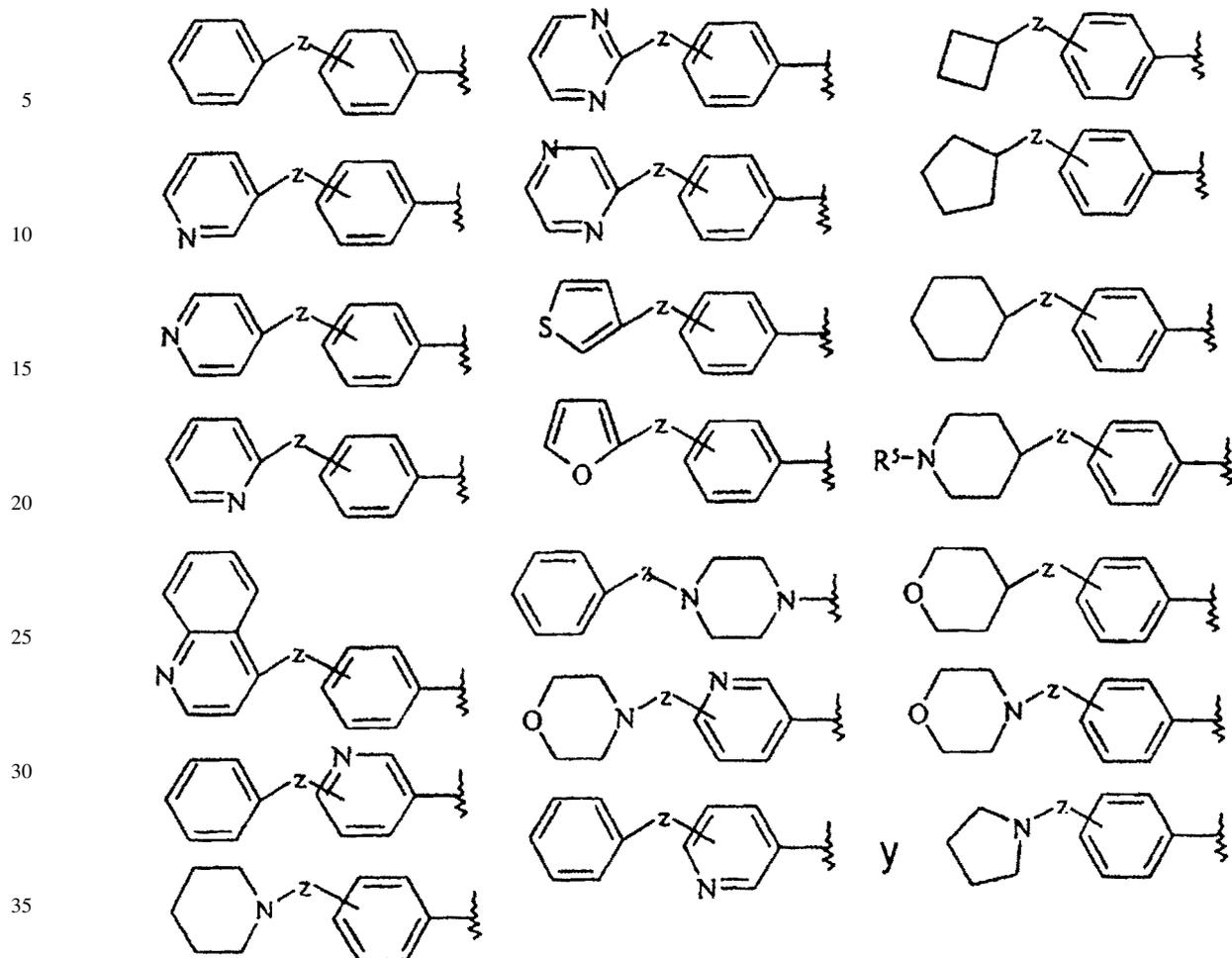
SR⁵ o
N(R⁵)₂,

en el que fenilo y fenoxi están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo o trifluorometilo.

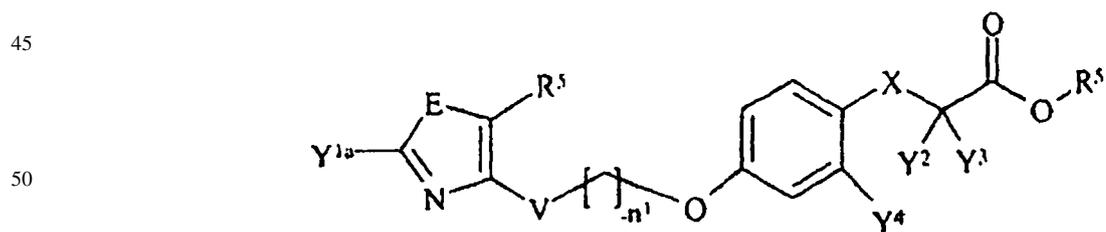
60

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y^{1a} se selecciona entre el grupo constituido por: arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariloxi,

65



40 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se representa mediante la siguiente fórmula estructural,

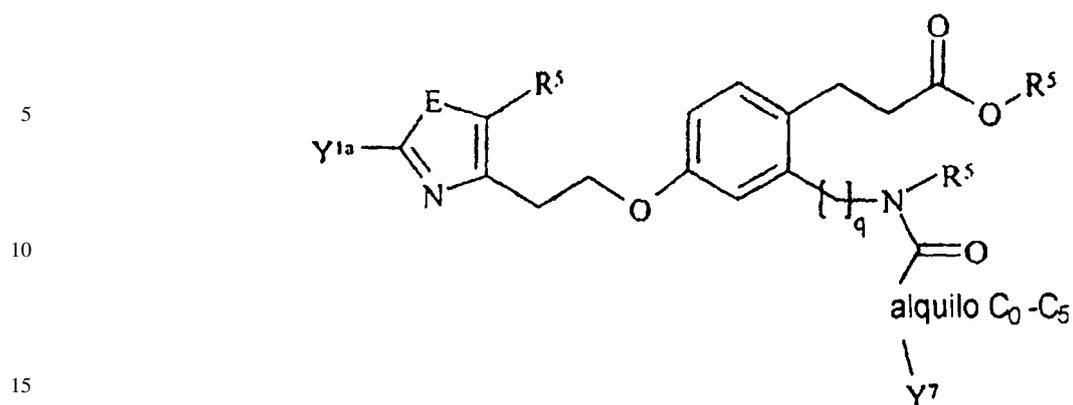


55 en el que E es O o S.

60 4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que el compuesto se representa mediante la siguiente fórmula estructural,

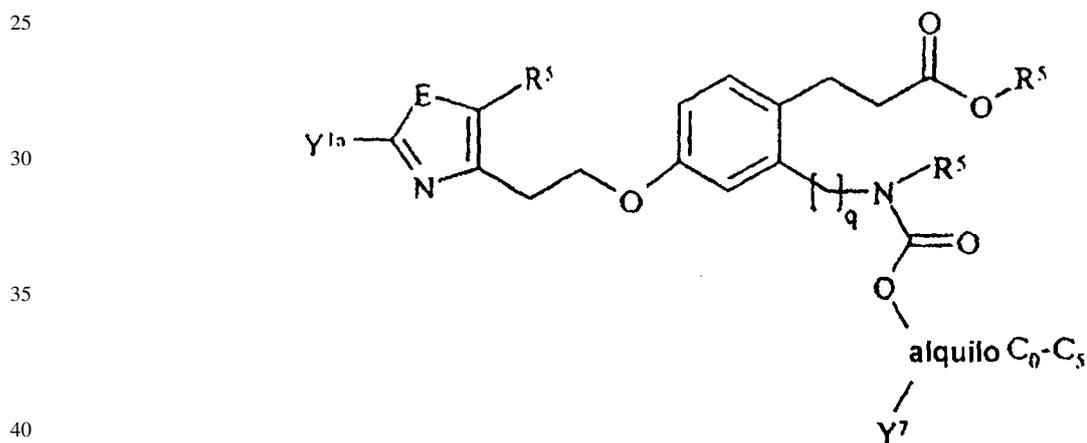
65

65



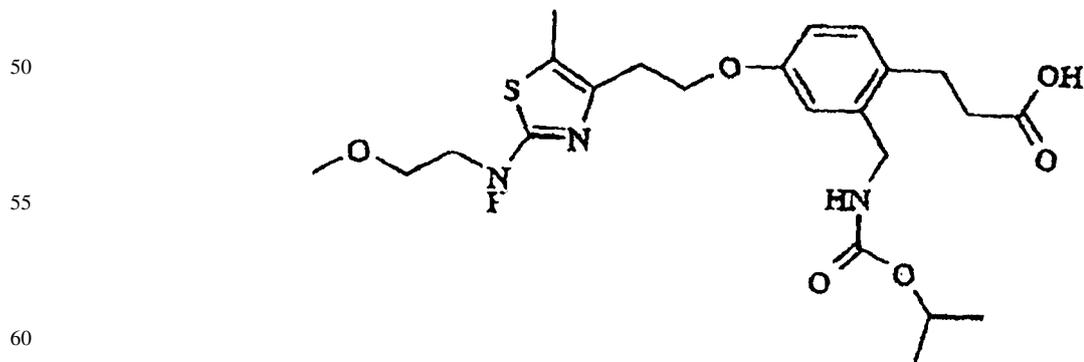
20 en el que q es 1 ó 2; y cada R⁵ es independientemente hidrógeno o metilo.

25 5. El compuesto de la reivindicación 3, en el que el compuesto se representa mediante la siguiente fórmula estructural,



45 en el que q es 1 ó 2; y cada R⁵ es independientemente hidrógeno o metilo.

6. El compuesto de la reivindicación 5 representado mediante la siguiente fórmula estructural,



65 o una sal, solvato, hidrato o esteroisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

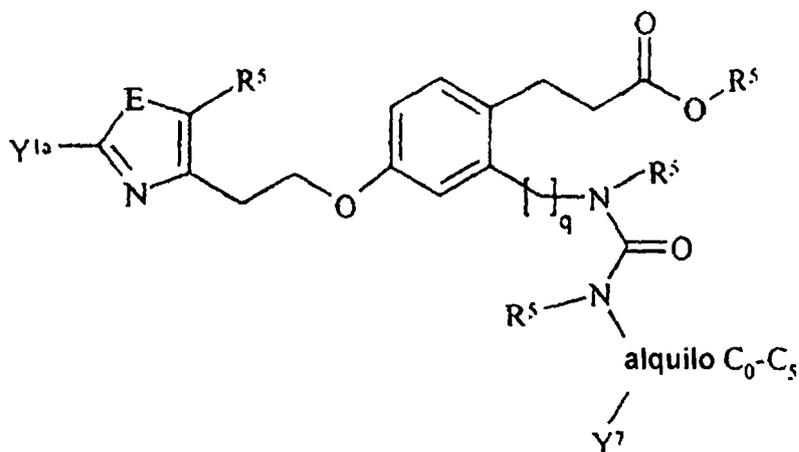
7. El compuesto de la reivindicación 3, en el que el compuesto se representa mediante la siguiente fórmula estructural,

5

10

15

20



25 en el que q es 1 ó 2; y cada R⁵ es independientemente hidrógeno o metilo.

25

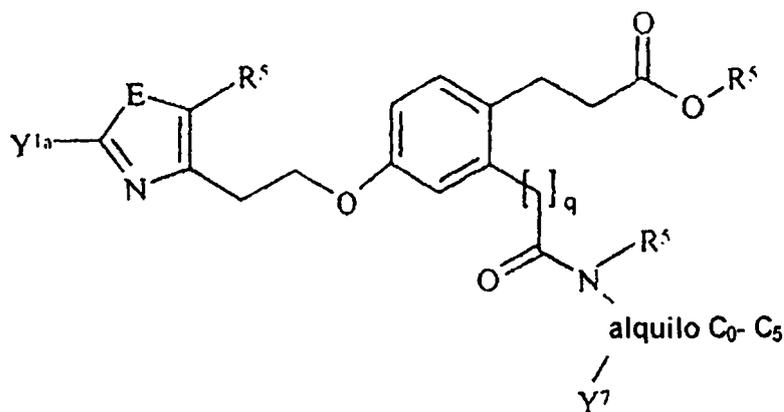
8. El compuesto de la reivindicación 3, en el que el compuesto se representa mediante la siguiente fórmula estructural,

30

35

40

45



50 en el que q es 0 ó 1; y cada R⁵ es independientemente hidrógeno o metilo.

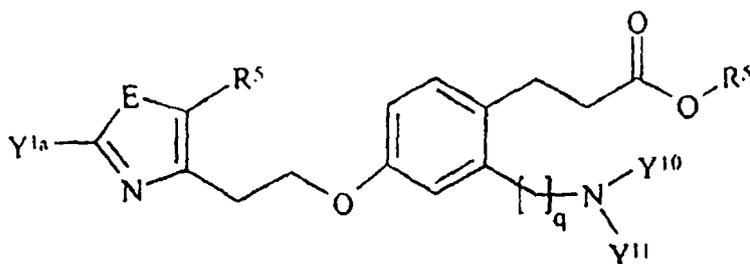
50

9. El compuesto de la reivindicación 3, en el que el compuesto se representa mediante la siguiente fórmula estructural,

55

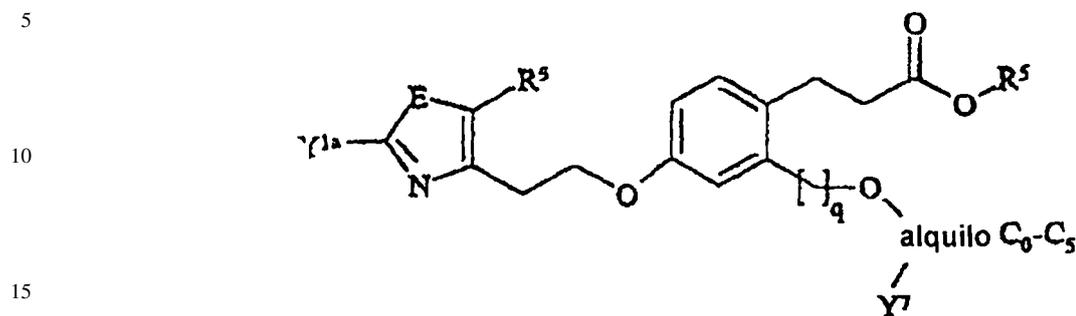
60

65



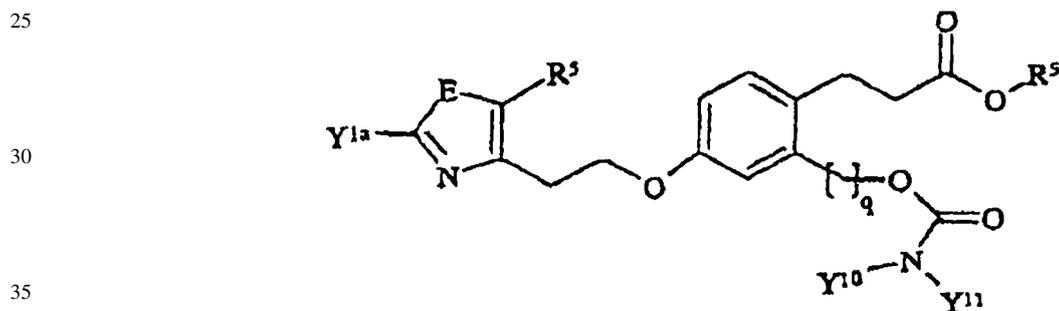
en el que q es 1 ó 2; y cada R⁵ es independientemente hidrógeno o metilo.

10. El compuesto de la reivindicación 3, en el que el compuesto se representa mediante la siguiente fórmula estructural,



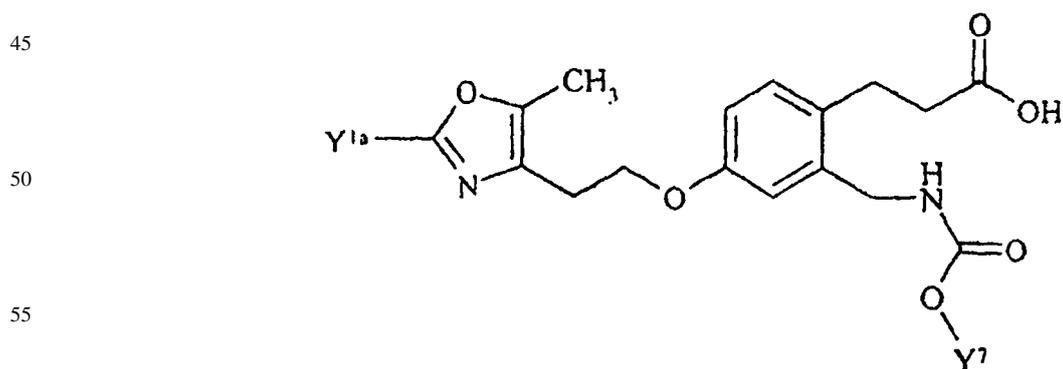
en el que q es 1 ó 2; y cada R⁵ es independientemente hidrógeno o metilo.

11. El compuesto de la reivindicación 3, en el que el compuesto se representa mediante la siguiente fórmula estructural,

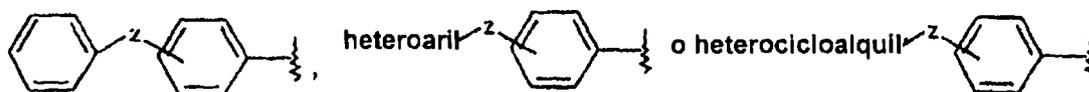


en el que q es 1 ó 2; y cada R⁵ es independientemente hidrógeno o metilo.

12. El compuesto de la reivindicación 3 representado mediante la siguiente fórmula estructural,

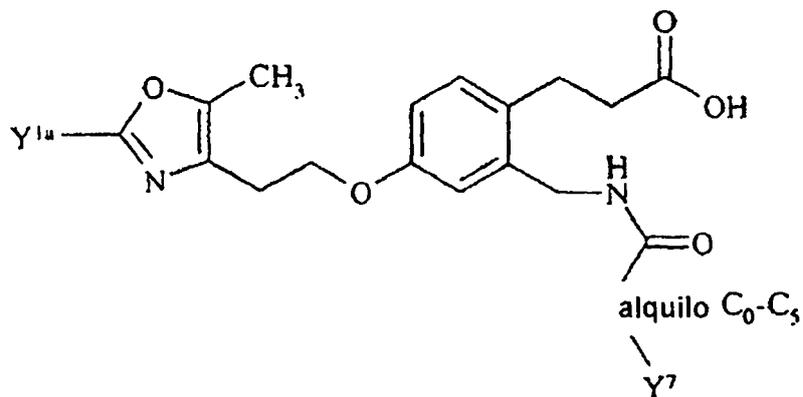


en el que Y^{1a} es fenilo, naftilo, opcionalmente sustituido



y Z es un enlace, oxígeno, -NH-, -N(CH₃)-, -NHC(O)- o -C(O)NH-.

13. El compuesto de la reivindicación 3 representado mediante la siguiente fórmula estructural,

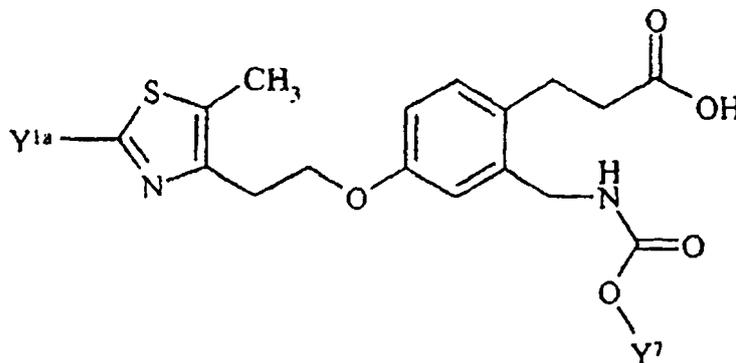


en el que Y^{1a} es fenilo, naftilo opcionalmente sustituido o



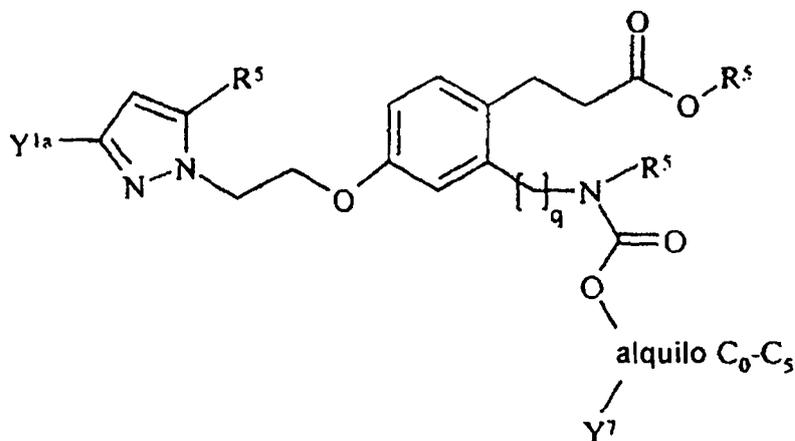
y Z es un enlace, oxígeno, -NH-, -N(CH₃)-, -NHC(O)- o -C(O)NH-.

14. El compuesto de la reivindicación 3 representada mediante la siguiente fórmula estructural,



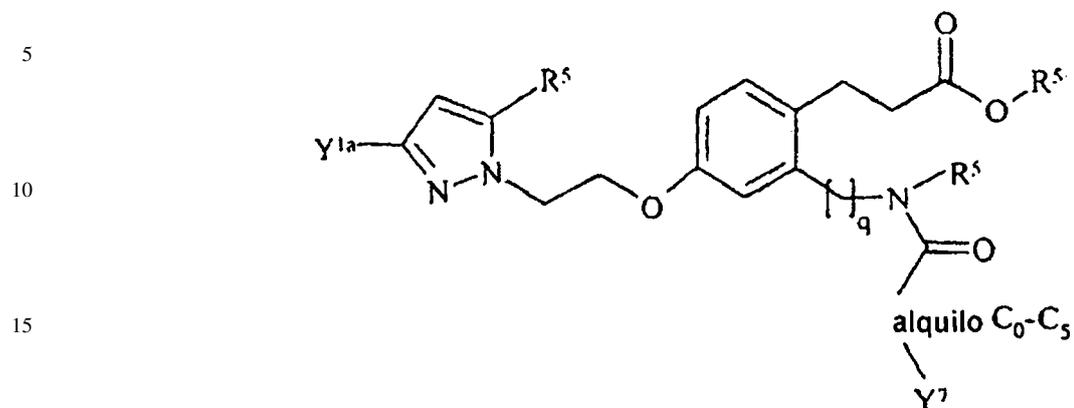
en el que Y^{1a} es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, heteroaril-Z-heterocicloalquilo o heteroaril-Z-arilo opcionalmente sustituido.

15. El compuesto de la reivindicación 1 representado mediante la siguiente fórmula estructural,



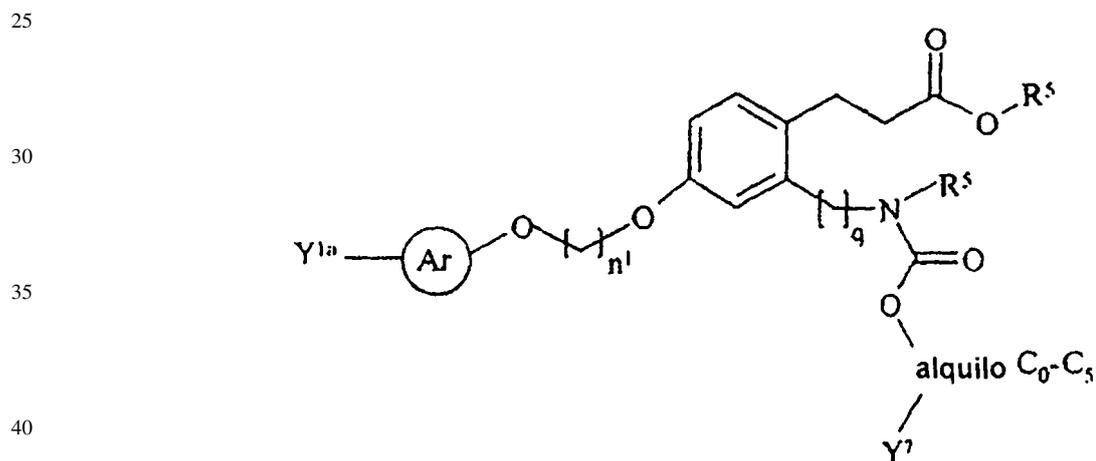
en el que q es 1 ó 2; y cada R⁵ es independientemente hidrógeno o metilo.

16. El compuesto de la reivindicación 1 representado mediante la siguiente fórmula estructural,



20 en el que q es 1 ó 2; y cada R⁵ es independientemente hidrógeno o metilo.

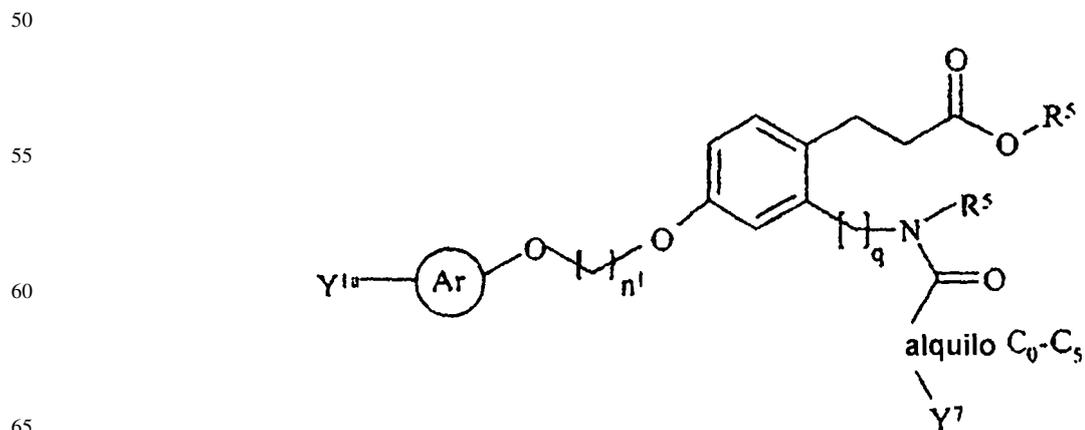
17. El compuesto de la reivindicación 1 representado mediante la siguiente fórmula estructural,



45 en el que,

Y^{1a} es hidrógeno, arilo, heteroarilo, o ariloxi; q es 1 ó 2; y n¹ es 2, 3 ó 4.

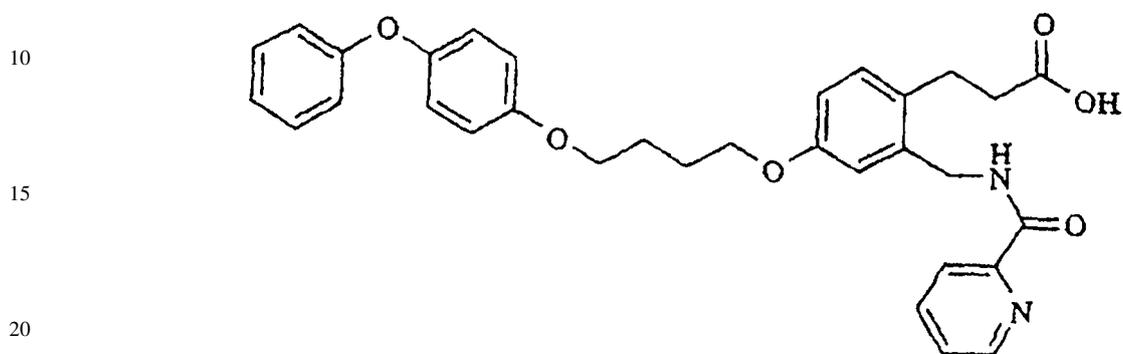
18. El compuesto de la reivindicación 1 representado mediante la siguiente fórmula estructural,



en el que,

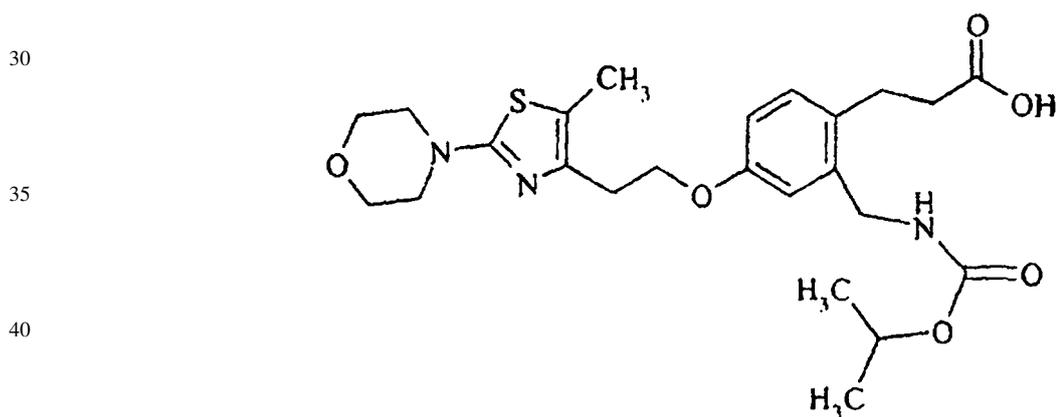
Y^{1a} es hidrógeno, arilo, heteroarilo o ariloxi; q es 1 ó 2; y n^1 es 2, 3 ó 4.

19. El compuesto de la reivindicación 1 representado mediante la siguiente fórmula estructural,

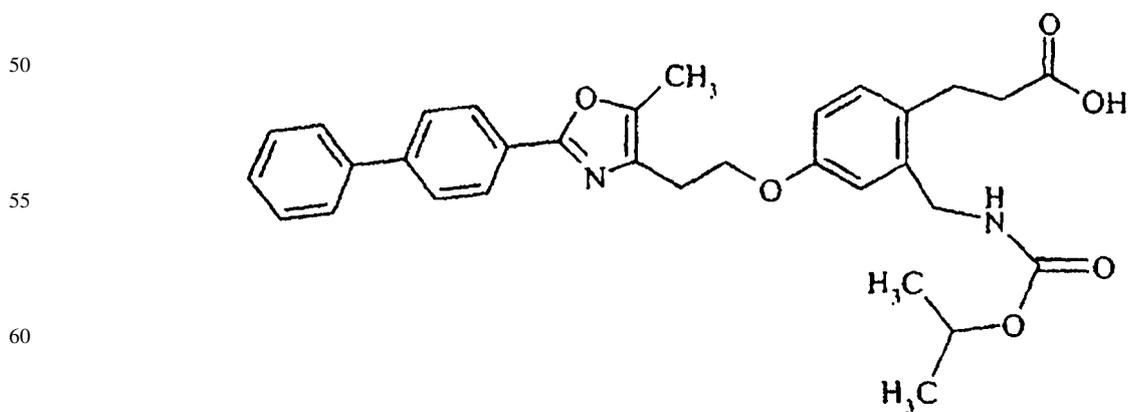


o una sal, solvato, hidrato o esteroisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

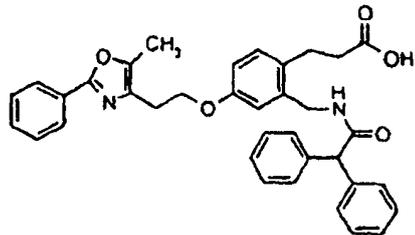
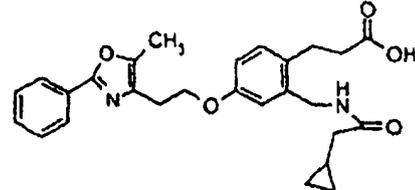
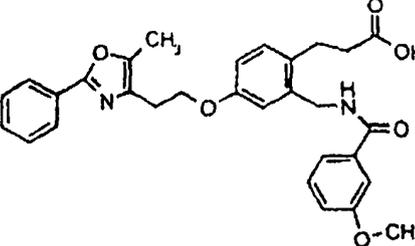
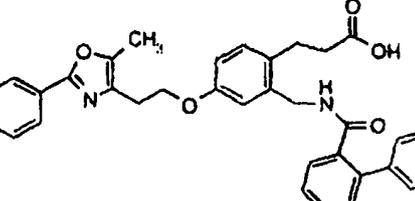
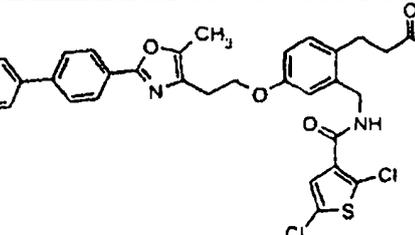
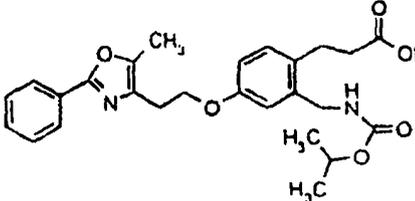
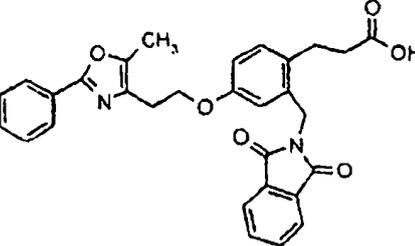
20. El compuesto de la reivindicación 1 representado mediante una siguiente fórmula estructural,

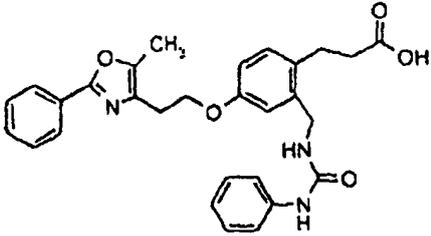
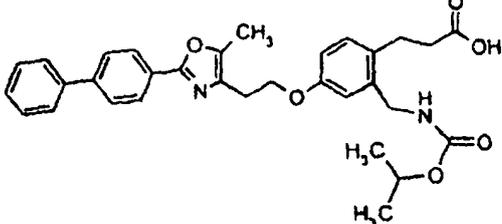
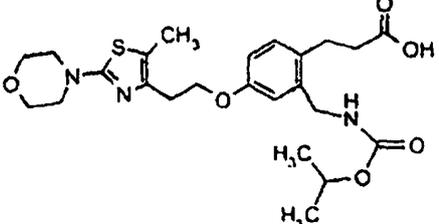
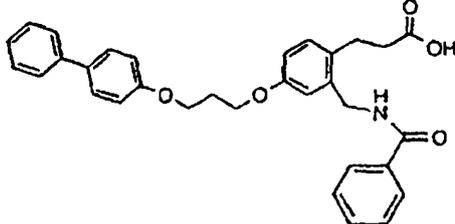
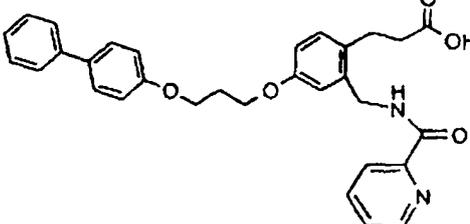


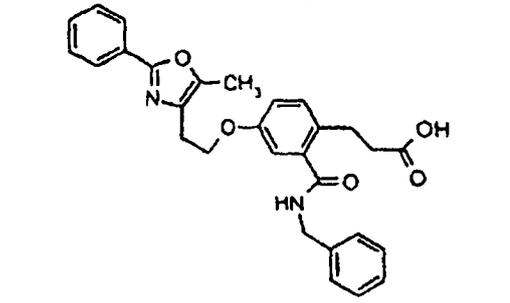
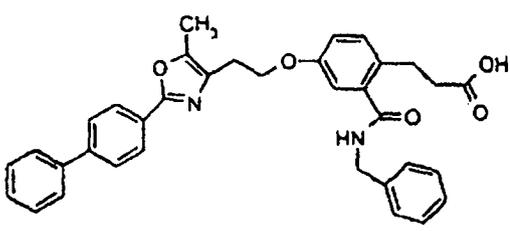
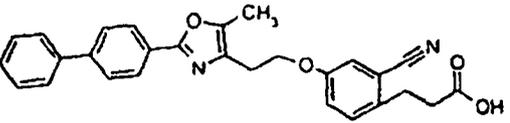
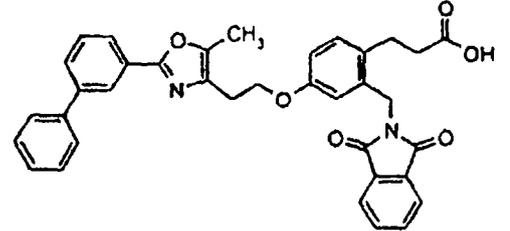
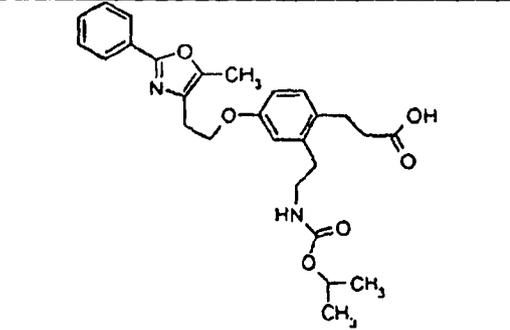
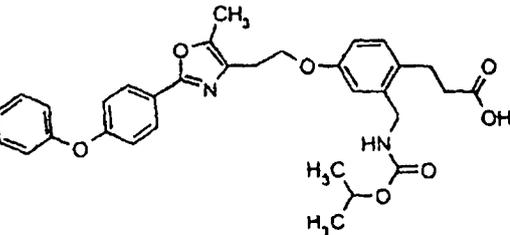
21. El compuesto de la reivindicación 1 representado mediante una siguiente fórmula estructural,

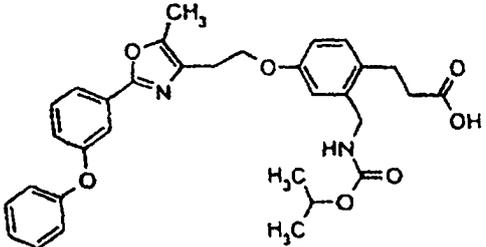
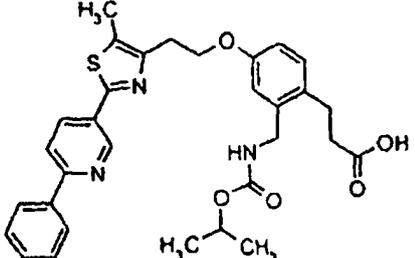
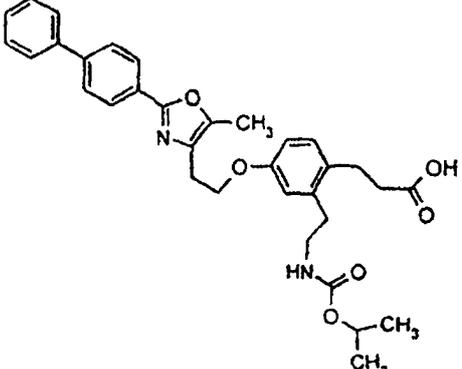
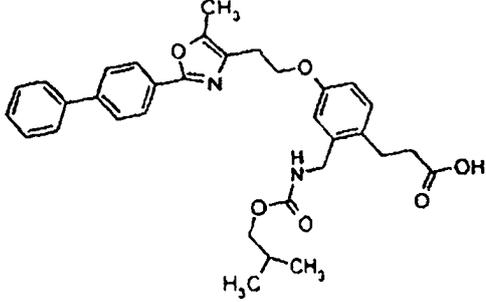
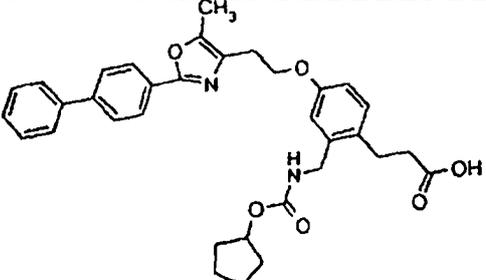


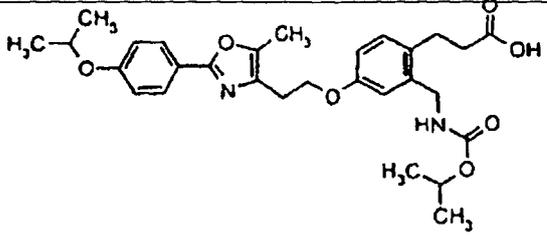
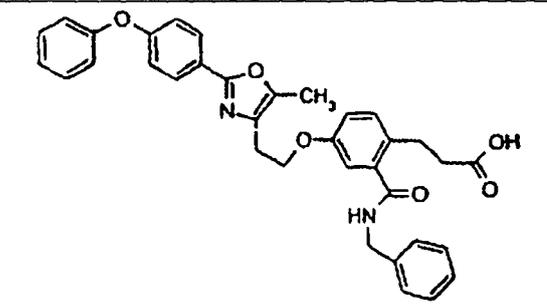
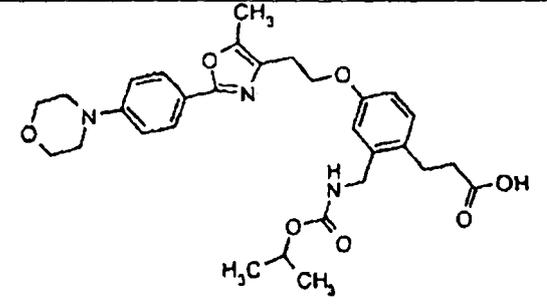
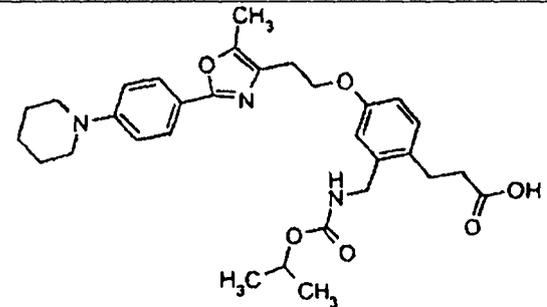
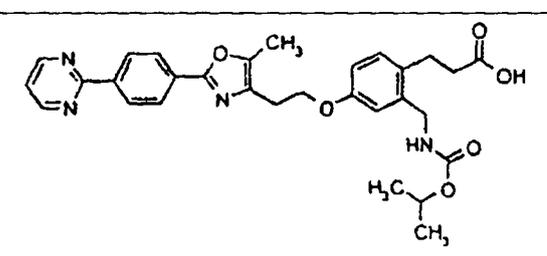
22. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo constituido por:

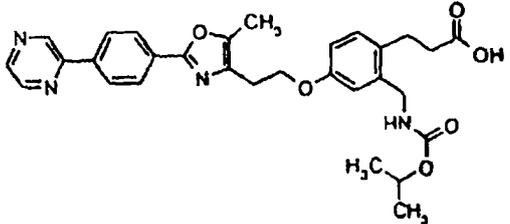
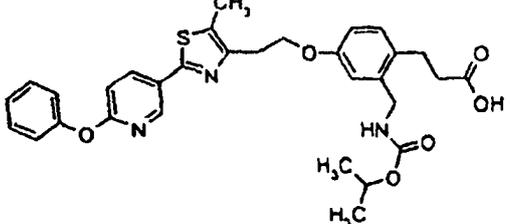
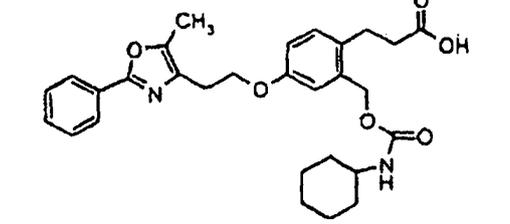
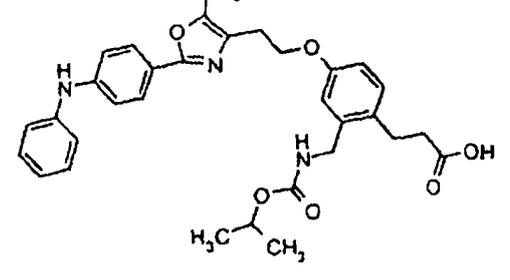
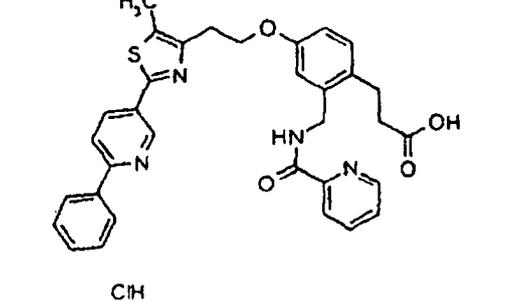
Nº	Compuesto	Nombre
1		Ácido 3-{2-(difenilacetilaminometil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico
2		Ácido 3-{2-[(2-ciclopropilacetilamino)metil]-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico
3		Ácido 3-{2-[(3-metoxibenzoilamino)metil]-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico
4		Ácido 3-{2-[[bifenil-2-carbonil)amino]metil]-4-[2-{5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico
5		Ácido 3-(4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-[[2,5-diclorotiofen-3-carbonil)amino]metil]fenil}propiónico
6		Ácido 3-{2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico
7		Ácido 3-{2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisindol-2-ilmetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico

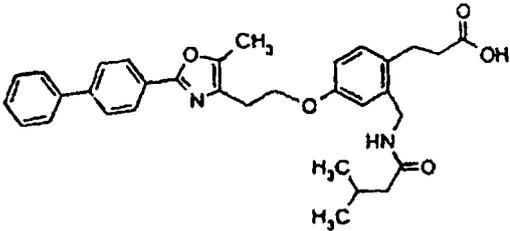
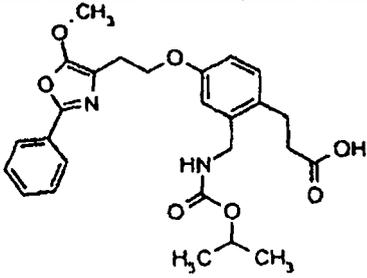
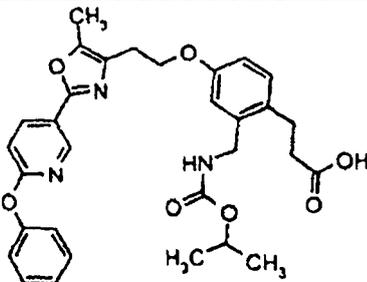
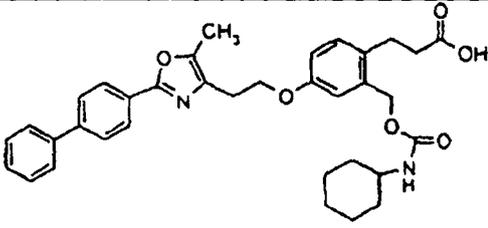
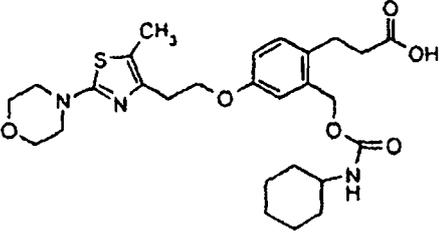
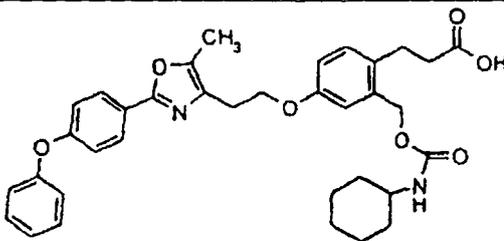
Nº	Compuesto	Nombre
8		Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]-2-[(3-fenilureido)metil]fenil}propiónico
9		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil]propiónico
10		Ácido 3-{2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico
11		Ácido 3-{2-(benzoilaminometil)-4-[3-(bifenil-4-iloxi)propoxi]fenil}propiónico
12		Ácido 3-{4-[3-(bifenil-4-iloxi)propoxi]-2-[(piridin-2-carbonil)amino]metil}fenil}propiónico

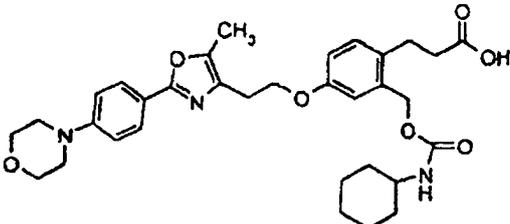
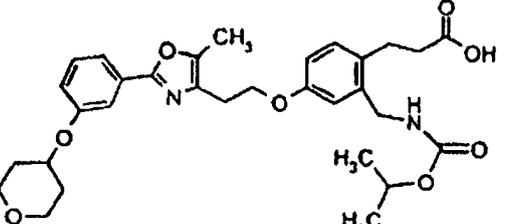
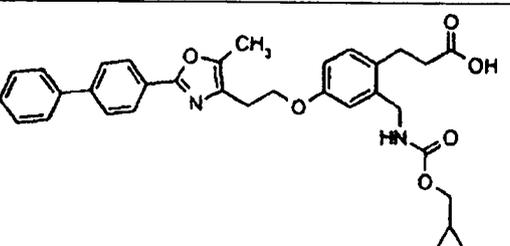
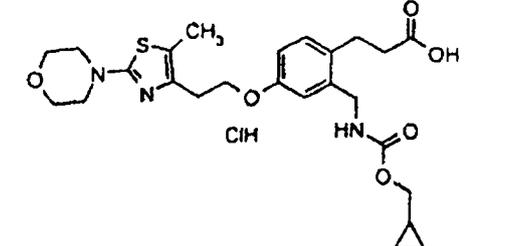
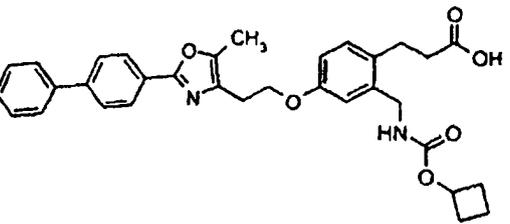
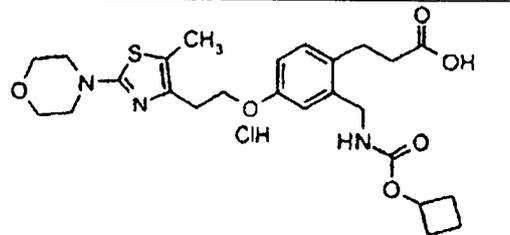
Nº	Compuesto	Nombre
13		Ácido 3-{2-bencilcarbamoil-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico
14		Ácido 3-{2-bencilcarbamoil-4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico
15		Ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-cianofenil}propiónico
16		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilmetil)fenil]propiónico
17		Ácido 3-{2-(2-isopropoxycarbonilaminoetil)-4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico
18		Ácido 3-(2-(isopropoxycarbonilaminometil)-4-[2-[5-metil-2-(4-fenoxi)fenil]oxazol-4-il]etoxi]fenil}propiónico

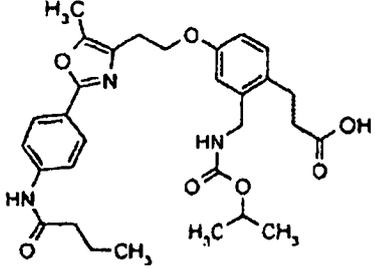
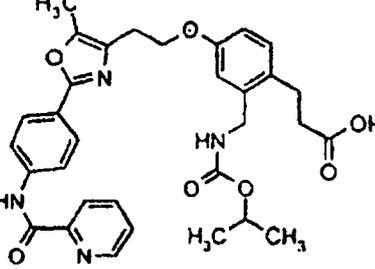
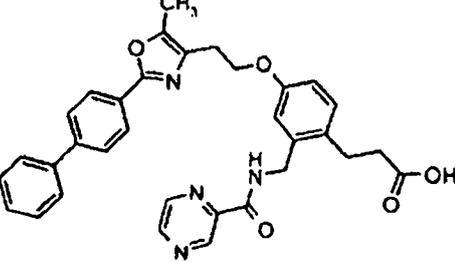
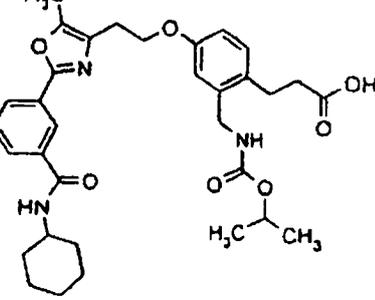
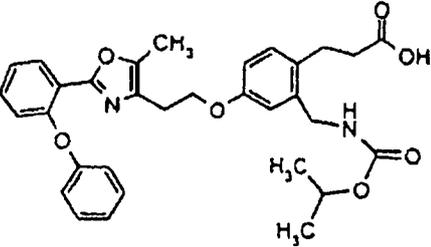
Nº	Compuesto	Nombre
5 10		Acido 3-(2-(isopropoxycarbonylaminoetil)-4-{2-[5-metil-2-(3-fenoxifenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil)propiónico
15 20		Acido 3-(2-(isopropoxycarbonylaminoetil)-4-{2-[5-metil-2-(6-fenilpiridin-3-il)tiazol-4-il]etoxi}fenil)propiónico
25 30 35		Acido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(2-isopropoxycarbonylaminoetil)fenil]propiónico
40 45 50		Acido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(isobutoxycarbonylaminoetil)fenil]propiónico
55 60		Acido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(ciclopentiloxycarbonylaminoetil)fenil]propiónico

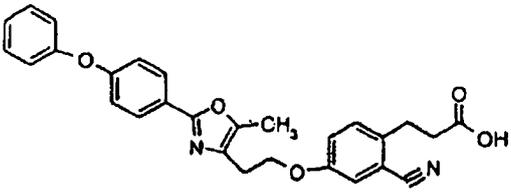
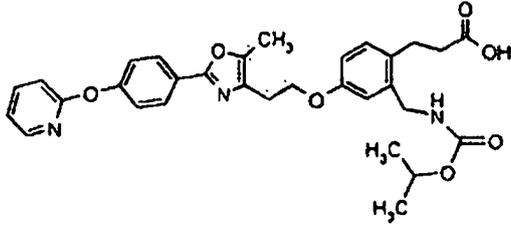
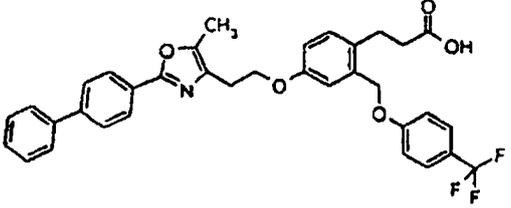
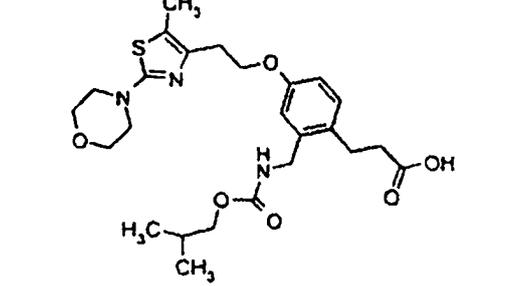
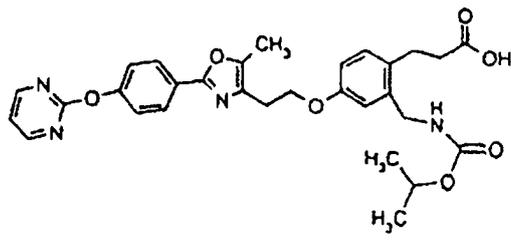
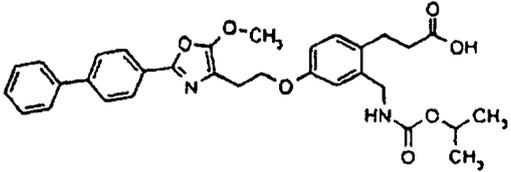
Nº	Compuesto	Nombre
24		Ácido 3-(2-(isopropoxycarbonylaminoetil)-4-{2-[2-(4-isopropoxifenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenil)propiónico
25		Ácido 3-(2-bencilcarbamoil-4-{2-[5-metil-2-(4-fenoxifenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil)propiónico
26		Ácido 3-(2-(isopropoxycarbonylaminoetil)-4-{2-[5-metil-2-(4-morfolin-4-ilfenil)oxazol-4-il]etoxijfenil)propiónico
27		Ácido 3-(2-(isopropoxycarbonylaminoetil)-4-{2-[5-metil-2-(4-pipendin-1-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil)propiónico
28		Ácido 3-(2-(isopropoxycarbonylaminoetil)-4-{2-[5-metil-2-(4-pirimidin-2-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil)propiónico

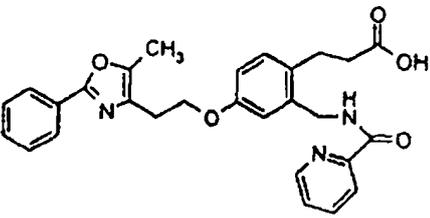
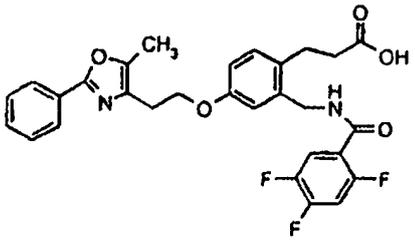
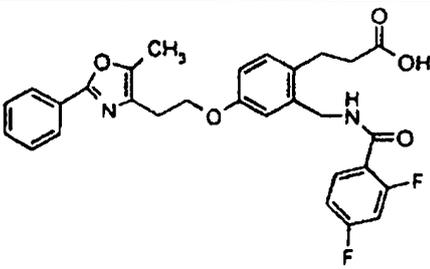
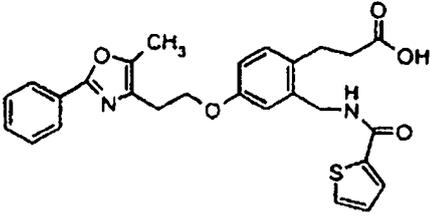
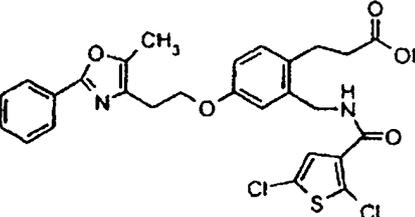
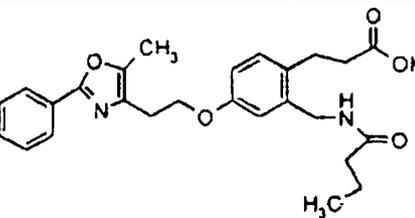
Nº	Compuesto	Nombre
29		Ácido 3-(2-(isopropoxycarbonylamino)etil)-4-{2-[5-metil-2-(4-pirazin-2-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil)propiónico
30		Ácido 3-(2-(isopropoxycarbonylamino)etil)-4-{2-[5-metil-2-(6-fenoxipiridin-3-il)tiazol-4-il]etoxi}fenil)propiónico
31		Ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoiloximetil)-4-{2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etoxi}fenil)propiónico
32		Ácido 3-(2-(isopropoxycarbonylamino)etil)-4-{2-[5-metil-2-(4-fenilaminofenil)oxazol-4-il]etoxi}fenil)propiónico
33	 <p style="text-align: center;">ClH</p>	Sal HCl del ácido 3-(4-{2-[5-metil-2-(6-fenilpiridin-3-il)tiazol-4-il]etoxi}-2-[[piridin-2-carbonil]amino]metil}fenil)propiónico

N°	Compuesto	Nombre
34		Ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-[(3-metilbutirilamino)metil]fenil}propiónico
35		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-[2-(5-metoxi-2-feniloxazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico
36		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-[2-[5-metil-2-(6-fenoxipiridin-3-il)oxazol-4-il]etoxi]fenil}propiónico
37		Ácido 3-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-ciclohexilcarbamoiloximetilfenil}propiónico
38		Ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico
39		Ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-[2-[5-metil-2-(4-fenoxifenil)oxazol-4-il]etoxi]fenil}propiónico

Nº	Compuesto	Nombre
40		Ácido 3-(2-ciclohexilcarbamoiloximetil-4-{2-[5-metil-2-(4-morfolin-4-ilfenil)oxazol-4-il]etoxijfenil}propiónico
41		Ácido 3-[2-(isopropoxycarbonylamino)etil]-4-{2-[5-metil-2-[3-(tetrahidropiran-4-iloxi)fenil]oxazol-4-il]etoxi}fenil}propiónico
42		Ácido 3-[4-{2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi}-2-(ciclopropilmetoxicarbonylaminometil)fenil]propiónico
43		Sal HCl del ácido 3-2-(ciclopropilmetoxicarbonylaminometil)-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico
44		Sal HCl del ácido 3-[4-{2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi}-2-(ciclobutoxicarbonylaminometil)fenil]propiónico
45		Sal HCl del ácido 3-{2-(ciclobutoxicarbonylaminometil)-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il)etoxi]fenil}propiónico

Nº	Compuesto	Nombre
46		Ácido 3-[4-{2-[2-(4-butirilaminofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil]propiónico
47		Ácido 3-{2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-[2-(5-metil-2-{4-[(piridin-2-carbonil)-amino]fenil}-oxazol-4-il)-etoxi]fenil}propiónico
48		Ácido 3-(4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-[(pirazin-2-carbonil)amino]metil)fenil)propiónico
49		Ácido 3-[4-{2-[2-(3-ciclohexilcarbamoilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}-2-(isopropoxicarbonilaminometil)fenil]propiónico
50		Ácido 3-(2-(isopropoxicarbonilaminometil)-4-[2-[5-metil-2-(2-fenoxifenil)oxazol-4-il]etoxi]fenil)propiónico

Nº	Compuesto	Nombre
51		Ácido 3-(2-ciano-4-{2-[5-metil-2-(4-fenoxi-fenil)-oxazol-4-il]-etoxi}-fenil)propiónico
52		Ácido 3-[2-(isopropoxycarbonilaminometil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(piridin-2-iloxi)fenil]oxazol-4-il)-etoxi}fenil]propiónico
53		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-(4-trifluorometilfenoximetil)fenil]propiónico
54		Ácido 3-[2-(isobutoxycarbonilaminometil)-4-[2-(5-metil-2-morfolin-4-iltiazol-4-il)etoxi]fenil]propiónico
55		Ácido 3-[2-(isopropoxycarbonilaminometil)-4-(2-{5-metil-2-[4-(pirimidin-2-iloxi)fenil]oxazol-4-il)-etoxi}fenil]propiónico
56		Ácido 3-[4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metoxioxazol-4-il)etoxi]-2-(isopropoxycarbonilaminometil)fenil]propiónico

Nº	Compuesto	Nombre
57		Ácido 3-(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[[piridin-2-carbonil]-amino]-metil)-fenil)-propiónico
58		Ácido 3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[(2,4,5-trifluorobenzoilamino)-metil]-fenil}-propiónico
59		Ácido 3-{2-[(2,4-difluorobenzoilamino)-metil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico
60		Ácido 3-(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[[tiofen-2-carbonil]-amino]-metil)-fenil)-propiónico
61		Ácido 3-(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[[tiofen-2-carbonil]-amino]-metil)-fenil)-propiónico
62		Ácido 3-{2-(butirilamino-metil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

Nº	Compuesto	Nombre
63		Ácido 3-{2-[(ciclobutanocarbonilamino)-metil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico
64		Ácido 3-{2-(benciloxicarbonilaminometil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico
65		Ácido 3-{2-(terc-butoxicarbonilaminometil)-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico
66		Ácido 3-(4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-2-[(2-fenoxi-acetilamino)-metil]-fenil)-propiónico
67		Ácido 3-{2-[(ciclopentanocarbonilamino)-metil]-4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico

23. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto de las reivindicaciones 1-22 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23 que comprende además un segundo agente terapéutico seleccionado entre el grupo constituido por sensibilizantes a insulina, sulfonilureas, biguanidas, tiazolidinedionas, inhibidores de α -glucosidasa, secretagogos de insulina, insulina, agentes antihiperlipidémicos, agentes elevadores de HDL en plasma, Inhibidores de HMG-CoA reductasa, estatinas, inhibidores de acril CoA:colesterol aciltransferasa, compuestos antiobesidad, agentes antihipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas y aspirina.

25. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección modulada por un receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR).

26. Uso de acuerdo con la reivindicación 25, en el que el receptor activado por el proliferador de peroxisomas es un receptor-alfa.

ES 2 275 887 T3

27. Uso de acuerdo con la reivindicación 25, en el que el receptor activado por el proliferador de peroxisomas es un receptor-gamma.

5 28. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o afección mediada por receptor activado por el proliferador de peroxisomas gamma.

10 29. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 en la preparación de un medicamento para rebajar glucosa en sangre.

15 30. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o afección seleccionada entre el grupo constituido por hiperglicemia, dislipidemia, diabetes de tipo II, diabetes de tipo I, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, fallo cardíaco, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensión, obesidad, anorexia bulímica, anorexia nerviosa, enfermedad cardiovascular y otras enfermedades donde la resistencia a insulina es un componente.

31. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir diabetes mellitus en un mamífero.

20 32. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o una sal, solvato, hidrato o esteroisómero farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedad cardiovascular en un mamífero.

25 33. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o una sal, solvato, hidrato o esteroisómero farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir síndrome X en un mamífero.

30 34. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o afección seleccionada entre el grupo constituido por hiperglicemia, dislipidemia, diabetes de tipo II, diabetes de tipo I, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, fallo cardíaco, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensión, obesidad, anorexia bulímica, anorexia nerviosa, enfermedad cardiovascular y otras enfermedades donde la resistencia a insulina es un componente, comprendiendo dicho tratamiento o prevención la etapa de administrar a un paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de las reivindicaciones 1-22 y una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico seleccionado entre el grupo constituido por: sensibilizantes a insulina, sulfonilureas, biguanidas, tiazolidinedionas, inhibidores de α -glucosidasa, secretagogos de insulina, insulina, agentes antihiperlipidémicos, agentes elevadores de HDL en plasma, Inhibidores de HMG-CoA reductasa, estatinas, inhibidores de acril CoA:colesterol aciltransferasa, compuestos antiobesidad, agentes antihipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas y aspirina.

40

45

50

55

60

65