

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 813**

51 Int. Cl.:

C07D 263/32	(2006.01)	A61P 9/00	(2006.01)
C07D 277/24	(2006.01)	A61P 9/10	(2006.01)
C07D 277/26	(2006.01)	A61P 19/10	(2006.01)
C07D 233/54	(2006.01)	A61P 21/04	(2006.01)
A61K 31/421	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)
A61K 31/426	(2006.01)	A61P 31/00	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
A61P 3/06	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01)		
A61P 5/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02755779 .2**

96 Fecha de presentación: **02.08.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1424330**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.06.2004**

54 Título: **ACTIVADOR DEL RECEPTOR DELTA SENSIBLE A PROLIFERADORES DE PEROXISOMAS.**

30 Prioridad:
10.08.2001 JP 2001243734

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.01.2012

73 Titular/es:
NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.
2-2-3, Iwamoto-cho Chiyoda-ku
Tokyo 101-0032, JP

72 Inventor/es:
SAKUMA, Shogo;
YAMAKAWA, Tomio;
KANDA, Takashi y
MASUI, Seiichiro

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 372 813 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

Activador del receptor delta sensible a proliferadores de peroxisomas.

La presente invención se refiere a un activador del receptor δ activado por proliferadores de peroxisomas.

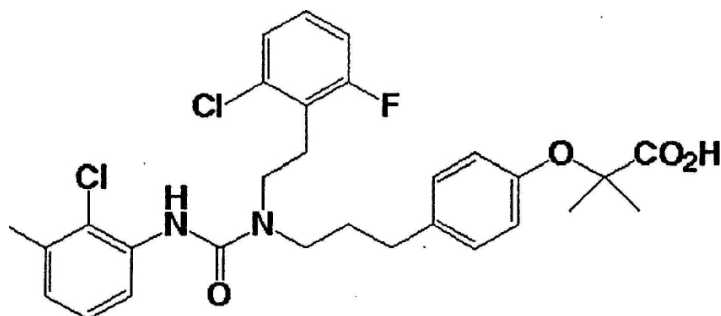
5 El peroxisoma es un órgano pequeño presente en las células de animales y plantas y su matriz contiene varias enzimas tales como catalasas. Varios compuestos tales como fibratos, herbicidas y plastificantes derivados del ácido ftálico se conocen como proliferadores de peroxisomas que inducen la proliferación de peroxisomas.

Isseman et al. han identificado un receptor nuclear que es activado por proliferadores de peroxisomas y lo llamaron receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR). Nature, 347, p645-650, 1990.

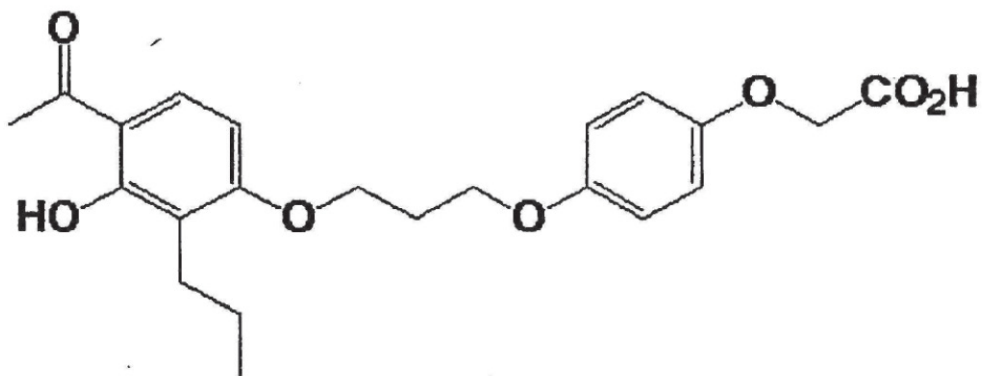
10 Se han identificado tres subtipos tales como PPAR α , PPAR γ y PPAR δ . Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, p7335-7359, 1994.

Los fibratos mencionados anteriormente usados como fármacos reductores de triglicéridos (TG) séricos pueden modular la actividad del PPAR δ . Además, los compuestos de tiazolidina (Troglitazona, Rosiglitazona, Pioglitazona) útiles en el tratamiento de la diabetes también son conocidos ligandos de PPAR γ .

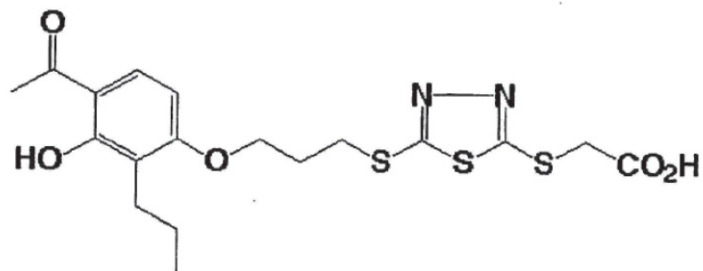
15 Se ha informado que varios compuestos tales como GW-2413 (Glaxo Wellcome), L-165041 (Merck) e YM-16638 (Yamanouchi Pharmaceutical) activan el PPAR δ . Cada fórmula es la siguiente:



GW-2433



L-165041



YM-16638

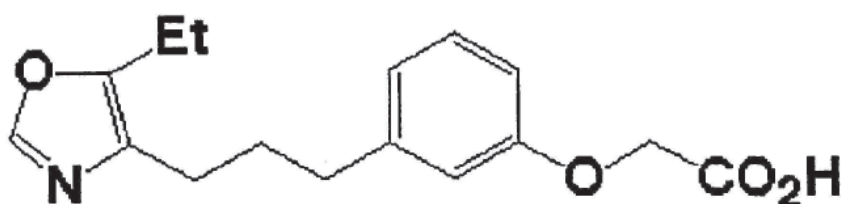
El documento WO 92/10468 describe que GW-2433 se puede emplear para la prevención y tratamiento de la aterosclerosis.

El documento WO 97/28115 describe que L-165041 se puede emplear para el tratamiento de la diabetes y la supresión de la obesidad.

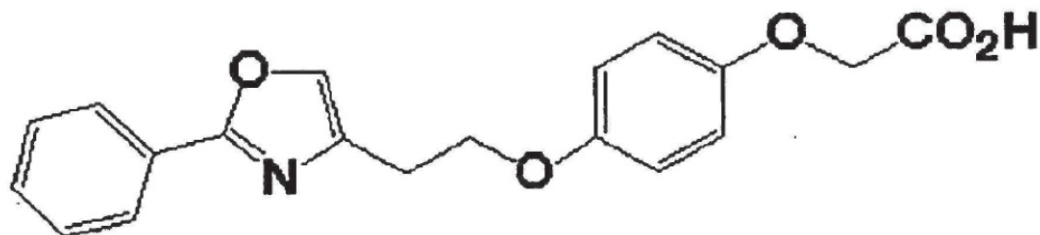
- 5 El documento WO 99/04815 describe que YM-16638 muestra efectos para reducir el colesterol sérico y reducir el LDL colesterol.

Recientemente, JBC, 272(6), p3406-3410, 1997 y Cell, 99, p335-345, 1999 describen la propuesta de aplicación de un ligando de PPAR δ como agente anticáncer y agente antiinflamatorio.

- 10 La Patente Europea 558 062 describe el siguiente compuesto A que tiene una estructura similar a la de la fórmula general (I) [mencionada más adelante] que representa un compuesto de la invención:



J. Immunol. Procedimientos, 207(1), 23-31, 1997 describe un compuesto B que tiene la siguiente fórmula:



- 15 Todos los compuestos identificados por el compuesto A, el compuesto B y la fórmula general (I) de la invención se pueden describir como compuestos de tipo ácido fenoxiacético. Sin embargo, existen diferencias estructurales claras entre los compuestos A, B y el compuesto de la invención. Por ejemplo, el grupo fenoxi de los compuestos A y B tiene el grupo propilo sustituido con el grupo oxazolilo o el grupo etoxi sustituido con el grupo oxazolilo, mientras que el compuesto de la invención tiene el grupo propionilo sustituido con el grupo oxazolilo o similares. Además el anillo oxazol de los compuestos A y B tiene solo uno de los grupos etilo o fenilo, mientras que el compuesto de la invención puede tener ambos grupos.
- 20

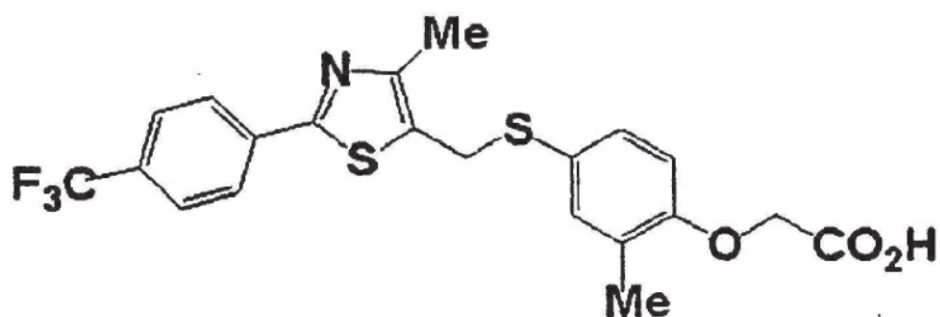
Además, si bien el documento EP 558 062 anteriormente mencionado enseña que el compuesto A es de valor para el tratamiento de la hipertrombinemia y como depresor de la presión arterial, no se hace mención a un efecto como ligando de PPAR δ .

- 25 Además, si bien J. Immunol. Methods enseña el uso del compuesto B como depresor de la presión arterial, no existe una descripción concreta que enseñe que el compuesto es efectivo como ligando de PAAR δ .

Recientemente, el documento WO 01/40207 describe un derivado sustituido de oxa(tia)zol que muestra una acción agonista para PPAR α , y el documento WO 01/16120 describe un derivado de oxa(tia)zol sustituido con un grupo biarilo que se puede emplear como agente para controlar a PPAR.

- 30 En comparación con los compuestos de la invención, el compuesto de WO 01/40207 tiene C(=O)NH como grupo X y un enlace de cadena de alquileo como grupo Y, y el compuesto de WO 01/16120 tiene una cadena de alquileo como grupo X y O, X o similares como grupo Y. Por consiguiente, la diferencia estructural es clara.

En Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.2001, Apr.24; 98(9): 5306-11, y en el documento WO01/00603 se describe que el siguiente compuesto GW-501516 tiene una acción agonista altamente selectiva para PPAR α .



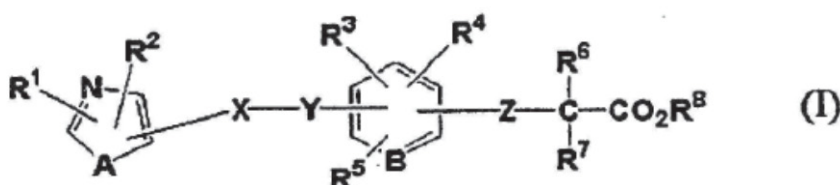
GW-501516

Existe una diferencia estructural clara entre GW-501516 y el compuesto de la invención, es decir, GW-501516 tiene el grupo metilo como X de la presente invención, y S como Y.

- 5 Además, cada uno de los documentos WO 02/14291 (Nippon Chemifar Co., Ltd.) y WO 02/50048 (GLAXO) describe un compuesto que tiene una acción agonista del receptor activado por proliferadores de peroxisomas. El documento WO 02/50048 describe intermediarios de síntesis tales como el ácido etil[2-metil-4-(3-(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)propanoil)fenoxi]-acético, ácido etil[2-metil-4-((4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)acetil)fenoxi]acético, ácido etil[4-(1-hidroxi-3-(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)propil)-2-metilfenoxi]acético, ácido etil[4-(1-hidroxi-2-(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)etil)-2-metilfenoxi]acético.

La presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula general mencionada a continuación (I) y una sal del mismo, que tiene una acción agonista (acción como activador del receptor δ activado por proliferadores de peroxisomas).

La invención reside en un compuesto que tiene la siguiente fórmula general (I) o una sal del mismo:



- 15 donde R^1 es fenilo o naftilo, cualquiera de los cuales puede tener sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} que tiene halógeno, alcoxi C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} que tiene halógeno, alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , halógeno, acilo C_{2-7} , benzoílo, hidroxilo, nitro, amino, fenilo y piridilo;

R^2 es alquilo C_{2-8} ;

- 20 A es oxígeno o azufre;

X es una cadena de alqueno C_{1-8} ;

Y es C (=O);

cada uno de R^3 , R^4 y R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} que tiene halógeno, alcoxi C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} que tiene halógeno, alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , halógeno, acilo C_{2-7} , benzoílo, hidroxilo, nitro, amino, fenilo o piridilo;

- 25 B es CH;

Z es oxígeno o azufre;

cada uno de R^6 y R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-8} ;

y

R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-8} ;

- 30 con la condición de que al menos uno de R^3 , R^4 y R^5 no sea hidrógeno.

La invención también proporciona un activador del receptor δ activado por proliferadores de peroxisomas, que contiene como componente efectivo un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo.

En la fórmula (I), los ejemplos de los grupos alquilo que tienen 1-8 átomos de carbono incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo y pentilo.

5 Los ejemplos de los grupos alquilo que tienen 1-8 átomos de carbono y un sustituyente halógeno incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y t-butilo que están sustituidos con 1-3 halógenos tales como flúor, cloro y bromo. Se prefieren trifluorometilo, clorometilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo y 2-fluoroetilo.

Los ejemplos de los grupos alcoxi que tienen 1-8 átomos de carbono incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, t-butoxi y pentiloxi.

10 Los ejemplos de los grupos alcoxi que tienen 1-8 átomos de carbono y un sustituyente halógeno incluyen grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi y t-butoxi sustituidos con 1-3 átomos de halógeno tales como átomo de flúor, átomo de cloro o átomo de bromo. Se prefieren trifluorometoxi, clorometoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi y 2-fluoroetoxi.

Los ejemplos de los grupos alqueno que tienen 2-8 átomos de carbono incluyen vinilo y alilo.

Los ejemplos de los grupos alquino que tienen 2-8 átomos de carbono incluyen propargilo.

Los ejemplos de los grupos cicloalquilo de 3-7 miembros incluyen ciclohexilo y ciclopentilo.

15 Los ejemplos de los grupos alquilo que tienen 1-8 átomos de carbono y un sustituyente cicloalquilo de 3-7 miembros incluyen ciclohexilmetilo y ciclopentilmetilo.

20 (1) Un compuesto preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I) o sal del mismo, en el que R¹ es fenilo que puede tener sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ que tienen 1-3 átomos de halógeno, alcoxi C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈ que tiene 1-3 átomos de halógeno, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, halógeno, acilo C₂₋₇, benzoilo, hidroxilo, nitro, amino, fenilo y piridilo.

(2) Otro compuesto preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo o (1), en el que R¹ está unido a la 2da. posición. En el caso de que R¹ esté unido a la 2da. posición, R⁴ está unido a la 4ta. posición y -X-Y- está unido a la 5ta. posición, o R⁴ está unido a la 5ta. posición y -X-Y- está unido a la 4ta. posición.

25 (3) Aun otro compuesto preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo, (1) o (2), en el que cada uno de R³, R⁴ y R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈ o alquilo C₁₋₈ que tiene halógeno.

(4) Aun otro compuesto preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo, (1), (2) o (3), en el que Z es oxígeno.

(5) Aun otro compuesto preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo, (1), (2), (3) o (4), en el que cada uno de R⁶ y R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

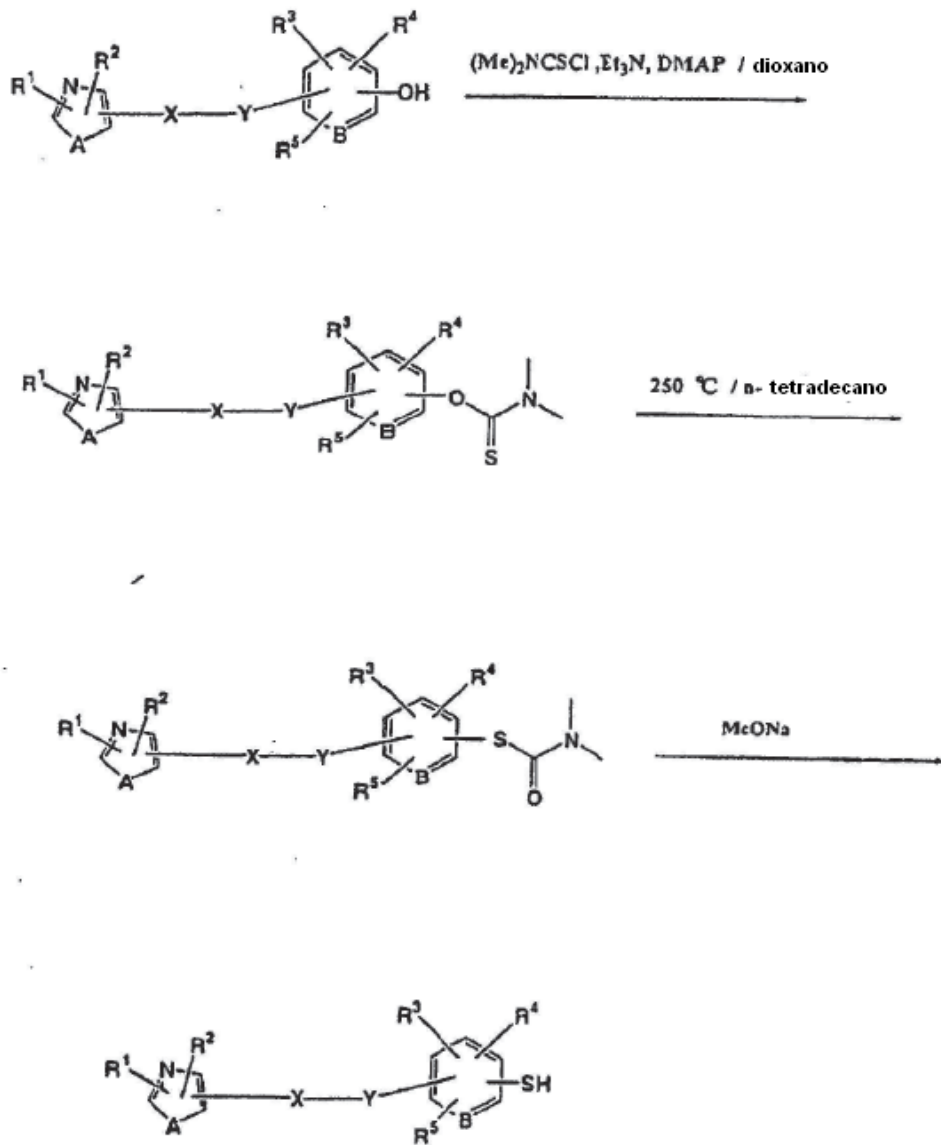
30 (6) Aun otro compuesto preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I), una sal del mismo, (1), (2), (3), (4) o (5), en el que R⁸ es hidrógeno.

(7) Aun otro compuesto preferido de la invención es un compuesto de (1), (2) o (6), en el que los sustituyentes de R³, R⁴ y R⁵ diferentes de hidrógeno se colocan en posiciones orto con respecto a -Z-CR⁶R⁷CO₂R⁸.

35 El compuesto de la fórmula (I) puede estar presente en forma de isómeros geométricos tales como cis y trans e isómeros ópticos. Estos isómeros se incluyen en los compuestos de la invención.

Además, los compuestos de la invención pueden estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables, tales como sales de metal alcalino, por ejemplo, sal de sodio y sal de potasio.

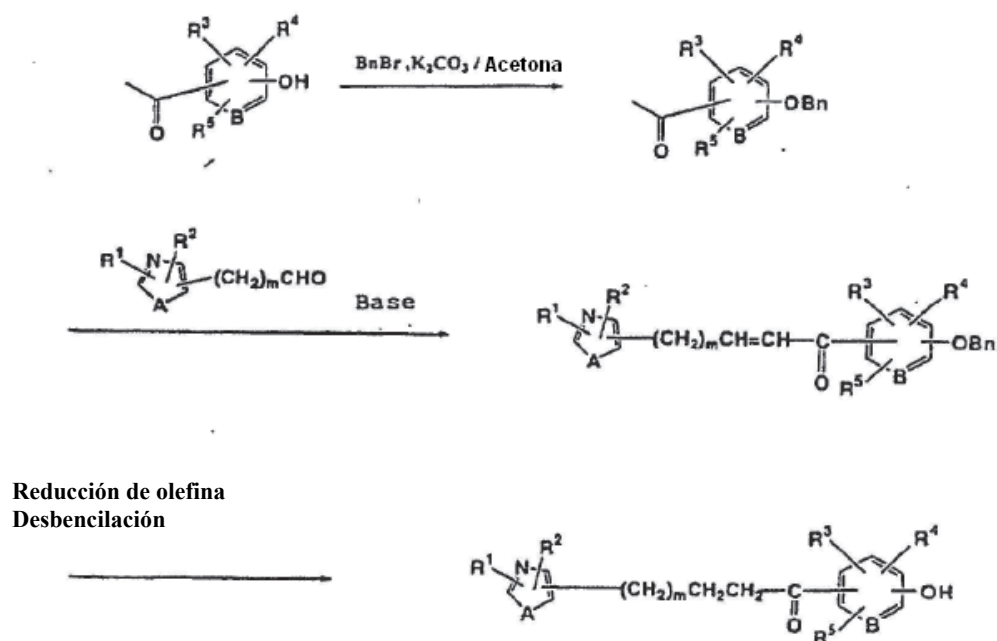
Los procesos para preparar el compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención se describen a continuación.



En las fórmulas, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, A, B, X$ e Y son los que se describieron anteriormente en la presente.

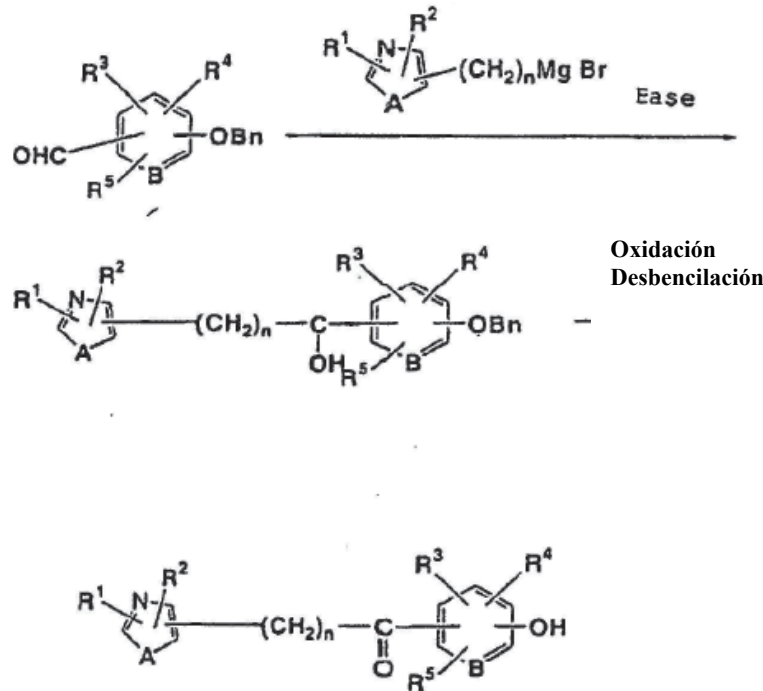
- 5 El compuesto fenólico se trata con cloruro de dimetiltiocarbamoilo en presencia de una base tal como trietilamina para obtener un compuesto con grupo dimetiltiocarbamoilo. El compuesto con grupo dimetiltiocarbamoilo se calienta en n-tetradecano o en ausencia de disolvente para obtener un compuesto con grupo dimetilcarbamoilsulfanilo como compuesto reordenado. El grupo dimetilcarbamoilo se trata con NaOH o MeONa para convertirse en un compuesto tiofenólico.

Ejemplo de síntesis 3 para un compuesto de partida en el que Y es CO , Z es O :



En las fórmulas, m es un número entero de 0 a 6, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, B y Bn son los que se describieron anteriormente en la presente.

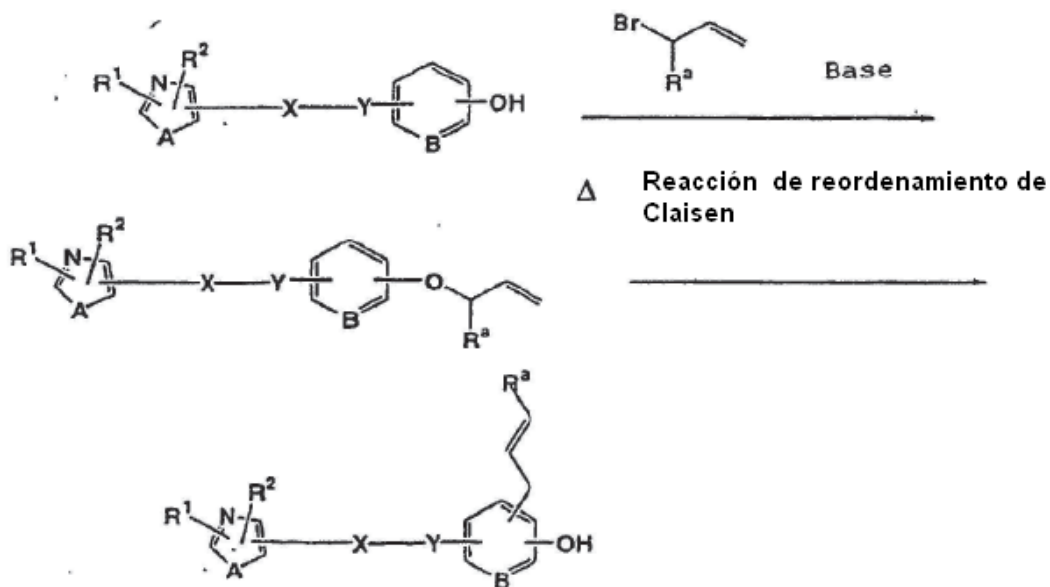
- 5 El compuesto de tipo acetofenona y el compuesto aldehídico sintetizados de acuerdo con un procedimiento convencional se condensan con hidratación utilizando una base tal como NaOH, KOH, Me-ONa, EtONa, piperidina en un disolvente tal como metanol, etanol, benceno anhidro para obtener un compuesto cetónico α,β -insaturado. El compuesto cetónico α,β -insaturado se trata, por ejemplo, sometiénolo a una reducción por contacto con hidruro para provocar la reducción de la olefina y la desbenzilación para obtener el compuesto presente.
- 10 Ejemplo de síntesis 4 para un compuesto de partida en el que Y es CO, Z es O:



En las fórmulas, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, B, n y Bn los que se describieron anteriormente en la presente.

- 5 El compuesto benzaldehído se trata con un reactivo de Grignard obtenido de acuerdo con un procedimiento convencional en presencia de un disolvente tal como un éter o THF en condiciones de baja temperatura para obtener un compuesto alcohólico. El compuesto alcohólico se puede convertir en un compuesto cetónico empleando un reactivo de Jones (óxido de cromo(VI)-ácido sulfúrico-acetona) o complejo de cromo(VI)-piridina (por ejemplo, clorocromato de piridinio, dicromato de piridinio). El compuesto alcohólico también se puede convertir en el cuerpo cetónico de la misma manera utilizando oxidación con DMSO. Finalmente, el cuerpo cetónico se somete a desbencilación para convertirse en el presente compuesto fenólico.

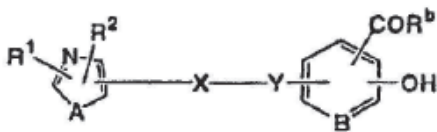
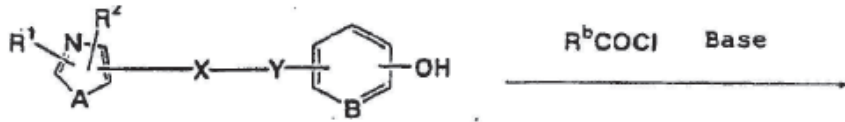
- 10 Ejemplo de síntesis 5 para un compuesto de partida en el que Z es O:



En las fórmulas, R^a es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1 a 5 átomos de carbono, y R^1 , R^2 , A, X, Y y B son los que se describieron anteriormente en la presente.

El compuesto fenólico se somete a una alilación de acuerdo con un procedimiento convencional y se calienta (a 150°C o más) sin disolvente o en un disolvente tal como quinolina para obtener un compuesto que tiene el grupo alilo reordenado en la posición orto.

Ejemplo de síntesis 6 para un compuesto de partida en el que Z es O:



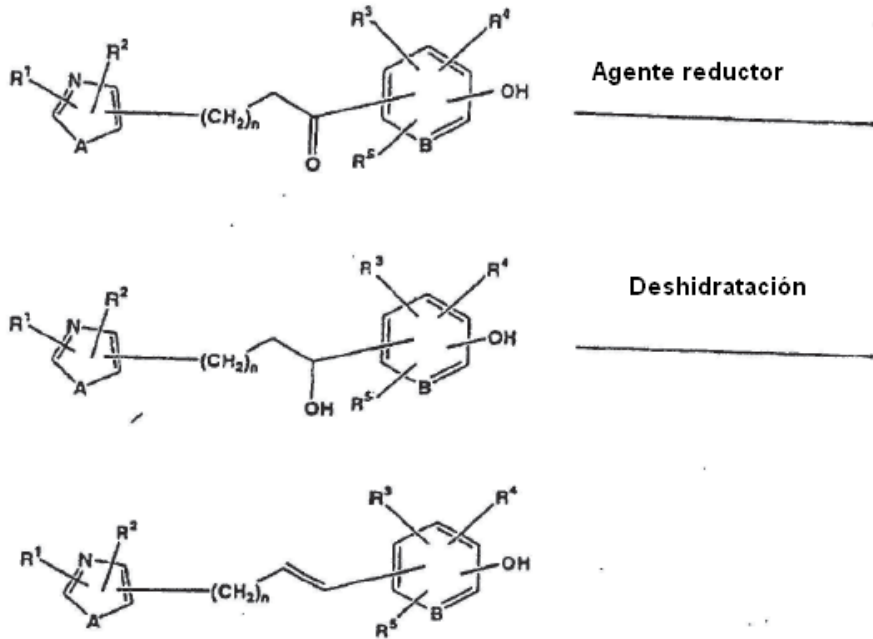
5

En las fórmulas, R^b es un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y R¹, R², A, X, Y y B son los que se describieron anteriormente en la presente.

El compuesto fenólico se somete a una acilación de acuerdo con un procedimiento convencional, y se calienta en presencia de un catalizador ácido de Lewis para obtener un compuesto que tiene el grupo acilo reordenado en la posición orto.

10

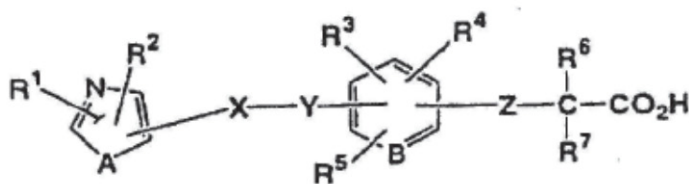
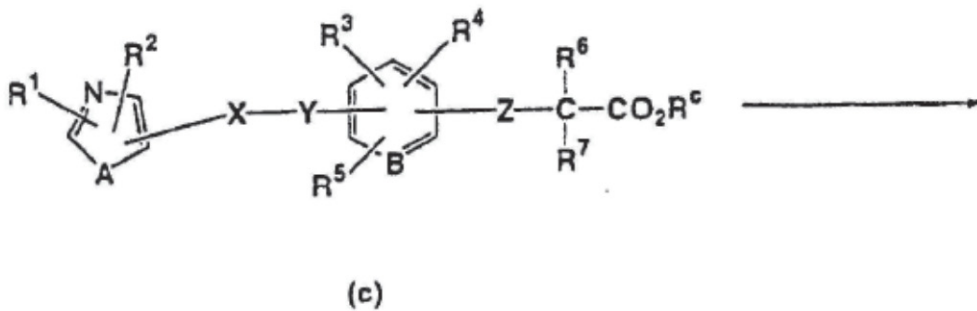
Ejemplo de síntesis 7 para un compuesto de partida en el que Y es CH=CH:



En las fórmulas, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, B, n y Bn son los que se describieron anteriormente en la presente.

5 El compuesto fenólico obtenido en el Ejemplo de síntesis 1 para el compuesto de partida se trata con un agente reductor tal como hidruro de aluminio y litio o borohidruro de sodio para obtener un compuesto alcohólico. El compuesto alcohólico se somete a deshidratación utilizando un agente halogenante, un agente sulfonante o un agente deshidratante para obtener un compuesto olefínico.

Proceso de síntesis 2 (en el que R^8 es H):

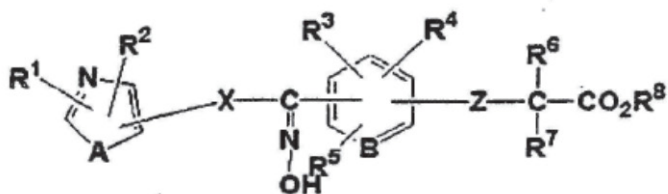
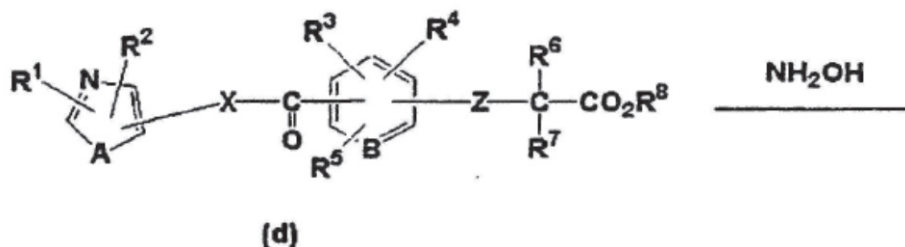


En las fórmulas, R^c es un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , A, X, Y, B y Z

son los que se describieron anteriormente en la presente.

En el proceso ilustrado anteriormente para la preparación, un compuesto de fórmula (I) ($R^8=H$) de acuerdo con la invención se puede obtener por hidrólisis del compuesto éster de fórmula (c) en un disolvente tal como etanol acuoso en presencia de una base tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio.

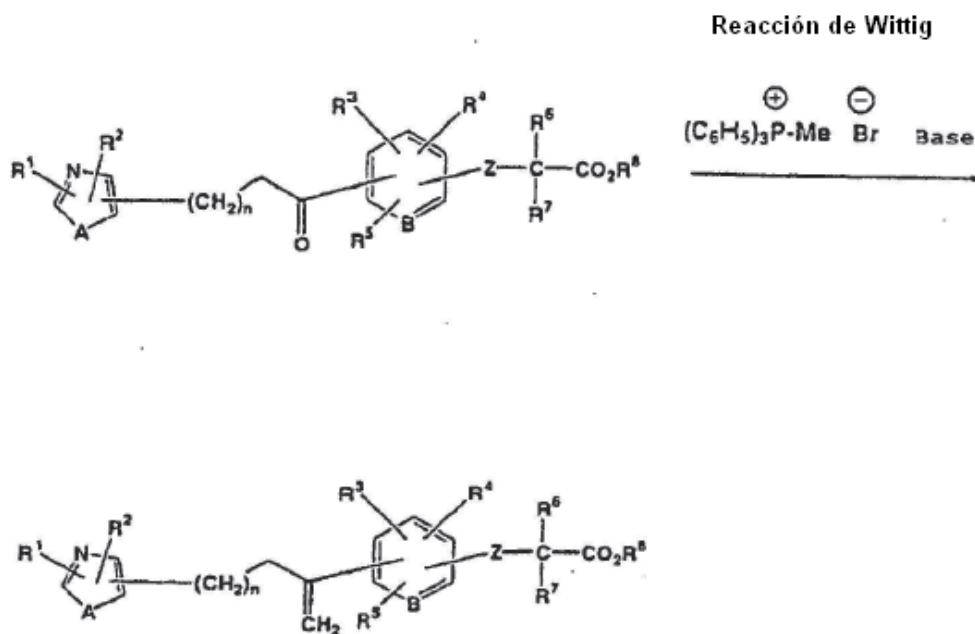
5 Proceso de síntesis 3 (en el que Y es C(=N-OH)):



En las fórmulas, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, A, X, B$ y Z son los que se describieron anteriormente en la presente.

En el proceso ilustrado anteriormente, un compuesto de fórmula (I) (Y es C(=N-OH)) de acuerdo con la invención se puede obtener por reacción del compuesto cetónico de fórmula (d) con hidroxilamina.

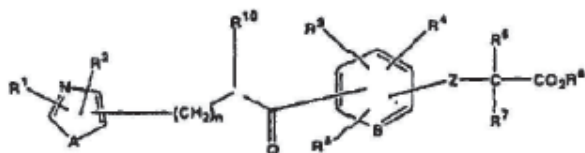
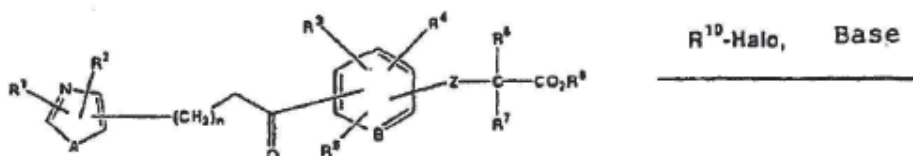
10 Proceso de síntesis 4 (en el que Y es C(=CH₂)):



En las fórmulas, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, A, B, Z$ y n son los que se describieron anteriormente en la presente.

El compuesto cetónico (Y es C(=O)) se puede tratar con bromuro de metil trifenil fosonio en presencia de una base tal como t-BuOK, n-BuLi, sec-BuLi, EtONa en un disolvente tal como un éter seco o THF (de acuerdo con la reacción de Wittig) para introducir una cadena de metileno en el compuesto.

Proceso de síntesis 5 (en el que Y es C(=CH₂)):



5

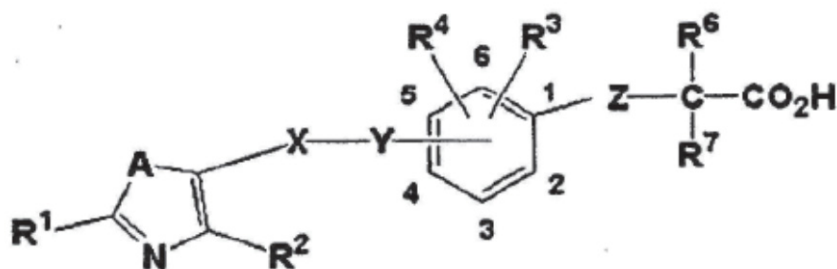
En las fórmulas, R¹⁰ es un grupo alquilo que tienen 1 a 10 átomos de carbono, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, A, B, Z y n son los que se describieron anteriormente en la presente.

El compuesto cetónico (Y es C(=O)) se puede tratar con un haluro de alquilo tal como yodometano en presencia de una base tal como t-BuOK, BuLi, EtONa, NaH en un disolvente tal como un éter seco o THF para introducir una cadena de alquilo en el compuesto en la posición α del grupo carbonilo.

10

Los compuestos representativos de la invención se describen a continuación.

(1) Compuestos de la siguiente fórmula:



Los compuestos de la fórmula (I) en los que R⁵ es H, B es CH, R⁸ es H, y R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, A, X, Y y Z se muestran en las Tablas 1 a 4.

15

Tabla 1 (* indica Ejemplo de referencia)

A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	X	Y	Z
S	(4-CF ₃)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-CF ₃)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*S	(4-CF ₃)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂	CH=CH(4)	O

A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ^b	R ^r	X	Y	Z
S	(4-CF ₃)Ph	Hexilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-CF ₃)Ph	Hexilo	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*S	(4-CF ₃)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂	CH=CH(4)	O
S	(4-CF ₃)Ph	Isopropilo	Me(3)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-CF ₃)Ph	Isopropilo	Me(3)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-CF ₃)Ph	Isopropilo	Pr(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-CF ₃)Ph	Isopropilo	Alilo(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*S	(4-CF ₃)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH-CH	C=O(4)	O
*S	(4-CF ₃)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	Me	Me	CH=CH	C=O(4)	O
S	(4-OMe)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(3,5-F)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(3,5-F)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	2-Naftilo	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	2-Naftilo	Isopropilo	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-Bu)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-Bu)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-CF ₃)Ph	Isopropilo	Cl(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-CF ₃)Ph	Isopropilo	Cl(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-CF ₃)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(5)	O
S	(4-CF ₃)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(5)	O
S	(4-CF ₃)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	Me	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O

Nota: Cifra en () significa la posición del grupo.

TABLA 2 (* indica Ejemplo de referencia)

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ^b	R ^r	X	Y	Z
*S	(4-CF ₃)Ph	Hexilo	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂	CH=CH(4)	O
*S	(4-CF ₃)Ph	Hexilo	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂	CH ₂ CH ₂ (4)	O
S	(4-CF ₃)Ph	Hexilo	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(5)	O
S	(4-CF ₃)Ph	Etilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-CF ₃)Ph	Etilo	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-Me)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-Me)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-CF ₃)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	S
S	(4-Et)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-iPr)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O

ES 2 372 813 T3

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	X	Y	Z
S	(4-t-Bu)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-Cl)P4	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-F)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-NO ₂)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*S	(4-NMe ₂)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-CF ₃)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	S
S	(4-Et)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-iPr)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-t-Bu)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-Cl)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-F)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-NO ₂)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*S	(4-NMe ₂)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-Cl)Ph	Isopropilo	Alilo(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O

Nota: Cifra en () significa la posición del grupo.

TABLA 3 (* indica Ejemplo de referencia)

A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	X	Y	z
O	(2-OH,4-Cl)Ph	Isopropilo	Alilo(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*O	(2-OH,4-Cl)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	CH=CH(3)	O
O	(4-Me)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C-O(4)	S
*O	(2,4-Me)Ph	Isopropilo	Pr(2)	H	Me	Me	CH(Me)CH ₂	C=O(4)	O
*S	(2-OH,4-Me)Ph	Bu	Bencilo(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(3)	O
*NH	(2-OH,4-CF ₃)Ph	Pr	Acetilo(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*N-Me	(2-OH,4-Cl)Ph	Hexilo	Cl(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(2,4-Me)Ph	Et	Br(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	S
S	(3,4-Cl)Ph	Bu	CF ₃ (2)	H	Me	Et	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*S	(2,4-Me)Ph	Hexilo	Me(2)	Me(6)	Me	Me	CH(Me)CH ₂	C=O(4)	O
S	(2,4-Cl)Ph	Bu	Me(2)	Me(3)	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*S	(2-OH,3,4-Me)Ph	Pr	Cl(2)	Cl(6)	H	H	CH ₂ CH ₂	CH=CH(4)	O
*S	(2,4-F)Ph	Hexilo	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	CH=CH(4)	O
O	(3,4,5-Me)Ph	Et	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	S
O	(2-OH,3,4-Me)Ph	Bu	Me(3)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*O	(2-OH,4-CF ₃)Ph	Feniletilo	Me(2,6)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(3)	O
O	(4-OMe)Ph	Isopropilo	Me(2)	Me(6)	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O

ES 2 372 813 T3

A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	X	Y	z
*S	(2-C1,4-OPh)Ph	Isopropilo	Acetilo(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	
*NH	1-Naftilo	Isopropilo	Cl(3)	H	H	H	CH ₂	CH=CH(4)	S
*N-Me	2-Naftilo	Isopropilo	Br(3)	H	Me	Et	CH(Me)CH ₂	C=O(4)	O
*S	2-Quinolilo	Isopropilo	CF ₃ (2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*NH	8-Quinolilo	Isopropilo	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*N-Me	3-Quinolilo	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*S	2-Pirimidilo	Isopropilo	Alilo(3)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O

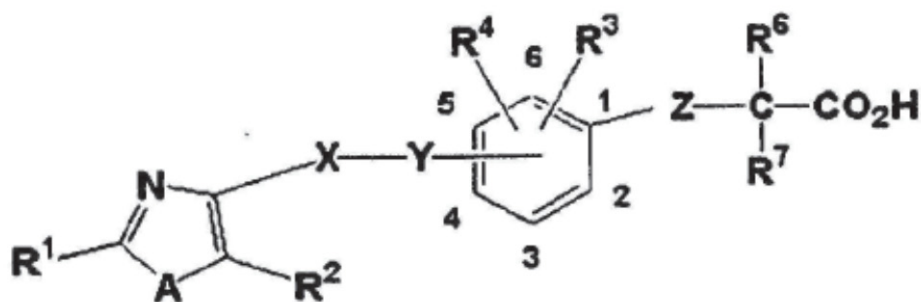
Nota: Cifra en () significa la posición del grupo.

TABLA 4 (* indica Ejemplo de referencia)

A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	X	Y	Z
*S	2-Tienilo	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂	CH=CH(4)	S
S	2-Piridilo	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*S	4-Piridilo	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*S	5-Et-2-Piridilo	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*S	5-Me-2-Piridilo	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*S	5-Et-2-Piridilo	Isopropilo	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*S	2-Furanilo	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*S	2-Imidazolilo	Isopropilo	Me(2)	H	Me	Et	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*O	2-Indolilo	Isopropilo	Pr(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*O	2-Benzofuranilo	Isopropilo	Bencilo(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*O	2-Benzotienilo	Isopropilo	Acetilo(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	S
*O	2-Benzoimidazolilo	Isopropilo	Cl(2)	Cl(6)	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	S
S	(4-CF ₃)Ph	sec-Bu	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-CF ₃)-Ph	sec-Bu	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-CF ₃)Ph	Isobutilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*S	(4-CF ₃)Ph	Feniletilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-CF ₃)Ph	Isopropilo	CF ₃ (2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-CF ₃)Ph	Isopropilo	CHF ₂ (2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*S	(4-CF ₃)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=CH ₂ (4)	O

Nota: Cifra en () significa la posición del grupo.

(2) Compuestos de la siguiente fórmula:



Los compuestos de fórmula (I) en los que R⁴ es H, R⁵ es H, B es CH, R⁸ es H, y R¹, R², R³, R⁶, R⁷, A, X, Y y Z se muestran en las Tablas 5 y 6.

5 TABLA 5: (* indica Ejemplo de referencia)

A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	X	Y	Z
O	(2,4-Cl)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
O	(2,4-Cl)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
O	(2,4-Cl)Ph	Isopropilo	Alilo(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
O	(2-OH,4-Cl)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
O	(2-OH,4-Cl)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
O	(2,4-Cl)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	S
*O	(2,4-Cl)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH _y	CH=CH(4)	O
O	(2,4-Cl)Ph	Isopropilo	Me(3)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
O	(2,4-Cl)Ph	Isopropilo	Me(3)	H	Me	me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*O	(2,4-Cl)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=CH ₂ (4)	O
*O	(2,4-Cl)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=CH ₂ (4)	O
*O	(2,4-Cl)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH(Me)	C=O(4)	O
*O	(2,4-Cl)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH(Me)	C=O(4)	O
O	(2,4-C ₂)Ph	Isopropilo	Cl(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
O	(2,4-Cl)Ph	Isopropilo	Cl(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-CF ₃)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(4-CF ₃)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(2,4-Cl)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(2,4-Cl)Ph	Isopropilo	Me(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*O	(2,4-Me)Ph	Isopropilo	Pr(3)	H	Me	Me	CH(Me)CH ₂	C=O(4)	O
*S	(2-OH,4-Me)Ph	Bu	Bencilo(2)	H	H	H	CH ₂ C ₄ 2	C=O(3)	O
*NH	(2-OH,4-CF ₃)Ph	Pr	Acetilo(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O

ES 2 372 813 T3

A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X	Y	Z
*N-Me	(2-OH,4-Cl)Ph	Hexilo	Cl(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(2,4-Me)Ph	Et	Br(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	S
O	(3,4-Cl)Ph	Bu	CF ₃ (3)	H	Me	Et	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O

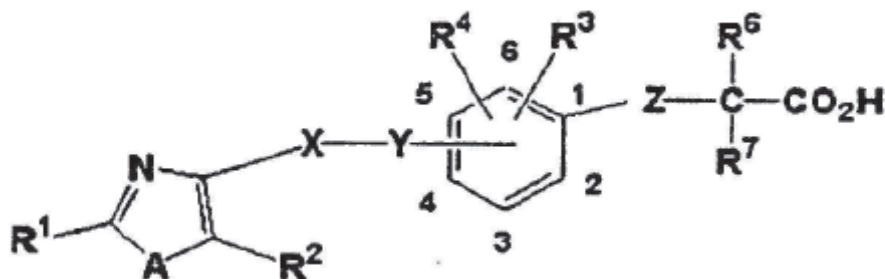
Nota: Cifra en () significa la posición del grupo.

TABLA 6 (* indica Ejemplo de referencia)

A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X	Y	Z
*O	(2,4-Me)Ph	Hexilo	Me(2)	Me(6)	Me	Me	CH(Me)CH ₂	C=O(4)	O
O	(2,4-Cl)Ph	Bu	Me(2)	Me(3)	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*O	(2-OH,3,4-Me)Ph	Pr	Alilo(2)	H	B	H	CH ₂ CH ₂	CH=CH(4)	O
*S	(2,4-F)Ph	Hexilo	Ph(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	CH=CH(4)	O
*NH	(3,4,5-Me)Ph	Et	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	S
*N-Me	(2-OH,3,4-Me)Ph	Bu	Me(3)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
S	(2-OH,4-CF ₃)Ph	Isopropilo	Me(2)	Me(6)	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(3)	O
O	(2-Cl,4-OMe)Ph	Isopropilo	Me(2)	Me(6)	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*O	(2-Cl,4-OF)Ph	Isopropilo	Acetilo(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*O	1-Naftilo	Isopropilo	Cl(2)	H	H	H	CH ₂	CH=CH(4)	S
*O	2-Naftilo	Isopropilo	Br(2)	H	Me	Et	CH(Me)CH ₂	C=O(4)	O
*S	2-Quinolilo	Isopropilo	CF ₃ (2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C-O(4)	O
*NH	8-Quinolilo	Isopropilo	Me(2)	14	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*N-Me	3-Quinolilo	Isopropilo	Me(2)	14	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*S	2-Pirimidilo	Isopropilo	Alilo(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*O	2-Tienilo	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂	CH=CH(4)	S
*O	2-Furanilo	Isopropilo	Me(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*O	2-Imidazolilo	Isopropilo	Me(2)	14	Me	Et	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*O	2-Indolilo	isopropilo	Pr (2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*O	2-Benzofuranilo	Isopropilo	Bencilo(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	O
*S	2-Benzotienilo	Isopropilo	Acetilo(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	S
*S	2-Bencimidazolilo	Isopropilo	Cl(2)	Cl(6)	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	S

Nota: Cifra en () significa la posición del grupo.

(3) Compuestos de la siguiente fórmula:



Los compuestos de fórmula (I) en los que R^5 es H, B es CH, R^6 es H, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , A, X, Y y Z se muestran en la Tabla 7.

TABLA 7 (* indica Ejemplo de referencia)

A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^6	R^7	X	Y	Z
*O	(2,4-Me)Ph	Hexilo	Me(2)	Me(6)	Me	Me	C=O(4)	CH(Me)CH ₂	O
*O	(2,4-Cl)Ph	Bu	Me (2)	Me(3)	H	H	C=O(4)	CH ₂ CH ₂	O
*S	(2-OH,4-CF ₃)Ph	Isopr	Me(2)	Me(6)	H	H	C=O(3)	CH ₂ CH ₂	O
*O	(2-Cl,4-OMe)Ph	Isopr	Me(2)	Me(6)	H	H	C=O(4)	CH ₂ CH ₂	O
*S	2-Bencimidazolilo	Isopr	Cl(2)	Cl(6)	Me	Me	C=O(4)	CH ₂ CH ₂	S

5 Nota: Cifra en () significa la posición del grupo.

Los efectos farmacológicos de la invención se describen a continuación.

El efecto activador de PPAR δ del compuesto de la invención se determinó con el siguiente procedimiento:

10 Un plásmido quimérico de expresión del receptor (GAL4-hPPAR δ LBD), un plásmido indicador (UASx4-TK-LUC) y β -galactosidasa (β -GAL) se transfectan en células CV-1 utilizando un reactivo de lipofección DMRIE-C (Life Technologies). Posteriormente, se incuban durante 40 horas en presencia de un compuesto de la invención o un compuesto para comparación (L-165041), y posteriormente se miden la actividad de luciferasa y la actividad de β -GAL en las células solubles.

15 La actividad de luciferasa se calibra mediante la actividad de β -GAL, y se calcula una actividad del ligando relativa en condiciones en que la actividad de luciferasa de las células tratadas con L-165041 se ajusta a 100%. De la misma manera, se calculan las actividades de transactivación a PPAR δ y γ (ver los Ejemplos 51, 52 mencionados más adelante).

Como se observa en las Tablas 8 y 9, los compuestos de la invención muestran un excelente efecto activador de PPAR δ .

20 Como también se observa a partir del Ejemplo 53 (Tabla 10), los compuestos de la invención (Ejemplos 4 y 10) muestran un excelente efecto de aumento del colesterol HDL.

25 Aparentemente, los compuestos de la invención que tienen la fórmula general (I) muestran excelente efecto activador de PPAR δ . Por consiguiente, se espera que estos compuestos sirvan como medicamento para la prevención y tratamiento de las siguientes enfermedades: hiperglucemia, hiperlipidemia, obesidad, síndrome X, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia, otras enfermedades dismetabólicas, hiperlipemia, esclerosis arterial, enfermedades de los sistemas cardiovasculares, hiperfagia, enfermedades isquémicas, tumores malignos tales como cáncer de pulmón, cáncer mamario, cáncer colónico, cáncer de intestino grueso y cáncer de ovario, enfermedad de Alzheimer, enfermedad inflamatoria, osteoporosis (Mano H. et al., (2000) J. Biol. Chem., 175:8126-8132), enfermedad de Basedow y distrofia cortical adrenal.

30 El compuesto de la invención se puede administrar a los seres humanos por procedimientos de administración apropiados tales como administración oral o administración parenteral.

El compuesto se puede granular de manera ordinaria para la preparación de agentes farmacéuticos. Por ejemplo, el compuesto se puede procesar para dar píldoras, gránulo, polvo, cápsula, suspensión, inyección, supositorio y similares.

5 Para la preparación de estos agentes farmacéuticos, se pueden usar aditivos comunes tales como vehículos, desintegradores, aglutinantes, lubricantes, colorantes y diluyentes. Como vehículos, se pueden mencionar lactosa, D-manitol, celulosa cristalina y glucosa. Además, se pueden mencionar almidón y carboximetilcelulosa cálcica (CMC-Ca) como desintegrantes, estearato de magnesio y talco como lubricantes, e hidroxipropilcelulosa (HPC), gelatina y polivinilpirrolidona (PVP) como aglutinantes.

10 El compuesto de la invención se puede administrar a un adulto generalmente en una cantidad de 0,1 mg a 100 mg por día por administración parenteral y 1 mg a 2.000 mg por día por administración oral. La dosis se puede ajustar en consideración de la edad y condiciones del paciente.

La invención se describe adicionalmente con los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1

15 Ácido 2-[4-[3-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

(1) 3-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]-1-(3-metil-4-hidroxifenil)propan-1-ona

A THF helado (5 mL) se añadió hidruro de sodio al 60% (97 mg, 2,42 mmol). Posteriormente, una solución de 2-((3-metil-4-benciloxi)benzoil)acetato de etilo (757 mg, 2,42 mmol) en THF (4 mL) se añadió gota a gota durante 30 minutos. La mezcla se dejó a temperatura ambiente, y posteriormente se agitó durante 30 minutos. A la mezcla se añadió 4-yodometil-5-isopropil-2-(2,4-diclorofenil)oxazol (960 mg, 2,42 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 20 horas bajo atmósfera de nitrógeno, y se dejó a temperatura ambiente. El THF se eliminó a presión reducida. Al residuo se añadió ácido acético (6,4 mL)-ácido clorhídrico conc. (1,6 mL), y la mezcla se sometió a reflujo durante 10 horas, y se dejó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada. Se añadió acetato de etilo a la mezcla. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de potasio, agua y una solución salina, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el acetato de etilo a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (3/1) para dar el compuesto deseado (706 mg) como cristal blanco amarillento pálido (rendimiento 70%).

20 ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,30 (d, 6H, J=7Hz), 2,26(s, 3H), 2,95(t, 2H, J=7Hz), 3,19(dq, 1H, J=7Hz, J=7Hz), 3,30(t, 2H, J=7Hz), 5,75(s, 1H), 6,75(d, 1H, J=8Hz), 7,30(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,49(d, 1H, J=2Hz), 7,70(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,76(d, 1H, J=2Hz), 7,88(d, 1H, J=8Hz).

30 (2) 2-[4-[3-[2-(2,4-diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-2-metilfenoxil]-2-metilpropionato de etilo

Se suspendieron en metil etil cetona (10 mL) la 3-[2-(2,4-diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolilo]-1-(3-metil-4-hidroxifenil)propan-1-ona obtenida (209 mg, 0,50 mmol), 2-bromo-2-metilpropionato de etilo (489 mg, 2,50 mmol) y carbonato de potasio (346 mg, 2,50 mmol).

35 La suspensión se sometió a reflujo durante 40 horas. La suspensión posteriormente se dejó a temperatura ambiente, se filtró para eliminar los productos insolubles y se lavó con metiletilcetona. El disolvente se destiló. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (7/1) para dar el compuesto deseado (272 mg) como un aceite incoloro (rendimiento cuantitativo).

40 ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,26 (t, 3H, J=7Hz), 1,29(d, 6H, J=7Hz), 1,64(s, 6H), 2,25(s, 3H), 2,95(t, 2H, J=7Hz), 3,18(dq, 1H, J=7Hz, J=7Hz), 3,32(t, 2H, J=7Hz), 4,21(q, 2H, J=7Hz), 6,60(d, 1H, J=8Hz), 7,30(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,49(d, 1H, J=2Hz), 7,71(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,80(d, 1H, J=2Hz), 7,89(d, 1H, J=8Hz).

(3) ácido 2-[4-[3-[2-(2,4-diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

45 En una mezcla de etanol (6 mL) y agua (3 mL) se disolvió el compuesto éster obtenido (270 mg, 20 mmol), y posteriormente se añadió hidróxido de litio monohidratado (65 mg). La mezcla se sometió a reflujo durante 48 horas, y se dejó a temperatura ambiente. Se añadió agua helada a la mezcla de reacción. La mezcla se neutralizó por adición de ácido clorhídrico 3 N. Los cristales precipitados se filtraron, lavaron con agua, se secaron al aire durante la noche y también se secaron a presión reducida (60°C) para dar 170 mg del compuesto deseado (rendimiento 68%).

Polvo blanco (Pf: 100-105°C)

50 ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,30(d, 6H, J=7Hz), 1,66(s, 6H), 2,24(s, 3H), 2,94(t, 2H, J=7Hz), 3,21(dq, 1H, J=7Hz, J=7Hz), 3,26(t, 2H, J=7Hz), 6,71(d, 1H, J=8Hz), 7,29(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,49(d, 1H, J=2Hz), 7,56(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,79(d, 1H, J=2Hz), 7,84(d, 1H, J=8Hz).

Ejemplo 2

Ácido [4-[3-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-2-metilfenoxi]acético

(1) [4-[3-[2-(2,4-diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolilo]propionil]-2-metilfenoxi]acetato de etilo

5 El intermedio de síntesis del Ejemplo 1, a saber 3-[2-(2,4-diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]-1-(3-metil-4-hidroxifenil)propan-1-ona (105 mg, 0,25 mmol) y carbonato de potasio (103 mg, 0,75 mmol) se suspendieron en acetona (3 mL). Se añadió bromoacetato de etilo (0,08 mL, 0,75 mmol) a la suspensión mientras se enfriaba con hielo. La suspensión se dejó a temperatura ambiente, y se sometió a reflujo mientras se calentaba durante 6 horas. Los productos insolubles se filtraron y se lavaron con acetona. Posteriormente, el disolvente se destiló. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (7/1-4/1), para dar el compuesto presente (117 mg) como aceite incoloro (rendimiento 92%)

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,26(t, 3H, J=7Hz), 1,30(d,6H, J=7Hz), 2,31(s, 3H), 2,75(t, 2H, J=7Hz), 3,18 (dq, 1H, J=7Hz, J=7Hz), 3,33(t, 2H, J=7Hz), 4,26(q, 2H, J=7Hz), 4,69(s, 2H), 6,69(d, 1H, J=8Hz), 7,30(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,49(d, 1H, J=2Hz), 7,8-7,85(m, 2H), 7,89(d, 1H, J=8Hz).

Ejemplo 3

15 Ácido [4-[3-[2-(4-Trifluorometil)fenil-4-isopropil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]acético

(1) 3-[2-(4-Trifluorometil)fenil-4-isopropil-5-tiazolil]-1-(3-metil-4-hidroxifenil)propan-1-ona

20 A THF helado (5 mL) se añadió hidruro de sodio al 60% (27 mg, 0,67 mmol). Posteriormente, se añadió gota a gota una solución de 2-[(3-metil-4-benciloxi)benzoil]acetato de etilo (190 mg, 0,61 mmol) en THF (3 mL) durante 30 minutos. La mezcla se dejó a temperatura ambiente, y posteriormente se agitó durante 30 minutos. A la mezcla se añadió 5-yodometil-4-isopropil-2-(4-trifluorometil)feniltiazol (250 mg, 0,61 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 20 horas bajo atmósfera de nitrógeno, y se dejó a temperatura ambiente. Se eliminó el THF a presión reducida. Al residuo se añadió ácido acético (3,2 mL)-ácido clorhídrico conc. (0,8 mL), y la mezcla se sometió a reflujo durante 10 horas con calentamiento, y se dejó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de potasio, agua y una solución salina, se secó con sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el acetato de etilo a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (3/1) para dar el compuesto deseado (195 mg) como cristal blanco amarillento pálido (rendimiento 73%).

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :1,33(d, 6H, J=7Hz), 2,29(s, 3H), 3,14(dq, 1H, J=7Hz, J=7Hz), 3,2-3,3(m, 4H), 5,35(s, 1H), 6,80(d, 1H, J=8Hz), 7,63(d, 2H, J=8Hz), 7,74(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,79(d, 1H, J=2Hz), 7,89(d, 2H, J=8Hz).

30 (2) [4-[3-[2-(4-trifluorometil)fenil-4-isopropil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]acetato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (1) del Ejemplo 2 (rendimiento 80%).

Aceite incoloro

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,30(t, 3H, J=7Hz), 1,33 (d,6H, J=7Hz), 2,33(s, 3H), 3,15(dq, 1H, J=7Hz, J=7Hz), 3,2-3,3(m, 4H), 4,27(q, 2H, J=7Hz), 4,71(s, 2H), 6,71(d, 1H, J=8Hz), 7,64(d, 2H, J=8Hz), 7,75(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,81(d, 1H, J=2Hz), 8,00(d, 2H, J=8Hz).

(3) Ácido [4-[3-[2-(4-Trifluorometil)fenil-4-isopropil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]acético

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 2 por medio del compuesto éster obtenido (rendimiento 88%).

40 Polvo blanco (Pf: 145-155°C)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,33 (d, 6H, J=7Hz), 2,32(s,3H), 3,15(dq, 1H, J=7Hz, J=7Hz), 3,2-3,3(m, 4H), 4,76(s, 2H), 6,75(d, 1H, J=8Hz), 7,64(d, 2H, J=8Hz), 7,81(dd, 1H, 10 J=2, 8Hz), 7,82(d, 1H, J=2Hz), 8,00 (d, 2H, J=8Hz).

Ejemplo 4

Ácido 2-[4-[3-[2-(4-Trifluorometil)fenil-4-isopropil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

45 (1) 2-[4-[3-[2-(4-Trifluorometil)fenil-4-isopropil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropionato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 1 utilizando el intermedio de síntesis del Ejemplo 3, a saber 3-[2-(4-trifluorometil)fenil-4-isopropil-5-tiazolil]-1-(3-metil-4-hidroxifenil)propan-1-ona (rendimiento 74%).

Aceite incoloro

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,21(t, 3H, J=7Hz), 1,33(d, 6H, J=7Hz), 1,65(s, 6H), 2,27(s, 3H), 3,15(dq, 1H, J=7Hz, J=7Hz), 3,2-3,3(m, 4H), 4,22(q, 2H, J=7Hz), 6,62(d, 1H, J=8Hz), 7,64(d, 2H, J=8Hz), 7,70(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,80(d, 1H, J=2Hz), 8,00(d, 2H, J=8Hz).

5 (2) Ácido 2-[4-[3-[2-(4-Trifluorometil)fenil-4-isopropil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (3) del Ejemplo 1 utilizando el compuesto éster obtenido (rendimiento 90%).

Producto amorfo amarillo pálido

10 ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,33(d, 6H, J=7Hz), 1,67(s, 6H), 2,27(s, 3H), 3,14(dq, 1H, J=7Hz, J=7Hz), 3,2-3,3(m, 4H), 6,75(d, 1H, J=8Hz), 7,63(d, 2H, J=8Hz), 7,72(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,80(d, 1H, J=2Hz), 7,99(d, 2H, J=8Hz).

Ejemplo 5

Ácido [2-Alil-4-[3-[2-(2,4-diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]fenoxi]acético.

(1) 3-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]-1-(4-hidroxifenil)propan-1-ona

15 A THF helado (15 mL) se añadió de hidruro de sodio al 60% (120 mg, 3,00 mmol). Posteriormente, se añadió gota a gota una solución de 2-[4-benciloxi]benzoil]acetato de etilo (900 mg, 3,02 mmol) en THF (15 mL) durante 30 minutos. La mezcla se dejó a temperatura ambiente, y posteriormente se agitó durante 30 minutos. A la mezcla se añadió 4-yodometil-5-isopropil-2-(2,4-diclorofenil)oxazol (1,20 g, 3,00 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 20 horas bajo atmósfera de nitrógeno, y se dejó a temperatura ambiente. Se eliminó el THF a presión reducida. Al residuo se añadió ácido acético (7,5 mL)-ácido clorhídrico conc. (2,0 mL), y la mezcla se sometió a reflujo durante 5 horas, y se dejó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con a solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de potasio, agua, y una solución salina, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el acetato de etilo a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (3/1) para dar el compuesto deseado (650 mg) como un cristal blanco amarillento pálido (rendimiento 53%).

25 ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,32 (d, 6H, J=7Hz), 2,96 (t, 2H, J=7Hz), 3,22 (dq, 1H, J=7Hz, J=7Hz), 3,25(t, 2H, J=7Hz), 6,77(d, 2H, J=8Hz), 7,29(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,49(d, 1H, J=2Hz), 7,60(s, 1H), 7,76(d, 2H, J=8Hz), 7,84(d, 1H, J=8Hz).

(2) 3-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]-1-(4-aliloxifenil)propan-1-ona

30 Se suspendieron en acetona (5 mL) 3-[2-(2,4-diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]-1-(4-hidroxifenil)propan-1-ona (202 mg, 0,50 mmol) y carbonato de potasio (103 mg, 0,75 mmol). Se añadió bromuro de alilo (91 mg, 0,75 mmol) a la suspensión mientras se enfriaba con hielo. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y una solución salina, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el acetato de etilo a presión reducida para dar el presente compuesto (205 mg) como un residuo sólido amarillo pálido (rendimiento 92%).

35 ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,30(d, 6H, J=7Hz), 2,96(t, 2H, J=7Hz), 3,18(dq, 1H, J=7Hz, J=7Hz), 3,34(t, 2H, J=7Hz), 4,59 (dt, 2H, J=2, 5Hz), 5,25-5,35(m, 1H), 5,40-5,45(m, 1H), 5,95-6,10(m, 1H), 6,93(d, 2H, J=9Hz), 7,29(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,49(d, 1H, J=2Hz), 7,89(d, 1H, J=8Hz), 7,96(d, 2H, J=9Hz).

(3) 3-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]-1-(3-alil-4-hidroxifenil)propan-1-ona

40 Se calentó a 180°C 3-[2-(2,4-diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]-1-(4-aliloxifenil)propan-1-ona (200 mg, 0,45 mmol) durante 5 horas. El compuesto se dejó a temperatura ambiente, el compuesto resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (3/1) para dar el compuesto deseado (36 mg) como aceite amarillo pálido (rendimiento 18%).

45 ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,30(d, 6H, J=7Hz), 2,96(t, 2H, J=7Hz), 3,18(dq, 1H, J=7Hz, J=7Hz), 3,33(t, 2H, J=7Hz), 3,43(d, 2H, J=6Hz), 5,1-5,2(m, 2H), 5,51(s, 1H), 5,85-6,1(m, 1H), 6,82(d, 1H, J=8Hz), 7,29(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,49(d, 1H, J=2Hz), 7,79(d, 1H, d, J=2Hz), 7,80(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,88(d, 1H, J=8Hz).

(4) [2-Alil-4-(3-[2-(2,4-diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]fenoxi]acetato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (1) del Ejemplo 2 (rendimiento 84%).

Aceite incoloro

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,29 (t, 3H, J=7Hz), 1,30(d, 6H, J=7Hz), 2,96(t, 2H, J=7Hz), 3,18(dq, 1H, J=7Hz,

J=7Hz), 3.,33(t, 2H, J=7Hz), 3,47(d, 2H, J=6Hz), 4,26(q, 2H, J=7Hz), 4,69(s, 2H), 5,05-5,15(m, 2H), 5,95-6,10(m, 1H), 6,73(d, 1H, J=8Hz), 7,30(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,49(d, 1H, J=2Hz), 7,83(d, 1H, J=2Hz), 7,84(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,88(d, 1H, J=8Hz).

(5) Ácido (2-Alil-4-[3-[2-(2,4-diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]fenoxi]acético

5 El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 2 (rendimiento 81%).

Polvo blanco (Pf: 145-150°C)

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,30(d, 6H, J=7Hz), 2,96(t, 2H, J=7Hz), 3,19(dq, 1H, J=7Hz, J=7Hz), 3,32(t, 2H, J=7Hz), 3,46(d, 2H, J=6Hz), 4,71(s, 2H), 5,05-5,15(m, 2H), 5,95-6,10(m, 1H), 6,95(d, 1H, J=8Hz), 7,30(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,49(d, 1H, J=2Hz), 7,81(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,83(d, 1H, J=2Hz), 7,86(d, 1H, J=8Hz).

10 Ejemplo 6

Ácido [4-[3-[2-(2-Hidroxi-4-clorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-2-metilfenoxi]acético

(1) 3-(2-(2-Metoxi-4-clorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil)-1-(3-metil-4-hidroxifenil)propan-1-ona

A THF helado (50 mL) se añadió hidruro de sodio al 60% (204 mg, 5,10 mmol). Posteriormente, se añadió gota a gota una solución de 2-[(3-metil-4-benciloxi)benzoi]acetato de etilo (1,6 g, 5,12 mmol) en THF (25 mL) durante 30 minutos. La mezcla se dejó a temperatura ambiente, y posteriormente se agitó durante 30 minutos. A la mezcla se añadió 4-yodometil-5-isopropil-2-(2-metoxi-4-clorofenil)oxazol (2,00 g, 5,11 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 20 horas bajo atmósfera de nitrógeno, y se dejó a temperatura ambiente. Se eliminó el THF a presión reducida. Al residuo se añadió ácido acético (16 mL)-ácido clorhídrico conc. (4 mL), y la mezcla se sometió a reflujo durante 10 horas con calentamiento. La mezcla se dejó a temperatura ambiente, y se vertió en agua helada. Se añadió acetato de etilo a la mezcla. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de potasio, agua y una solución salina, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el acetato de etilo a presión reducida y el residuo obtenido se filtró, se lavó con un éter y hexano para dar el compuesto deseado como polvo blanco. Posteriormente, los lavados se concentraron y el residuo se filtró, se lavó con un éter y hexano de la misma manera que se mencionó antes. El polvo obtenido se mezcló con el polvo obtenido previamente y el polvo mixto se secó a presión reducida para dar el compuesto deseado (1,8 g) como cristal blanco amarillento pálido (rendimiento 70%).

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,32(d, 6H, J=7Hz), 2,18(s, 3H), 2,91(t, 2H, J=7Hz), 3,06(t, 2H, J=7Hz), 3,18(dq, 1H, J=7Hz, J=7Hz), 3,87(s, 3H), 6,70(d, 1H, J=8Hz), 6,99(d, 1H, J=2Hz), 7,03(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,41(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,49(d, 1H, J=2Hz), 7,83(d, 1H, J=8Hz), 8,94(s, 1H).

30 (2) 3-[2-(2-Hidroxi-4-clorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]-1-(3-metil-4-hidroxifenil)propan-1-ona

La 3-(2-(2-metoxi-4-clorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil)-1-(3-metil-4-hidroxifenil)propan-1-ona obtenida (621 mg, 1,50 mmol) se suspendió en cloruro de metileno (30 mL) y se enfrió en hielo. A la suspensión, se añadió gota a gota una solución 1 M de tricloruro de boro (BCl₃) en cloruro de metileno (3,0 mL, 3,00 mmol) durante 1 minuto. La mezcla se dejó a temperatura ambiente, se agitó durante 72 horas y se vertió en agua helada. Se añadieron cloroformo e hidrógeno carbonato de sodio saturado a la mezcla. La fase orgánica se lavó con agua y una solución salina, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El cloroformo se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (3/1) para dar el compuesto deseado (385 mg) como un aceite incoloro (rendimiento 64%).

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,31(d, 6H, J=7Hz), 2,27(s, 3H), 2,94(t, 2H, J=7Hz), 3,19(dq, 1H, J=7Hz, J=7Hz), 3,29(t, 2H, J=7Hz), 5,22(s, 1H), 6,79(d, 1H, J=8Hz), 6,90(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,04(d, 1H, J=2Hz), 7,68(d, 1H, J=8Hz), 7,74(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,78(d, 1H, J=2Hz), 11,50(s, 1H).

(3) [4-[3-[2-(2-Hidroxi-4-clorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-2-metilfenoxi]acetato de etilo

La 3-[2-(2-hidroxi-4-clorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]-1-(3-metil-4-hidroxifenil)propan-1-ona obtenida (378 mg, 0,95 mmol) se disolvió en acetona (20 mL). A la solución se añadieron carbonato de potasio (158 mg, 0,95 mmol) y bromoacetato de etilo (158 mg, 0,95 mmol) mientras se enfriaba con hielo. La mezcla se dejó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. Después de filtrar los productos insolubles, la mezcla se lavó con acetona para eliminar el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (4/1) para dar el compuesto deseado (315 mg) como sólido blanco (rendimiento 69%).

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,29(t, 3H, J=7Hz), 1,31 (d, 6H, J=7Hz), 2,31(s, 3H), 2,94(t, 2H, J=7Hz), 3,20(dq, 1H, J=7Hz, J=7Hz), 3,30(t, 2H, J=7Hz), 4,26(q, 2H, J=7Hz), 4,69(s, 2H), 6,70(d, 1H, J=8Hz), 6,90(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,04(d, 1H, J=2Hz), 7,68(d, 1H, J=8Hz), 7,75-7,85(m, 2H), 11,48(s, 1H).

(4) Ácido [4-[3-[2-(2-Hidroxi-4-clorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-2-metilfenoxi]acético

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 2 (rendimiento 87%).

Polvo blanco (Pf: 159-161°C)

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,31(d, 6H, J=7Hz), 2,31(s, 3H), 2,94(t, 2H, J=7Hz), 3,19(dq, 1H, J=7Hz, J=7Hz), 3,30(t, 2H, J=7Hz), 4,76(s, 2H), 6,74 (d, 1H, J=8Hz)', 6,90(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,04(d, 1H, J=2Hz), 7,68(d, 1H, J=8Hz), 7,80-7,85(m, 2H).

Ejemplo 7

Ácido [4-[3-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-2-metilfenilsulfanil]acético

(1) 3-[2-(2,4-Diclorofenil)-S-isopropil-4-oxazolil]-1-

[3-metil-4-(dimetiltiocarbamoilo)fenil]propan-1-ona

10 En dioxano seco (5 mL), se suspendieron 3-(2-(2,4-diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil)-1-(3-metil-4-hidroxifenil)propan-1-ona (417 mg, 1,00 mmol) obtenida en (1) del Ejemplo 1, 4-dimetilaminopiridina (12 mg, 0,10 mmol) y trietilamina (0,28 mL, 2,00 mmol). A la solución, se añadió cloruro de dimetiltiocarbamoilo (148 mg, 1,20 mmol) mientras se enfriaba con hielo. La temperatura de reacción aumentó y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se dejó a temperatura ambiente. A la mezcla, se añadieron nuevamente 4-dimetilaminopiridina (12 mg, 0,10 mmol) y cloruro de dimetiltiocarbamoilo (148 mg, 1,20 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente, y se vertió en agua helada. Se añadió acetato de etilo a la mezcla. La fase orgánica se lavó con agua y una solución salina, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el acetato de etilo a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (3/1), y cloroformo/metanol (100/1) para dar el compuesto deseado (170 mg) como una mezcla con los materiales de partida.

(2) 3-[2(2,4-Diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]-1-[3-metil-4-(dimetilcarbamoilsulfanil)fenil]propan-1-ona

El compuesto de tiocarbamoilo bruto obtenido (160 mg) se disolvió en n-tetradecano (10 mL). La solución se sometió a reflujo a la temperatura interna de 250°C durante 8 horas. La mezcla se dejó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (3/1) para dar el compuesto deseado (120 mg) como un aceite amarillo pálido (rendimiento en dos etapas: 24%).

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,31(d, 6H, J=7Hz), 2,45(s, 3H), 2,97(t, 2H, J=7Hz), 3,0-3,2(br, 6H), 3,19(dq, 1H, J=7Hz, J=7Hz), 3,38(t, 2H, J=7Hz), 7,30(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,48(d, 1H, J=2Hz), 7,57(d, 1H, J=8Hz), 7,78(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,88(d, 1H, J=2Hz), 7,89(d, 1H, J=8Hz).

(3) 3-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]-1-(3-metil-4-mercaptofenil)propan-1-ona

30 El compuesto de carbamoilo obtenido (110 mg, 0,22 mmol) se disolvió en metanol seco (5 mL). A la solución, se añadió MeONa 0,5 N (0,66 mL, 0,33 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 20 horas, y se dejó a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua helada. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 3 N. Se añadió acetato de etilo a la mezcla. La fase orgánica se lavó con agua y una solución salina, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el acetato de etilo a presión reducida para obtener el compuesto deseado (80 mg) como aceite amarillo pálido (rendimiento 84%).

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,30 (d, 6H, J=7Hz), 2,34(s, 3H), 2,96(t, 2H, J=7Hz), 3,18(dq, 1H, J=7Hz, J=7Hz), 3,34(t, 2H, J=7Hz), 3,51(s, 1H), 7,2-7,3(m, 2H), 7,49(d, 1H, J=2Hz), 7,66(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,75(d, 1H, J=2Hz), 7,88(d, 14, J=8Hz).

(4) [4-(3-[2-(2,4-diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-2-metilfenilsulfanil]acetato de etilo

40 El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (1) del Ejemplo 2 (rendimiento 89%).

Aceite incoloro

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,25(t, 3H, J=7Hz), 1,30(d, 6H, J=7Hz), 2,39(s, 3H), 2,96(t, 2H, J=7Hz), 3,18(dq, 1H, J=7Hz, J=7Hz), 3,35(t, 2H, J=7Hz), 3,73(s, 2H), 4,20(q, 2H, J=7Hz), 7,2-7, (m, 2H), 7,49(d, 1H, J=2Hz), 7,7-7,8(m, 2H), 7,88(d, 1H, J=8Hz).

45 (5) Ácido [4-[3-[2-(2,4-diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-2-metilfenilsulfanil]acético

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 2 por medio del compuesto éster obtenido (rendimiento 71%).

Polvo blanco (Pf: 140-145°C)

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,30(d, 6H, J=7Hz), 2,39(s, 3H), 2,96(t, 2H, J=7Hz), 3,19 (dq, 1H, J=7Hz, J=7Hz), 3,32(t, 2H, J=7Hz), 3,77(s, 2H), 7,2-7,35(m, 2H), 7,49(d, 1H, J=2Hz), 7,7-7,8(m, 2H), 7,87(d, 1H, J=8Hz).

Ejemplo 8

Ácido 2-[4-[3-[2-(2-Hidroxi-4-clorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

5 (1) 2-[4-[3-[2-(2-hidroxi-4-clorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropionato de etilo

En metil etil cetona (10 mL), se suspendieron 3-[2-(2-hidroxi-4-clorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]-1-(3-metil-4-hidroxifenil)propan-1-ona (150 mg, 0,38 mmol), 2-bromo-2-metilpropionato de etilo (146 mg, 0,75 mmol) y carbonato de potasio (103 mg, 0,75 mmol). La suspensión se sometió a reflujo durante 20 horas, y se dejó a temperatura ambiente. Después de filtrar los productos insolubles, la mezcla se lavó con metil etil cetona para eliminar el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (8/1) para dar el compuesto deseado (83 mg) como un aceite incoloro (rendimiento 43%).

10 ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,21(t, 3H, J=7Hz), 1,31 (d, 6H, J=7Hz), 1,64(s, 6H), 2,25(s, 3H), 2,93(t, 2H, J=7Hz), 3,19(dq, 1H, J=7Hz, J=7Hz), 3,28(t, 2H, J=7Hz), 4,22(q, 2H, J=7Hz), 6,60(d, 1H, J=9Hz), 6,90(dd, 1H, J=2, 9Hz), 7,04(d, 1H, J=2Hz), 7,68(d, 1H, J=9Hz), 7,70(dd, 1H, J=2, 9Hz), 7,78(d, 1H, J=2Hz), 11,48(s, 1H).

15 (2) Ácido 2-[4-[3-[2-(2-Hidroxi-4-clorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (3) del Ejemplo 2 por medio del compuesto éster obtenido (rendimiento 33%).

Producto amorfo blanco pálido

20 ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,31(d, 6H, J=7Hz), 1,68(s, 6H), 2,27(s, 3H), 2,94(t, 2H, J=7Hz), 3,20(dq, 1H, J=7Hz, J=7Hz), 3,29(t, 2H, J=7Hz), 6,77(d, 1H, J=9Hz), 6,90(dd, 1H, J=2, 9Hz), 7,04(d, 1H, J=2Hz), 7,68(d, 1H, J=9Hz), 7,74(dd, 1H, J=2, 9Hz), 7,80(d, 1H, J=2Hz).

Ejemplo de referencia 9

Ácido [4-[3-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]-1-propenil]-2-metilfenoxi]acético

(1) 4-[3-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-isopropiloxazol-4-il]-1-hidroxipropil]-2-metilfenol

25 A una solución de hidruro de aluminio y litio (92 mg, 2,42 mmol) en THF seco (20 mL), se añadió gradualmente 3-[2-(2,4-diclorofenil)-5-isopropiloxazol-4-il]-1-(4-hidroxi-3-metilfenil)propan-1-ona (1,01 g, 2,41 mmol) mientras se enfriaba con hielo. La mezcla se agitó durante 1 hora y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente con hielo. A la mezcla, se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de sulfato de sodio. Después de filtrar los materiales insolubles, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua (15 mL) que contenía una pequeña cantidad de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto deseado (997 mg) como cristal amarillo ocre (rendimiento 98%).

30 ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,30(d, 3H, J=7Hz), 1,31(d, 3H, J=7Hz), 2,07(dt, 2H, J=7Hz, 7Hz), 2,24(s, 3H), 2,67(dt, 2H, J=2Hz, 7Hz), 3,07(m, 1H), 3,65(brs, 1H), 4,72(t, 2H, J=7Hz), 5,06(s, 1H), 6,71(d, 1H, J=8Hz), 7,06(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,15(d, 1H, J=2Hz), 7,30(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,50(d, 1H, J=2Hz), 7,91(d, 1H, J=8Hz).

(2) 4-[3-[2-(2,4-diclorofenil)-5-isopropiloxazol-4-il]-1-propenil]-2-metilfenol

Al compuesto fenólico obtenido (840 mg, 2,00 mmol), se añadió DMSO (8 mL). La mezcla se agitó a 150°C durante 2 horas y se dejó a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (20 mL) a la mezcla. La mezcla se lavó con agua (20 mL) y posteriormente una solución salina saturada (20 mL). Después la mezcla se secó con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recristalizó con acetato de etilo/hexano = 1/10 (6,6 mL) para dar el compuesto deseado (58 mg) como cristal amarillo pálido (rendimiento total 81%).

40 ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,31(d, 6H, J=7Hz), 2,22(s, 3H), 3,1301, 1H), 3,45 (dd, 2H, J=1Hz, 6Hz), 4,72 (brs, 1H), 6,19(dt, 1H, J=6Hz, 16Hz), 6,37(d, 1H, J=16Hz), 6,69(d, 1H, J=8Hz), 7,06(d, 1H, J=8Hz), 7,12(s, 1H), 7,30(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,50(d, 1H, J=2Hz), 7,93(d, 1H, J=8Hz).

45 (3) [4-[3-[2-(2,4-diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]-1-propenil]-2-metilfenoxi]acetato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (1) del Ejemplo 2.

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,29(t, 3H, J=7Hz), 1,31(d, 6H, J=7Hz), 2,27(s, 3H), 3,12(m, 1H), 3,46(dd, 2H, J=1Hz, 6Hz), 4-25(q, 2H, J=7Hz), 4,61(s, 2H), 6,22(dt, 1H, J=6Hz, 16Hz), 6,39(d, 1H, J=16Hz), 6,63(d, 1H, J=8Hz), 7,10(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,18(d, 1H, J=2Hz), 7,30(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,50(d, 1H, J=2Hz), 7,94(d, 1H, J=8Hz).

(4) Ácido (4-[3-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-isopropil-4-35 oxazolil]-1-propenil]-2-metilfenoxi]acético

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 2.

Cristal amarillo pálido (Pf: 143-144°C)

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 1,27(d, 6H, J=7Hz), 2,17(s, 3H), 3,22(m, 1H), 3,43(d, 2H, J=6Hz), 4-66(s, 2H), 6,21(dt, 1H, J=6Hz, 16Hz), 6,39(d, 1H, J=16Hz), 6,74(d, 1H, J=8Hz), 7,14(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,22(d, 1H, J=2Hz), 7,56(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,78(d, 1H, J=2Hz), 7,98(d, 1H, J=8Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2968, 2931, 1734, 1564, 1502, 1458, 1387, 1242, 1203, 1138, 1119, 966, 804.

Ejemplo de referencia 10

Ácido [4-[3-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]-1-propenil]-2-metilfenoxi]acético

10 (1) [4-[3-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]-1-propenil]-2-metilfenoxi]acetato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en Ejemplo 9.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,29(t, 3H, J=7Hz), 1,34(d, 6H, J=7Hz), 2,28(s, 3H), 3,12(m, 1H), 3,67(dd, 2H, J=1Hz, 6Hz), 4,26(q, 2H, J=7Hz), 4,62(s, 2H), 6,17(dt, 1H, J=6Hz, 16Hz), 6,40(d, 1H, J=16Hz), 6,65(d, 1H, J=8Hz), 7,11(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,19(d, 1H, J=2Hz), 7,64(d, 2H, J=8Hz), 8,01(d, 2H, J=8Hz).

15 (2) Ácido [4-[3-[4-Isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]-1-propenil]-2-metilfenoxi]acético

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 2.

Polvo amarillo pálido (Pf: 125-128°C)

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,34(d, 6H, J=7Hz), 2,28(s, 3H), 3,13(m, 1H), 3,68(dd, 2H, J=1Hz, 6Hz), 4,68(s, 2H), 6,19(dt, 1H, J=6Hz, 16Hz), 6,40(d, 1H, J=16Hz), 6,69(d, 1H, J=8Hz), 7,13(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,20(d, 1H, J=2Hz), 7,64(d, 2H, J=8Hz), 8,01(d, 2H, J=8Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2974, 1751, 1506, 1325, 1252, 1225, 1169, 1136, 1122, 1119, 1066, 843.

Ejemplo 11

Ácido [4-[3-[4-Hexil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]acético

(1) [4-[3-[4-hexil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]acetato de etilo

25 El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (1) del Ejemplo 2.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0,89(t, 3H, J=7Hz), 1,29(t, 3H, J=7Hz), 1,3-1,5(m, 6H), 1,7-1,8(m, 2H), 2,33(s, 3H), 2,75(t, 2H, J=8Hz), 3,2-3,3(m, 4H), 4,27(q, 2H, J=7Hz), 4,71(s, 2H), 6,72(d, 1H, J=8Hz), 7,64(d, 2H, J=8Hz), 7,8-7,9(m, 2H), 7,97(dd, 2H, J=1Hz, 8Hz).

(2) Ácido (4-[3-[4-Hexil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]acético

30 El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 2.

Producto amorfo amarillo

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0,88(t, 3H, J=7Hz), 1,3-1,5(m, 6H), 1,7-1,8(m, 2H), 2,32(s, 3H), 2,75(t, 2H, J=8Hz), 3,2-3,3(m, 4H), 4,76(s, 2H), 6,75(d, 1H, J=8Hz), 7,64(d, 2H, J=8Hz), 7,7-7,9(m, 2H), 7,97(dd, 2H, J=1Hz, 8Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2954, 2929, 2858, 1724, 1676, 1603, 1500, 1441, 1327, 1284, 1219, 1169, 1142, 1111, 1068.

35 Ejemplo 12

Ácido 2-[4-[3-[4-Hexil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

(1) 2-[4-[3-[4-hexil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropionato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 1.

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0,89(t, 3H, J=7Hz), 1,21(t, 3H, J=7Hz), 1,2-1,5(m, 6H), 1,65(s, 6H), 1,7-1,8(m, 2H), 2,27(s, 3H), 2,74(t, 2H, J=8Hz), 3,2-3,3(m, 4H), 4,22(q, 2H, J=7Hz), 6,62(d, 1H, J=8Hz), 7,64(d, 2H, J=8Hz), 7,70(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,80(d, 1H, J=2Hz), 7,98(d, 2H, J=8Hz).

(2) Ácido 2-(4-[3-[4-Hexil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi)-2-metilpropiónico

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (3) del Ejemplo 1.

Aceite amarillo

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 088(t, 3H, J=7Hz), 1,3-1,5(m, 6H), 1,6-1,8(m, 2H), 1,69(s, 6H), 2,27(s, 3H), 2,74(t, 2H, J=8Hz), 3,2-3,3(m, 4H), 6,75(d, 1H, J=8Hz), 7,63(d, 2H, J=8Hz), 7,72(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,80(d, 1H, J=2Hz), 7,97(d, 2H, J=8Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2956, 2927, 2858, 1741, 1678, 1601, 1500, 1325, 1261, 1169, 1124, 1066, 845.

Ejemplo de referencia 13

Ácido 2-(4-[3-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]-1-propenil]-2-metilfenoxi)-2-metilpropiónico

10 (1) 2-[4-[3-(4-Isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil)-1-propenil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropionato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 1.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,25(t, 3H, J=7Hz), 1,34(d, 6H, J=7Hz), 1,55(s, 6H), 2,21(s, 3H), 3,12(m, 1H), 3,67(dd, 2H, J=1Hz, 6Hz), 4,24(q, 2H, J=7Hz), 6,17 (dt, 1H, J=6Hz, 16Hz), 6,38(d, 1H, J=16Hz), 6,60(d, 1H, J=8Hz), 7,03(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,16(d, 1H, J=2Hz), 7,64(d, 2H, J=8Hz), 8,01(d, 2H, J=8Hz).

15 (2) Ácido 2-[4-(3-[4-Isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]-1-propenil)-2-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (3) del Ejemplo 1.

Aceite amarillo

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,34(d, 6H, J=7Hz), 1,61(s, 6H), 2,23(s, 3H), 3,13(m, 1H), 3,68(dd, 2H, J=1Hz, 6Hz), 6,20(dt, 1H, J=6Hz, 16Hz), 6,40(d, 1H, J=16Hz), 6,77(d, 1H, J=8Hz), 7,09(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,19(d, 1H, J=2Hz), 7,64(d, 2H, J=8Hz), 8,01(d, 2H, J=8Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2970, 2929, 2872, 1716, 1616, 1500, 1325, 1167, 1126, 1066, 964, 845.

Ejemplo 14.

Ácido [4-(3-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil)-3-metilfenoxi]acético

(1) [4-[3-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil]-3-metilfenoxi]acetato de etilo

25 El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (1) del Ejemplo 2.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,30(t, 3H, J=7Hz), 1,33(d, 6H, J=7Hz), 2,56(s, 3H), 3,15(m, 1H), 3,23(s, 4H), 4,28(q, 2H, J=7Hz), 4,65(s, 2H), 6,75(dd, 1H, J=2Hz, 9Hz), 6,78(d, 1H, J=2Hz), 7,64(d, 2H, J=9Hz), 7,70(d, 1H, J=9Hz), 8,00(d, 2H, J=9Hz).

(2) Ácido (4-[3-[4-Isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil]-3-metilfenoxi]acético

30 El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 2.

Cristal blanco (Pf: 136-142°C)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,33(d, 6H, J=7Hz), 2,56(s, 3H), 3,15(m, 1H), 3,23(s, 4H), 4,72(s, 2H), 6,7-6,8(m, 2H), 7,64(d, 2H, J=8Hz), 7,71(d, 1H, J=9Hz), 8,00(d, 2H, J=8Hz).

35 IR (KBr) cm^{-1} : 2962, 1741, 1672, 1603, 1574, 1450, 1325, 1260, 1236, 1211, 1168, 1126, 1066, 976, 849, 698, 611.

Ejemplo 15

Ácido [4-[3-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-3-metilfenoxi]acético

(1) [4-[3-[2-(2,4-diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-3-metilfenoxi]acetato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (1) del Ejemplo 2.

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,30(t, 3H, J=7Hz), 1,30(d, 6H, J=7Hz), 2,53(s, 3H), 2,94(t, 2H, J=7Hz), 3,19(m, 1H), 3,29(t, 2H, J=7Hz), 4,27(q, 2H, J=7Hz), 4,64(s, 2H), 6,72(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 6,76(d, 1H, J=2Hz), 7,30 (dd, 1H, J=2, 9Hz), 7,49(d, 1H, J=2Hz), 7,76(d, 1H, J=9Hz), 7,88(d, 1H, J=8Hz).

(2) Ácido [4-[3-[2-(2,4-diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-3-metilfenoxi]acético

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 2.

Cristal blanco (Pf: 97-102°C)

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,30(d, 6H, J=7Hz), 2,51(s, 3H), 2,93(t, 2H, J=7Hz), 3,19(m, 1H), 3,26(t, 2H, J=7Hz), 4,65(s, 2H), 6,71(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 6,75(d, 1H, J=2Hz), 7,29(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,48(d, 1H, J=2Hz), 7,72(d, 1H, J=8Hz), 7,85(d, 1H, J=8Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3454, 2976, 1730, 1682, 1637, 1605, 1564, 1460, 1383, 1363, 1317, 1242, 1201, 1178, 1120, 1072, 1051, 978, 868, 818, 741.

Ejemplo 16

10 Ácido [4-(3-[4-Isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil)-3-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

(1) [4-(3-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil)-3-metilfenoxi]-2-metilpropionato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 1.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,22(t, 3H, J=7Hz), 1,33(d, 6H, J=7Hz), 1,63 (s, 6H), 2,52(s, 3H), 3,14 (m, 1H), 3,22(s, 4H), 4,22(q, 2H, J=7Hz), 6,63(dd, 1H, J=2Hz, 9Hz), 6,90(d, 1H, J=2Hz), 7,64(d, 1H, J=9Hz), 7,64(d, 2H, J=9Hz), 8,00(d, 2H, J=9Hz).

(2) Ácido [4-(3-[4-Isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil)-3-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (3) del Ejemplo 1.

Producto amorfo amarillo

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,33(d, 6H, J=7Hz), 1,66(s, 6H), 2,53(s, 3H), 3,14(m, 1H), 3,23(s, 4H), 6,74(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 6,78(d, 1H, J=2Hz), 7,64(d, 2H, J=8Hz), 7,66(d, 1H, J=8Hz), 8,00(d, 2H, J=8Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3456, 2968, 2929, 2873, 1740, 1736, 1678, 1603, 1325, 1248, 1167, 1126, 1066.

Ejemplo 17

Ácido 2-[4-[3-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-3-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

(1) 2-[4-[3-(2-(2,4-diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil) propionil]-3-metilfenoxi]-2-metilpropionato de etilo

25 El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 1.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,22(t, 3H, J=7Hz), 1,30(d, 6H, J=7Hz), 1,63(s, 6H), 2,49(s, 3H), 2,93(t, 2H, J=7Hz), 3,18(m, 1H), 3,28(t, 2H, J=7Hz), 4,23(q, 2H, J=7Hz), 6,61 (dd, 1H, J=2Hz, 9Hz), 6,67(d, 1H, J=2Hz), 7,30 (dd, 1H, J=2Hz, 9Hz), 7,49(d, 1H, J=2Hz), 7,70(d, 1H, J=9Hz), 7,88(d, 1H, J=9Hz)

(2) Ácido 2-[4-[3-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-3-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

30 El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (3) del Ejemplo 1.

Cristal blanco (Pf: 98-100°C)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,30(d, 6H, J=7Hz), 1,63(s, 6H), 2,47(s, 3H), 2,92(t, 2H, J=7Hz), 3,1-3,3(m, 3H), 6,66(dd, 1H, J=2Hz, 9Hz), 6,73(d, 1H, J=2Hz), 7,27 (dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,48(d, 1H, J=2Hz), 7,55(d, 1H, J=9Hz), 7,83(d, 1H, J=8Hz).

35 IR (KBr) cm^{-1} : 2980, 2940, 1720, 1680, 1600, 1560, 1460, 1250, 1145, 1125.

Ejemplo 18

Ácido [4-[3-[4-Isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil]-2-propilfenoxi]acético

(1) 2-aliil-4-[3-(4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil) propionil]fenoxiacetato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2), (3) y (4) del Ejemplo 5.

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,29(t, 3H, J=7Hz), 1,33(d, 6H, J=7Hz), 3,15(m, 1H), 3,2-3,3(m, 4H), 3,48(d, 2H, J=7Hz), 4,26(q, 2H, J=7Hz), 4,71(s, 2H), 5,1-5,2(m, 2H), 5,9-6,1(m, 1H), 6,75(d, 1H, J=9Hz), 7,64(d, 2H, J=8Hz), 7,8-7,9(m, 2H), 8,00(d, 2H, J=8Hz).

(2) [4-[3-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil]-2-propilfenoxi]acetato de etilo

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0,95(t, 3H, J=7Hz), 1,28(t, 3H, J=7Hz), 1,33(d, 6H, J=7Hz), 1,6-1,8(m, 2H), 2,68(t, 2H, J=7Hz), 3,15(dq, 1H, J=7Hz, 7Hz), 3,2-3,3(m, 4H), 4,26(q, 2H, J=7Hz), 4,70(s, 2H), 6,72(d, 1H, J=9Hz), 7,64(d, 2H, J=8Hz), 7,7-7,9(m, 2H), 8,00(d, 2H, J=8Hz).

5 (3) Ácido [4-[3-[4-Isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil]-2-propilfenoxi]ácido acético

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 2.

Cristal blanco pálido (Pf: 145-150°C)

10 ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 0,96(t, 3H, J=7Hz), 1,33(d, 6H, J=7Hz), 1,6-1,8(m, 2H), 2,68(t, 2H, J=7Hz), 3,15(dq, 1H, J=7Hz, 7Hz), 3,2-3,3(m, 4H), 4,77(s, 2H), 6,76(d, 1H, J=9Hz), 7,64(d, 2H, J=8Hz), 7,7-7,9(m, 2H), 8,00(d, 2H, J=8Hz).

Ejemplo 19

Ácido 2-Alil-4-[3-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil]fenoxiacético

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 2.

Cristal amarillo pálido (Pf: 165-175°C)

15 ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,33(d, 6H, J=7Hz), 3,15 (dq, 1H, J=7Hz, 7Hz), 3,2-3,4(m, 4H), 3,48(d, 2H, J=7Hz), 4,76(x, 2H), 5,0-5,1(m, 2H), 5,9-6,1(m, 1H), 6,79(d, 1H, J=9Hz), 7,64(d, 2H, J=8Hz), 7,8-7,9(m, 2H), 8,00(d, 2H, J=8Hz).

Ejemplo de referencia 20

Ácido [4-[4-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]-1-buten-2-il]-2-metilfenoxi]acético

20 (1)[4-[4-[2-(2,4-diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]-1-buten-2-il]-2-metilfenoxil]acetato de etilo

En un éter seco (2 mL), se suspendió t-butóxido de potasio (120 mg, 1,07 mmol). Se añadió bromuro de etil trifenil fosfonio (350 mg, 0,98 mmol) a la suspensión. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de [4-[3-[2-(2,4-diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-2-metilfenoxi]etilo (450 mg, 0,89 mmol) y un éter seco (1,5 mL) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadieron bromuro de metil trifenil fosfonio (175 mg, 0,49 mmol), un éter seco (5 mL) y t-butóxido de potasio (60 mg, 0,53 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas, y se dejó a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (10 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla se lavó con agua (10 mL) y una solución salina saturada (10 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1/9) para dar el compuesto deseado (131 g) como un aceite incoloro (rendimiento 29%).

30 ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,24(d, 6H, J=7Hz), 1,30(t, 3H, J=7Hz), 2,29(s, 3H), 2,6-2,7(m, 2H), 2,8-3,0(m, 3H), 3,27(q, 2H, J=7Hz), 4,63(s, 2H), 5,00(d, 1H, J=1Hz), 5,23(d, 1H, J=1Hz), 7,66(d, 1H, J=8Hz), 8,21(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,26(d, 1H, J=2Hz), 7,31 (dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,50(d, 1H, J=2Hz), 7,92(d, 1H, J=8Hz).

35 (2) Ácido [4-[4-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]-1-buten-2-il]-2-metilfenoxi]acético

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 2.

Aceite amarillo pálido

40 ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,25(d, 6H, J=7Hz), 2,29(s, 3H), 2,6-2,7(m, 2H), 2,8-2,9(m, 2H), 2,93(m, 1H), 4,65(s, 2H), 5,01(d, 1H, J=1Hz), 5,23(d, 1H, J=1Hz), 6,69(d, 1H, J=8Hz), 7,22(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,26(d, 1H, J=2Hz), 7,32(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,50(d, 1H, J=2Hz), 7,91(d, 1H, J=8Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 3088, 2968, 2927, 2872, 1736, 1605, 1564, 1504, 1460, 1225, 1142, 1107.

Ejemplo de referencia 21

Ácido 2-[4-[4-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-isopropil-4 oxazolil]-1-buten-2-il]-2-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

(1) 2-[4-[4-(2-(2,4-diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil)-1-buten-2-il]-2-metilfenoxi]-2-metilpropionato de etilo

45 El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 1.

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,23(d, 6H, J=7Hz), 1,26(t, 3H, J=7Hz), 1,59(s, 6H), 2,30(s, 3H), 2,6-2,7(m, 2H), 2,8-3,0(m, 3H), 3,25(q, 2H, J=7Hz), 4,99(d, 1H, J=1Hz), 5,23(d, 1H, J=1Hz), 6,62(d, 1H, J=8Hz), 7,13(dd, 2H, J=1Hz, 8Hz), 7,24(d, 1H, J=2Hz), 7,31(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,50(d, 1H, J=2Hz), 7,92(d, 1H, J=8Hz).

(2) Ácido 2-[4-[4-(2-(2,4-Diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil)-1-buten-2-il]-2-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

5 El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (3) del Ejemplo 1.

Aceite marrón

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,24(d, 6H, J=7Hz), 1,61(s, 6H), 2,24(s, 3H), 2,6-2,7(m, 2H), 2,8-2,9(m, 2H), 2,91(m, 1H), 5,03(d, 1H, J=1Hz), 5,25(d, 1H, J=1Hz), 6,79(d, 1H, J=8Hz), 7,18(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,26(m, 1H), 7,31(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,50(d, 1H, J=2Hz), 7,91(d, 1H, J=8Hz).

10 IR (KBr) cm⁻¹: 2972, 2935, 2873, 1716, 1603, 1564, 1500, 1464, 1385, 1250, 1151, 1107.

Ejemplo 22

Ácido [4-[3-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolilo]-2-metilpropionil]-2-metilfenoxi]acético

(1) [4-[3-[2-(2,4-diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]-2-metilpropionil]-2-metilfenoxi]acetato de etilo

15 Se disolvió [4-(3-[2-(2,4-diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil)-2-metilfenoxi]acetato de etilo (450 mg, 0,89 mmol) en THF seco (4 mL). Se añadió gradualmente hidruro de sodio (40 mg, 1,00 mmol) a la solución. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,07 mL, 1,12 mmol) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó durante 10 horas a temperatura ambiente. Se añadieron hidruro de sodio (10 mg, 0,25 mmol) y yoduro de metilo (0,02 mL, 0,32 mmol) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó durante 19 horas 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (5 mL) al residuo. El residuo se lavó con una solución salina saturada (2 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1/9) para dar el compuesto deseado (218 mg) como un aceite incoloro (pureza 97%, rendimiento 29%).

25 ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,18(d, 3H, J=7Hz), 1,22(d, 3H, J=7Hz), 1,28(d, 3H, J=7Hz), 1,29(t, 3H, J=7Hz), 2,29(s, 3H), 2,63(dd, 1H, J=7Hz, 14Hz), 3,00(dd, 1H, J=7Hz, 14Hz), 3,10(m, 1H), 4,00(m, 1H), 4,26(q, 2H, J=7Hz), 4,68(s, 2H), 6,67(d, 1H, J=8Hz), 7,30(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,48(d, 1H, J=2Hz), 7,8-7,9(m, 2H), 7,85(d, 1H, J=8Hz).

(2) Ácido [4-[3-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]-2-metilpropionil]-2-metilfenoxi]acético

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 2.

Producto amorfo blanco

30 ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,18(d, 3H, J=7Hz), 1,22(d, 3H, J=7Hz), 1,28(d, 3H, J=7Hz), 2,28(s, 3H), 2,64(dd, 1H, J=7, 14Hz), 2,98(dd, 1H, J=7Hz, 14Hz), 3,13(m, 1H), 3,95(m, 1H), 4,64(s, 2H), 6,66(d, 1H, J=8Hz), 7,30(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,48(d, 1H, J=2Hz), 7,76(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,81(m, 1H), 7,82(d, 1H, J=8Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 3427, 2970, 2931, 2873, 1740, 1672, 1599, 1564, 1502, 1456, 1383, 1271, 1230, 1120.

Ejemplo 23

35 Ácido 2-[4-[3-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]-2-metilpropionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

(1) 2-[4-[3-[2-(2,4-diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]-2-metilpropionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropionato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 1.

40 ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,20(d, 3H, J=7Hz), 1,22(d, 3H, J=7Hz), 1,27(d, 3H, J=7Hz), 1,63(s, 3H), 1,63(s, 3H), 2,23(s, 3H), 2,62(dd, 1H, J=7Hz, 14Hz), 2,99(dd, 1H, J=7Hz, 14Hz), 3,10(m, 1H), 3,99(m, 1H), 4,20(q, 2H, J=7Hz), 6,58(d, 1H, J=8Hz), 7,30(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,48(d, 1H, J=2Hz), 7,73(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,80(d, 1H, J=2Hz), 7,85(d, 1H, J=8Hz).

(2) Ácido 2-(4-(3-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]-2-metilpropionil)-2-metilfenoxi)-2-metilpropiónico

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (3) del Ejemplo 1.

Producto amorfo blanco

45 ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,16(d, 3H, J=7Hz), 1,21(d, 3H, J=7Hz), 1,27(d, 3H, J=7Hz), 1,65(s, 3H), 1,66(s, 3H), 2,23(s, 3H), 2,63(dd, 1H, J=7Hz, 14Hz), 2,97(dd, 1H, J=7Hz, 14Hz), 3,13(m, 1H), 3,94(m, 1H), 6,71(d, 1H, J=8Hz),

7,26(m, 1H), 7,46(d, 1H, J=2Hz), 7,61(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,7-7,9(m, 214).

IR (KBr) cm^{-1} : 3456, 3431, 2972, 2933, 2873, 1740, 1674, 1599, 1564, 1498, 1462, 1385, 1257, 1142, 1119.

Ejemplo de referencia 24

Ácido [4-[3-[4-Isopropil-2-(4-trifluorometilfenil)-5-tiazolil]propenoil]-2-metilfenoxi]acético

5 (1) 3-(4-Isopropil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-il)-1-(4-metoximetoxi-3-metilfenil)propenona

A una mezcla de MeOH seco (3 mL) y THF seco (3 mL), se añadieron 4-isopropil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-carboxil aldehído (803 mg, 2,68 mmol), 1-(4-metoximetoxi-3-metilfenil)etanona (521 mg, 2,68 mmol) y metóxido de sodio (9 mg, 0,13 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. Se añadieron metóxido de sodio (36 mg, 0,53 mmol) y MeOH seco (3 mL) nuevamente a la mezcla. La mezcla resultante se agitó durante 26 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (30 mL) al residuo. El residuo se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL, 20 mL). La fase orgánica se añadió a la fase acuosa. La mezcla se lavó con una solución salina saturada (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1/9) para dar el compuesto deseado (1,04 g) como un cristal amarillo (rendimiento 81%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,39(d, 6H, J=7Hz), 2,33(s, 3H), 3,43(m, 1H), 3,51(s, 3H), 5,30(s, 2H), 7,14(d, 1H, J=8Hz), 7,30(d, 1H, J=15Hz), 7,71(d, 2H, J=8Hz), 7,8-7,9(m, 2H), 8,04(d, 1H, J=15Hz), 8,11(d, 2H, J=8Hz).

(2) 1-(4-Hidroxi-3-metilfenil)-3-[4-isopropil-2-(4-5 trifluorometilfenil)tiazol-5-il]propenona

En una mezcla de isopropanol (4 mL) y THF (16 mL), se disolvió 3-[4-isopropil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-il]-1-(4-metoximetoxi-3-metilfenil)propenona (1,04 g, pureza 99,6%, 2,18 mmol). A la mezcla, se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (2,6 mL). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, y durante 19 horas y 30 minutos a 65°C. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se suspendió en una mezcla de etanol (6 mL) y hexano (2 mL). Los cristales se filtraron, se lavaron con una mezcla de etanol (2 mL) y hexano (2 mL), y se secaron durante 30 minutos a temperatura ambiente a presión reducida para dar el compuesto deseado (908 mg) como un cristal amarillo (rendimiento 97%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,39(d, 6H, J=7Hz), 2,32(s, 3H), 3,44(m, 1H), 6,85(d, 1H, J=8Hz), 7,31(d, 1H, J=15Hz), 7,71(d, 2H, J=8Hz), 7,81(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,81(bs, 1H), 8,03(d, 1H, J=15Hz), 8,11(d, 2H, J=8Hz).

(3) [4-[3-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propenoil]-2-metilfenoxi]acetato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (1) del Ejemplo 2.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,31(t, 3H, J=7Hz), 1,39(d, 6H, J=7Hz), 2,38(s, 3H), 3,44(m, 1H), 4,29(q, 2H, J=7Hz), 4,74(s, 2H), 6,77(d, 1H, J=8Hz), 7,29(d, 1H, J=15Hz), 7,71(d, 2H, J=8Hz), 7,86(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,88(bs, 1H), 8,03(d, 1H, J=15Hz), 8,11(d, 2H, J=8Hz).

(4) Ácido [4-[3-(4-Isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propenoil]-2-metilfenoxi]acético

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 2.

35 Cristal amarillo (Pf: 203-205°C (desc.))

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=1/20$, 400MHz) δ : 1,39(d, 6H, J=7Hz), 2,37(s, 3H), 3,44(m, 1H), 4,71(s, 2H), 6,82(d, 1H, J=8Hz), 7,30(d, 1H, J=15Hz), 7,72(d, 2H, J=8Hz), 7,8-7,9(m, 2H), 8,03(d, 1H, J=15Hz), 8,11(d, 2H, J=8Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2964, 2870, 1761, 1741, 1601, 1581, 1329, 1269, 1230, 1188, 1171, 1132, 1109, 1168, 823.

Ejemplo de referencia 25

40 Ácido 2-[4-(3-[4-Isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propenoil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

(1) 2-[4-[3-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazol]propenoil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropionato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 1.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,23(t, 3H, J=7Hz), 1,38(d, 6H, J=7Hz), 1,68(s, 6H), 2,32(s, 3H), 3,44(m, 1H), 4,24(q, 2H, J=7Hz), 6,68(d, 1H, J=8Hz), 7,29(d, 1H, J=15Hz), 7,71(d, 2H, J=8Hz), 7,78(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,87(d, 1H, J=2Hz), 8,02(d, 1H, J=15Hz), 8,11(d, 2H, J=8Hz).

(2) Ácido 2-[4-[3-[4-Isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazol]propenoil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (3) del Ejemplo 1.

Cristal amarillo (Pf: 187-189°C)

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,38(d, 6H, J=7Hz), 1,72(s, 6H), 2,33(s, 3H), 3,46(m, 1H), 6,82(d, 1H, J=8Hz), 7,28(d, 1H, J=15Hz), 7,71(d, 2H, J=8Hz), 7,82(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,88(d, 1H, J=2Hz), 8,04(d, 1H, J=15Hz), 8,10(d, 2H, J=8Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 3466, 2972, 1740, 1657, 1655, 1639, 1603, 1500, 1327, 1325, 1273, 1169, 1128, 1068.

Ejemplo 26

Ácido [4-[3-[4-Isopropil-2-(4-metoxifenil)-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]propiónico

(1)[4-[3-[4-isopropil-2-(4-metoxifenil)-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]propionato de etilo

10 El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 1.

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,29(t, 3H, J=7Hz), 1,32(d, 6H, J=7Hz, 2,32(s, 3H), 3,11(dq, 1H, J=7Hz, 7Hz), 3,1-3,3(m, 4H), 3,84(s, 3H), 4,27(q, 2H, J=7Hz), 4,70(s, 2H), 6,71(d, 1H, J=8Hz), 6,8-7.0(m, 2H), 7,7-7.9(m, 4H).

(2) Ácido [4-[3-[4-Isopropil-2-(4-metoxifenil)-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxil]propiónico

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (3) del Ejemplo 1.

15 Cristal amarillo pálido (Pf: 170-172°C)

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,31(d, 6H, J=7Hz), 2,32(3H, s), 3,11(dq, 1H, J=7Hz, 7Hz), 3,1-3,3(m, 4H), 3,84(s, 3H), 4,76(s, 2H), 6,74(d, 1H, J=8Hz), 6,91(d, 2H, J=9Hz), 7,7-7,9(m, 4H).

IR (KBr) cm⁻¹: 2970, 1726, 1672, 1605, 1517, 1456, 1367, 1304, 1302, 1300, 1282, 1261, 1209, 1176, 1130, 1065, 1034, 1018, 995, 843, 824.

20 Ejemplo 27

Ácido [4-[3-[2-(3, 5-Difluorofenil)-4-isopropiltiazol-5-il]propionil]-2-metilfenoxi]acético

(1) [4-[3-[2-(3,5-difluorofenil)-4-isopropiltiazol-5-il]propionil]-2-metilfenoxi]acetato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (1) del Ejemplo 2.

25 ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,28(t, 3H, J=7Hz), 1,32(d, 6H, J=7Hz), 2,33(s, 3H), 3,14(m, 1H), 3,2-3,3(m, 4H), 4,27(q, 2H, J=7Hz), 4,71(s, 2H), 6,71(d, 1H, J=8Hz), 6,7-6.9(m, 1H), 7,4-7,5(m, 2H), 7,7-7,8(m, 2H).

(2) Ácido [4-[3-[2-(3,5-difluorofenil)-4-isopropiltiazol-5-il]propionil]-2-metilfenoxi]acético

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 2.

Cristal amarillo pálido (Pf: 125-128°C)

30 ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,31(d, 6H, J=7Hz), 2,32(s, 3H), 3,13(m, 1H), 3,2-3,3(m, 4H), 4,75(s, 2H), 6,7-6,8(m, 2H), 7,4-7,5(m, 2H), 7,7-7,9(m, 2H).

IR (KBr) cm⁻¹: 3446, 2970, 2929, 2376, 1749, 1743, 1676, 1620, 1599, 1533, 1504, 1502, 1458, 1439, 1363, 1321, 1271, 1230, 1176, 1136, 1134, 1132, 1072, 1053, 987, 879, 847, 808, 677.

Ejemplo 28

Ácido 2-[4-[3-[2-(3,5-Difluorofenil)-4-isopropil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

35 (1) 2-[4-[3-[2-(3, 5-difluorofenil)-4-isopropil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropionato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 1.

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,21(t, 3H, J=7Hz), 1,31(d, 6H, J=7Hz), 1,65(s, 6H), 2,27(3H, s), 3,13(dq, 1H, J=7Hz, 7Hz), 3,2-3,3(m, 4H), 4,22(q, 2H, J=7Hz), 6,62(d, 1H, J=9Hz), 6,79(dt, 1H, J=2Hz, 9Hz), 7,4-7,5(m, 2H), 7,69 (dd, 1H, J=2Hz, 9Hz), 7,79(d, 1H, J=2Hz).

40 (2) Ácido 2-[4-[3-[2-(3,5-Difluorofenil)-4-isopropilotiazol-5-il]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (3) del Ejemplo 1.

Cristal blanco (Pf: 132-133°C)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,31(d, 6H, J=7Hz), 1,69(s, 6H), 2,28(s, 3H), 3,13(dq, 1H, J=7Hz, 7Hz), 3,2-3,3(m, 4H), 6,77(d, 1H, J=9Hz), 6,7-6,8(m, 1H), 7,4-7,5(m, 2H), 7,73(dd, 1H, J=2Hz, 9Hz), 7,81(d, 1H, J=2Hz).

5 IR (KBr) cm^{-1} : 2974, 2927, 1741, 1652, 1620, 1605, 1535, 1506, 1502, 1458, 1363, 1327, 1321, 1284, 1263, 1147, 1122, 1068, 987, 876, 850, 675.

Ejemplo 29

Ácido [4-(3-[4-Isopropil-2-(2-naftil)-5-tiazolil]propionil)-2-metilfenoxi]acético

(1) [4-(3-[4-Isopropil-2-(2-naftil)-5-tiazolil]propionil)-2-metilfenoxi]acetato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (1) del Ejemplo 2.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,28(3H, t, J=7Hz), 1,37(6H, J=7Hz); 2,33(3H, s), 3,18 (1H, m), 3,2-3,3(4H, m), 4,25(2H, q, J=7Hz), 4,69(2H, s), 6,71(1H, d, J=8Hz), 6,4-6,5(2H, m), 7,7-7,9(5H, m), 8,04(1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 8,34(1H, s)

(2) Ácido [4-(3-[4-Isopropil-2-(2-naftil)-5-tiazolil]propionil)-2-metilfenoxi]acético

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 2.

15 Cristal amarillo pálido (Pf: 97-100°C)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,37 (6H, d, J=7Hz), 2,32(3H, s), 3,18(1H, m), 3,2-3,3(4H, m), 4,76(2H, s), 6,74(1H, d, J=8Hz), 7,4-7,5(2H, m), 7,7-7,9(5H, m), 8,03(1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 8,33(1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 3845, 3745, 3429, 2962, 2929, 2368, 2345, 1749, 1676, 1601, 1506, 1502, 1362, 1255, 1228, 1132, 1068, 858, 813, 748, 476, 420

20 Ejemplo 30

Ácido 2-[4-(3-[4-Isopropil-2-(2-naftil)-5-tiazolil]propionil)-2-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (3) del Ejemplo 1.

Cristal blanco (Pf: 164-166°C)

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,36(d, 6H, J=7Hz), 1,68(s, 6H), 2,28(s, 3H), 3,16(dq, 1H, J=7Hz, 7Hz), 3,2-3,41(m, 4H), 6,76(d, 1H, J=8Hz), 7,4-7,5(m, 2H), 7,73(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,8-7,9(m, 3H), 7,82(d, 1H, J=2Hz), 8-03(dd, 1H, J=2Hz, 9Hz), 8,34(s, 1H).

IR (KBr) cm^{-1} : 2966, 1741, 1655, 1620, 1605, 1365, 1284, 1263, 1180, 1147, 1146, 808, 750.

Ejemplo 31

Ácido (4-(3-[2-(4-Butilfenil)-4-isopropil-5-tiazolil]propionil)-2-metilfenoxi]acético

30 (1) 4-(3-[2-(4-Butilfenil)-4-isopropil-5-tiazolil]propionil)-2-metilfenoxi]acetato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (1) del Ejemplo 2.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0,92(3H, t, J=7Hz), 1,29(3H, J=7Hz), 1,32(6H, d, J=7Hz), 1,3-1,4(2H, m), 1,5-1,6(2H, m), 2,32(3H, s), 2,62(2H, t, J=8Hz), 3,15(1H, m), 3,2-3,3(4H, m), 4,26(2H, q, J=7Hz), 4,70(2H, s), 6,71(1H, d, J=8Hz), 7,19(2H, d, J=8Hz), 7,7-7,8(4H, m)

35 (2) Ácido [4-(3-[2-(4-Butilfenil)-4-isopropil-5-tiazolil]propionil)-2-metilfenoxi]acético

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 2.

Producto amorfo amarillo pálido

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0,92(3H, t, J=7Hz), 1,31(6H, d, J=7Hz), 1,3-1,4(2H, m), 1,5-1,7(2H, m), 2,31(3H, s), 2,62(2H, t, J=8Hz), 3,12(1H, m), 3,1-3,3(4H, m), 4,74(2H, s), 6,72(1H, d, J=8Hz), 7,19(2H, d, J=8Hz), 7,7-7,8(4H, m).

40 IR (KBr) cm^{-1} : 3435, 2960, 2929, 2870, 2860, 2368, 1741, 1676, 1601, 1502, 1456, 1414, 1360, 1319, 1275, 1230, 1176, 1138, 1065, 985, 885, 837, 812, 627.

Ejemplo 32

Ácido 2-[4-[3-[2-(4-Butilfenil)-4-isopropil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

(1) 2-[4-[3-[2-(4-Butilfenil)-4-isopropil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropionato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 1.

- 5 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0,92(t, 3H, J=7Hz), 1,21(t, 3H, J=7Hz), 1,32(d, 6H, J=7Hz), 1,3-1,4(m, 2H), 1,5-1,7(m, 2H), 1,65(s, 6H), 2,26(s, 3H), 2,62(t, 2H, J=8Hz), 3,11(dq, 1H, J=7Hz, 7Hz)3,2-3,3(m, 4H), 4,22(q, 2H, J=7Hz), 6,61(d, 1H, J=9Hz), 7,19(d, 2H, J=8Hz), 7,70(dd, 1H, J=2Hz, 9Hz), 7,79(d, 2H, J=8Hz), 7,79(d, 1H, J=2Hz).

(2) Ácido 2-[4-[3-[2-(4-Butilfenil)-4-isopropil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (3) del Ejemplo 1.

- 10 Cristal blanco (Pf: 121-122°C)

^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0,92(t, 3H, J=7Hz), 1,31(d, H, J=7Hz) 1,3-1,4(m, 2H), 1,5-1,7(m, 2H), 1,68(s, 6H), 2,27(s, 3H), 2,62(t, 2H, J=8Hz), 3,11(dq, 1H, J=7Hz, 7Hz), 3,2-3,3(m, 4H), 6,76(ld, 1H, J=9Hz), 7,19(d, 2H, J=8Hz), 7,72(dd, 1H, J=2Hz, 9Hz), 7,78(d, 2H, J=8Hz), 7,80(d, 1H, 15 J=2Hz).

Ejemplo 33

- 15 Ácido [4-[3-[4-Isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil]-2-clorofenoxi]acético

(1) (4-[3-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil]-2-clorofenoxi]acetato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (1) del Ejemplo 2.

- 20 ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,29(t, 3H, J=7Hz), 1,34(d, 6H, J=7Hz), 3,15(m, 1H), 3,26(s, 4H), 4,27(q, 2H, J=7Hz), 4,77(s, 2H), 6,85(d, 1H, J=9Hz), 7,64(d, 2H, J=8Hz), 7,84(dd, 1H, J=2Hz, 9Hz), 8,00(d, 2H, J=8Hz), 8,03(d, 1H, 30 J=2Hz).

(2) Ácido [4-[3-[4-Isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil]-2-clorofenoxi]acético

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 2.

Cristal blanco (Pf: 149-151°C)

- 25 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,34(d, 6H, J=7Hz), 3,15(m, 1H), 3,26(s, 4H), 4,82(s, 2H), 6,90(d, 1H, J=8Hz), 7,64(d, 2H, J=8Hz), 7,87(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 8,00(d, 2H, J=8Hz), 8,04(d, 1H, J=2Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 1724, 1684, 1616, 1595, 1496, 1406, 1360, 1329, 1281, 1232, 1203, 1157, 1117, 1016, 839, 773.

Ejemplo 34

Ácido [4-[3-[2-(4-Trifluorometil)fenil-4-isopropil-5-tiazolil]propionil]-2-clorofenoxi]-2-metilpropiónico

(1)[4-13-[2-(4-trifluorometil)fenil-4-isopropil-5-tiazolil]propionil]-2-clorofenoxi]-2-metilpropionato de etilo

- 30 El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 1.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,23(t, 3H, J=7Hz), 1,33(d, 6H, J=7Hz), 1,68(s, 6H), 3,14(m, 1H), 3,25(s, 4H), 4,23(q, 2H, J=7Hz), 6,82(d, 1H, J=8Hz), 7,64(d, 2H, J=8Hz), 7,75(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 8,00(d, 2H, J=8Hz), 8,01(d, 1H, J=2Hz).

(2) Ácido [4-[3-[2-(4-Trifluorometil)fenil-4-isopropil-5-tiazolil]propionil]-2-clorofenoxi]-2-metilpropiónico

- 35 El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (3) del Ejemplo 1.

Producto amorfo amarillo pálido

^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,33(d, 6H, J=7Hz), 1,71(s, 6H), 3,14(m, 1H), 3,26(g, 4H), 7,02(d, 1H, J=8Hz), 7,64(d, 2H, J=8Hz), 7,80(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 8,00(d, 2H, J=8Hz), 8,03(d, 1H, J=2Hz).

Ejemplo 35

- 40 Ácido [4-[3-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-2-clorofenoxi]acético

(1) [4-[3-[2-(2,4-diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-2-clorofenoxi]acetato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (1) del Ejemplo 3.

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,28(t, 3H, J=7Hz), 1,30(d, 6H, J=7Hz), 2,96(t, 2H, J=7Hz), 3,17(m, 1H), 3,33(t, 2H, J=7Hz), 4,27(q, 2H, J=7Hz), 4,76(s, 2H), 6,83(d, 1H, J=8Hz), 7,30(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,49(d, 1H, J=2Hz), 7,8-7,9(m, 2H), 8,05(d, 1H, J=8Hz).

5 (2) Ácido [4-[3-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-2-clorofenoxi]acético

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 2.

Cristal blanco (Pf: 134-137°C)

10 ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,31(d, 6H, J=7Hz), 2,96(t, 2H, J=7Hz), 3,19(m, 1H), 3,30(t, 2H, J=7Hz), 4,78(s, 2H), 6,84(d, 1H, J=8Hz), 7,31(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,49(d, 1H, J=2Hz), 7,81(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,84(d, 1H, J=8Hz), 8,03(d, 1H, J=2Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 3437, 1720, 1687, 1593, 1562, 1497, 1458, 1406, 1221, 1203, 1088, 1038, 833, 808, 744, 692.

Ejemplo 36

Ácido 2-[4-[3-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-2-clorofenoxi]-2-metilpropiónico

(1) 2-[4-[3-[2-(2,4-diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-2-clorofenoxi]-2-metilpropionato de etilo

15 El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 1.

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,23(t, 3H, J=7Hz), 1,30 (d, 6H, J=7Hz), 1,67(s, 6H), 2,95(t, 2H, J=7Hz), 3,17(m, 1H), 3,31(t, 2H, J=7Hz), 4,23(q, 2H, J=7Hz), 6,80(d, 1H, J=9Hz), 7,30(dd, 1H, J=2Hz, 9Hz), 7,49(d, 1H, J=2Hz), 7,77(dd, 1H, J=2Hz, 9Hz), 7,88(d, 1H, J=9Hz), 8,03(d, 1H, J=2Hz).

(2) Ácido 2-[4-[3-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-2-clorofenoxi]-2-metilpropiónico

20 El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 1.

Cristal blanco (Pf: 76-79°C)

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,30(d, 6H, J=7Hz), 1,68(s, 6H), 2,95(t, 2H, J=7Hz), 3,19(m, 1H), 3,29(t, 2H, J=7Hz), 6,97(d, 1H, J=9Hz), 7,29(dd, 1H, J=2Hz, 9Hz), 7,48(d, 1H, J=2Hz), 7,72(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,84(d, 1H, J=8Hz), 8,02(d, 1H, J=2Hz).

25 IR (KBr) cm⁻¹: 2968, 1720, 1686, 1593, 1562, 1493, 1460, 1402, 1385, 1306, 1259, 1200, 1180, 1146, 1059, 968, 902, 879, 822, 777, 739, 700, 571.

Ejemplo 37

Ácido (4-(3-(5-Isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-4-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi)acético

(1) (4-[3-[5-Isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-4-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]acetato de etilo

30 El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (1) del Ejemplo 2.

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,29(t, 3H, J=7Hz), 1,33(d, 6H, J=7Hz), 2,31(s, 3H), 3,14(t, 2H, J=7Hz), 3,37(m, 1H), 3,43(t, 2H, J=7Hz), 4,26(q, 2H, J=7Hz), 4,70(s, 2H), 6,70(d, 1H, J=9Hz), 7,63(d, 2H, J=8Hz), 7,8-7,9(m, 2H), 7,95(d, 2H, J=8Hz).

(2) Ácido [4-[3-[2-(4-Trifluorometil)fenil-5-isopropil-4-5 tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]acético

35 El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (1) del Ejemplo 2.

Cristal blanco (Pf: 125-132°C)

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,33(d, 6H, J=7Hz), 2,30(s, 3H), 3,14(t, 2H, J=7Hz), 3,37(m, 1H), 3,42(t, 2H, J=7Hz), 4,74(s, 2H), 6,73(d, 1H, J=9Hz), 7,63(d, 2H, J=8Hz), 7,8-7,9(m, 2H), 7,94(d, 2H, J=8Hz).

40 IR (KBr) cm⁻¹: 3425, 2964, 1751, 1686, 1603, 1581, 1504, 1433, 1410, 1365, 1329, 1252, 1173, 1132, 1111, 1068, 1018, 989, 841, 815, 675, 611.

Ejemplo 38

Ácido 2-[4-[3-[5-Isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-4-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

(1) (4-[3-[5-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-4-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropionato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 1.

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,21(t, 3H, J=7Hz), 1,33(d, 6H, J=7Hz), 1,64(s, 6H), 2,25(s, 3H), 3,14(t, 2H, J=7Hz), 3,36(m, 1H), 3,41(t, 2H, J=7Hz), 4,21(q, 2H, J=7Hz), 6,61(d, 1H, J=8Hz), 7,63(d, 2H, J=8Hz), 7,74(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,81(bs, 1H), 7,95(d, 2H, J=8Hz).

(2) Ácido 2-[4-[3-[5-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-4-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (3) del Ejemplo 1.

Cristal blanco (Pf: 89-93°C)

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,34(d, 6H, J=7Hz), 1,67(s, 6H), 2,25(s, 3H), 3,14(t, 2H, J=7Hz), 3,38(m, 1H), 3,40(t, 2H, J=7Hz), 6,75(d, 1H, J=8Hz), 7,63(d, 2H, J=8Hz), 7,72(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,82(d, 1H, J=2Hz), 7,93(d, 2H, J=8Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 2964, 1720, 1678, 1601, 1498, 1458, 1410, 1365, 1325, 1257, 1169, 1135, 1068, 1016, 972, 847, 771, 606.

Ejemplo 39

15 Ácido [4-[3-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-isopropil-4-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]acético

(1) Ácido (4-[3-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-isopropil-4-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]acético

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 2.

Cristal blanco (Pf: 158-161°C)

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,34(d, 6H, J=7Hz), 2,29(s, 3H), 3,15(t, 2H, J=7Hz), 3,37(m, 1H), 3,40(t, 2H, J=7Hz), 4,73(s, 2H), 6,71(d, 1H, J=8Hz), 7,2-7,3(m, 1H), 7,47(d, 1H, J=2Hz), 7,7-7,9(m, 2H), 8,03(d, 1H, J=8Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 2953, 1740, 1664, 1602, 1583, 1551, 1504, 1475, 1429, 1363, 1317, 1277, 1254, 1244, 1176, 1132, 1103, 1063, 989, 887, 862, 821, 777, 683.

Ejemplo 40

Ácido 2-[4-[3-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-isopropil-4-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

25 (1) 2-[4-[3-[2-(2,4-diclorofenil)-5-isopropil-4-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropionato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 1.

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,21(t, 3H, J=7Hz), 1,34(d, 6H, J=7Hz), 1,62(s, 6H), 2,25(s, 3H), 3,14(t, 2H, J=7Hz), 3,36(m, 1H), 3,40(t, 2H, J=7Hz), 4,22(q, 2H, J=7Hz), 6,60(d, 1H, J=9Hz), 7,27(dd, 1H, J=2, 9Hz), 7,47(d, 1H, J=2Hz), 7,73(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,81(bs, 1H), 8,07(d, 1H, J=8Hz).

30 (2) Ácido 2-[4-[3-[2-(2,4-Diclorofenil)-5-isopropil-4-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 1.

Producto amorfo blanco

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,34(d, 6H, J=7Hz), 1,66 (S, 6H), 2,25(s, 3H), 3,14(t, 2H, J=7Hz), 3,38(m, 1H), 3-39(t, 2H, J=7Hz), 6,73(d, 1H, J=8Hz), 7,26(dd, 1H, J=2Hz, 9Hz), 7,46(d, 1H, J=2Hz), 7,70(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,81(d, 1H, J=2Hz), 8,02(d, 1H, J=8Hz).

Ejemplo 41

Ácido [5-[3-[4-Isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]acético

(1) [5-[3-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]acetato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (1) del Ejemplo 2.

40 ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,30(t, 3H, J=7Hz), 1,33(d, 6H, J=7Hz), 2,35(s, 3H), 3,14(m, 1H), 3,2-3,3(m, 4H), 4,26(q, 2H, J=7Hz), 4,71(s, 2H), 7,24(d, 1H, J=7Hz), 7,35(d, 1H, J=2Hz), 7,49(dd, 1H, J=2Hz, 7Hz), 7,64(d, 2H, J=8Hz), 8,00(d, 2H, J=8Hz).

(2) Ácido [5-(3-(4-Isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil)propionil]-2-metilfenoxi)acético

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 2.

Cristal amarillo pálido (Pf: 130-133°C)

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1,28(d, 6H, J=7Hz), 2,26(s, 3H), 3,1-3,3(m, 3H), 3,38(t, 2H, J=7Hz), 4,77(s, 2H), 7,30(d, 1H, J=8Hz), 7,35(s, 1H), 7,55(d, 1H, J=8Hz), 7,81(d, 2H, J=8Hz), 8,05(d, 2H, J=8Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 2968, 2931, 2872, 1767, 1741, 1678, 1618, 1616, 1579, 1533, 1506, 1450, 1412, 1362, 1327, 1294, 1242, 1167, 1126, 1124, 1122, 1068, 1016, 978, 874, 847, 777, 609.

Ejemplo 42

Ácido 2-[5-[3-[4-Isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

(1) 2-[5-[3-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil]-5-tiazolil]propionil]-2-25 metilfenoxi]-2-metilpropionato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 1.

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,26(t, 3H, J=7Hz), 1,33(d, 6H, J=7Hz), 1,63(s, 6H), 2,29(s, 3H), 3,14(m, 1H), 3,2-3,4(m, 4H), 4,26(q, 2H, J=7Hz), 7,22(d, 1H, J=8Hz), 7,31(d, 1H, J=2Hz), 7,47(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,64(d, 2H, J=8Hz), 8,00(d, 2H, J=8Hz)

(2) Ácido 2-[5-[3-[4-Isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil]-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (3) del Ejemplo 1.

Cristal blanco (Pf: 124-126°C)

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1,27(d, 6H, J=7Hz), 1,54(s, 6H), 2,22(s, 3H), 3,1-3,4(m, 5H), 7,30(s, 1H), 7,31(d, 1H, J=8Hz), 7,56(d, 1H, J=8Hz), 7,81(d, 2H, J=8Hz), 8,05(d, 2H, J=8Hz), 13,12(bs, 1H)

IR (KBr) cm⁻¹: 2972, 1736, 1684, 1618, 1616, 1498, 1452, 1412, 1327, 1259, 1167, 1130, 1068, 1016, 972, 845, 777.

Ejemplo 43

Ácido 2-[4-[3-[4-Isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]propiónico

(1) 2-[4-[3-[4-isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil]-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]propionato de etilo

El intermedio del Ejemplo 3, a saber 3-[2-(4-trifluorometil)fenil-4-isopropil-5-tiazolil]-1-(3-metil-4-hidroxifenil)propan-1-ona (433 mg, 1,00 mmol), y carbonato de potasio (166 mg, 1,20 mmol) se suspendieron en acetona (10 mL). A la suspensión se añadió 2-bromopropionato de etilo (216 mg, 1,20 mmol) mientras se enfriaba con hielo. La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua (20 mL) y solución salina saturada (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (5/1) para dar el compuesto deseado (534 mg) como aceite incoloro (rendimiento cuantitativo).

¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,24(t, 3H, J=7Hz), 1,33(d, 6H, J=7Hz), 1,66(d, 3H, J=7Hz), 2,31(s, 3H), 3,15(dq, 1H, J=7Hz, 7Hz), 3,2-3,3(m, 4H), 4,20(q, 2H, J=7Hz), 4,82(q, 1H, J=7Hz), 6,68(d, 1H, J=8Hz), 7,64(d, 2H, J=8Hz), 7,76(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,80(d, 1H, J=2Hz), 8,00(d, 2H, J=8Hz).

(2) Ácido 2-[4-[3-[4-Isopropil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]propiónico

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 2.

Cristal blanco (Pf: 120-123°C)

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,33(d, 6H, J=7Hz), 1,70(d, 3H, J=7Hz), 2,31(s, 3H), 3,15(dq, 1H, J=7Hz, 7Hz), 3,2-3,3(m, 4H), 4,88(q, 1H, J=7Hz), 6,73(d, 1H, J=9Hz), 7,63(d, 2H, J=8Hz), 7,77(dd, 1H, J=2, 9Hz), 7,80(d, 1H, J=2Hz), 7,99(d, 2H, J=8Hz).

(KBr) cm⁻¹: 2950, 1740, 1670, 1600, 1500, 1450, 1320, 1300, 1275, 1250, 1190, 1160, 1130, 1060, 845.

Ejemplo 44

Ácido 4-[3-[4-Metil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi)acético

(1) [4-[3-[4-metil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]acetato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (1) del Ejemplo 2.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,29(t, 3H, J=7Hz), 2,31(s, 3H), 2,46(s, 3H), 3,2-3,3(m, 4H), 4,26(q, 2H, J=7Hz), 4,70(s, 2H), 6,71(d, 1H, J=8Hz), 7,64(d, 2H, J=8Hz), 7,76(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,80(d, 1H, J=2Hz), 7,97(d, 2H, J=8Hz).

(2) Ácido [4-[3-[4-Metil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]acético

5 El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (1) del Ejemplo 2.

Cristal blanco (Pf: 194-195°C)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 2,32(3, 3H), 2,45(s, 3H), 3,2-3,3(m, 4H), 4,75(s, 2H), 6,74(d, 1H, J=8Hz), 7,64(d, 2H, J=8Hz), 7,7-7,9(m, 2H), 7,96(d, 2H, J=8Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3500, 2900, 1780, 1730, 1680, 1610, 1500, 1410, 1370, 1330, 1240, 1180, 1080, 850.

10 Ejemplo de referencia 45

Ácido 2-(4-[3-[4-Hexil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]-1-propenil]-2-metilfenoxi)-2-metilpropiónico

(1) 2-[4-[3-[4-hexil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]-1-propenil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropionato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 1.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0,88(t, 3H, J=7Hz), 1,25(t, 3H, J=7Hz), 1,3-1,5(m, 6H), 1,58(s, 6H), 1,7-1,8(m, 2H), 2,22(s, 3H), 2,74(t, 2H, J=7Hz), 3,65(d, 2H, J=6Hz), 4,24(q, 2H, J=7Hz), 6,16 (dt, 1H, J=6Hz, 16Hz), 6,40(d, 1H, J=16Hz), 6,60(d, 1H, J=6Hz), 7,04(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,16(d, 1H, J=2Hz), 7,64(d, 2H, J=8Hz), 7,99(d, 2H, J=8Hz)

(2) Ácido 2-[4-[3-[4-Hexil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]-1-propenil]-2-metilfenoxi)-2-metilpropiónico

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (3) del Ejemplo 1.

Polvo marrón pálido (Pf: 152-155°C)

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0,88(t, 3H, J=7Hz), 1,2-1,5(m, 6H), 1,61(s, 6H), 1,7-1,8(m, 2H), 2,23(s, 3H), 2,74(t, 2H, J=7Hz), 3,66(d, 2H, J=6Hz), 6,20(dt, 1H, J=6Hz, 16Hz), 6,41(d, 1H, J=16Hz), 6,78(d, 1H, J=8Hz), 7,09(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,19(d, 1H, J=2Hz), 7,64(d, 2H, J=8Hz), 7,99(d, 2H, J=8Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2920, 1700, 1610, 1500, 1445, 1320, 1250, 1160, 1120, 1060, 900, 840.

Ejemplo 46

25 Ácido 2-[5-(3-[4-Hexil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil)-2-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

(1) 2-[5-[3-[4-hexil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropionato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 1.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0,89(t, 3H, J=7Hz), 1,26(t, 3H, J=7Hz), 1,3-1,4(m, 6H), 1,54(s, 6H), 1,7-1,8(m, 2H), 2,29(s, 3H), 2,74(t, 2H, J=8Hz), 3,2-3,3(m, 4H), 4,26(q, 2H, J=7Hz), 7,22(d, 1H, J=8Hz), 7,31(d, 2H, J=8Hz), 7,47(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7,64(d, 1H, J=2Hz), 7,98(d, 2H, J=8Hz).

(2) Ácido 2-[5-[3-[4-Hexil-2-(4-trifluorometil) fenil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (3) del Ejemplo 1.

Aceite amarillo

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0,88(t, 3H, J=7Hz), 1,2-1,4(m, 6H), 1,64(s, 6H), 1,7-1,8(m, 2H), 2,29(s, 3H), 2,73(t, 2H, J=7Hz), 3,2-3,3(m, 4H), 7,25(d, 1H, J=8Hz), 7,43(s, 1H), 7,50(d, 1H, J=8Hz), 7,62(d, 2H, J=8Hz), 7,96(d, 2H, J=8Hz).

Ejemplo 47

Ácido [4-[3-[4-Etil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]acético

(1) [4-[3-[4-Etil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]acetato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (1) del Ejemplo 2.

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,30(t, 3H, J=7Hz), 1,32(t, 3H, J=7Hz), 2,33(s, 3H), 2,79(q, 2H, J=7Hz), 3,2-3,3(m, 4H), 4,27(q, 2H, J=7Hz), 4,71(s, 2H), 6,71(d, 1H, J=8Hz), 7,64(d, 2H, J=8Hz), 7,8-7,9(m, 2H), 7,99(d, 2H, J=8Hz).

(2) Ácido (4-[3-[4-Etil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi)acético

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 2.

Cristal blanco (Pf: 165-167°C)

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,31(t, 3H, J=7Hz), 2,32(s, 3H), 2,79(q, 2H, J=7Hz), 3,2-3,3(m, 4H), 4,76(s, 2H), 6,74(d, 1H, J=8Hz), 7,64(d, 2H, J=8Hz), 7,80(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,81(d, 1H, J=2Hz), 7,97(d, 2H, J=8Hz).

IR (1:Br) cm⁻¹: 2975, 1760, 1740, 1670, 1610, 1600, 1580, 1500, 1440, 1360, 1320, 1260, 1220, 1160, 1130, 1110, 1960, 840, 820.

Ejemplo 48

Ácido 2-[4-[3-[4-Etil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

(1) 2-[4-[3-[4-etil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropionato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 1.

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,21(t, 3H, J=7Hz), 1,32(t, 3H, J=7Hz), 1,55(s, 6H), 2,27(s, 3H), 2,79(q, 2H, J=7Hz), 3,2-3,3(m, 4H), 4,22(q, 2H, J=7Hz), 6,62(d, 1H, J=8Hz), 7,64(d, 2H, J=8Hz), 7,69(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,79(d, 1H, J=2Hz), 7,99(d, 2H, J=8Hz).

(2) Ácido 2-(4-[3-[4-Etil-2-(4-trifluorometil)fenil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi)-2-metilpropiónico

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (3) del Ejemplo 1.

Cristal blanco (PF: 168-170°C)

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,31(t, 3H, J=7Hz), 1,69(s, 6H), 2,27(s, 3H), 2,78(q, 2H, J=7Hz), 3,2-3,3(m, 4H), 6,75(d, 1H, J=8Hz), 7,63(d, 2H, J=8Hz), 7,72(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,80(d, 1H, J=2Hz), 7,97(d, 2H, J=8Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 2950, 1720, 1680, 1660, 1580, 1540, 1440, 1400, 1360, 1320, 1260, 1160, 1120, 1060, 960, 840, 820.

Ejemplo 49

Ácido [4-[3-[4-Isopropil-2-(4-metilfenil)-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]acético

(1) [4-[3-[4-Isopropil-2-(4-metilfenil)-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]acetato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (1) del Ejemplo 2.

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,29(t, 3H, J=7Hz), 1,31(d, 6H, J=7Hz), 2,32(s, 3H), 2,37(s, 3H), 3,12(dq, 1H, J=7Hz, 7Hz), 3,2-3,3(m, 4H), 4,27(q, 2H, J=7Hz), 4,70(s, 2H), 6,71(d, 1H, J=8Hz), 7,19(d, 2H, J=8Hz), 7,7-7,8(m, 4H).

(2) Ácido [4-[3-[4-Isopropil-2-(4-metilfenil)-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]acético

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 2.

Cristal blanco (Pf: 188-190°C)

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,32(d, 6H, J=7Hz), 2,32(s, 3H), 2,37(s, 3H), 3,12(dq, 1H, J=7Hz, 7Hz), 3,2-3,3(m, 4H), 4,75(s, 2H), 6,73(d, 1H, J=8Hz), 7,18(d, 2H, J=8Hz), 7,7-7,8(m, 4H).

IR (KBr) cm⁻¹: 2950, 1720, 1670, 1600, 1580, 1500, 1440, 1360, 1310, 1280, 1210, 1180, 1120, 1060, 820.

Ejemplo 50

Ácido 2-[4-[3-[4-Isopropil-2-(4-metilfenil)-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

(1) 2-[4-[3-[4-Isopropil-2-(4-metilfenil)-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropionato de etilo

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (2) del Ejemplo 1.

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 1,21(t, 3H, J=7Hz), 1,32(d, 6H, J=7Hz), 1,65(s, 6H), 2,26(s, 3H), 2,37(s, 3H), 3,11(dq, 1H, J=7Hz, 7Hz), 3,2-3,3(m, 4H), 4,22(q, 2H, J=7Hz), 6,61(d, 1H, J=8Hz), 7,19(d, 2H, J=8Hz), 7,69(dd, 1H, J=2, 8Hz), 7,7-7,8(m, 3H).

(2) Ácido 2-[4-[3-[4-Isopropil-2-(4-metilfenil)-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropiónico

El compuesto deseado se obtuvo de manera análoga que en (3) del Ejemplo 1.

Producto amorfo amarillo

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1,31(d, 6H, J=7Hz), 1,67(s,6H), 2,27(s, 3H), 2,36(s, 3H), 3,11(dq, 1H, J=7Hz, 7Hz), 3,2-3,3(m, 4H), 6,72(d, 1H, J=8Hz), 7,18(d, 2H, J=8Hz), 7,70(d, 1H, J=8Hz), 7,72(d, 2H, J=8Hz), 7,79(s, 1H).

5 Ejemplo 51

(Experimento farmacológico 1)

I. Procedimiento

(1) Medición de actividad de transactivación de PPAR α , γ y δ

10 Se midió la actividad de transactivación de cada compuesto [Ejemplos 1-8 y un agonista conocido de PPAR δ (L-16504: Berger, J., et al. (1999), J. Biol. Chem., 274:6718-6725)] de la manera que se describe a continuación.

1) Material

Se obtuvieron células CV-1 de Tohoku University Aging Medical Laboratory, Medical Cell Collection Center. Todos los compuestos de ensayo se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO). La concentración final de DMSO fue 0,1%.

2) Plásmido

15 Se usaron el plásmido de expresión del receptor (GAL4-hPPAR α , LBD GAL4-hPPAR γ LBD, GAL4-hPPAR δ LBD), plásmido indicador (UASx4-TK-LUC), y plásmido de expresión de β -galactosidasa (β -GAL) similar a Kliever, S.A., et al., ((1992) Nature, 358:771-774).

3) Transfección

20 Las células CV-1 se sembraron en placas de cultivo de 24 pocillos a razón de 2×10^5 células por pocillo, y se cultivaron durante 24 horas en el medio de suero reducido OPTI-MEM I (Life Technologies, 500 μL /pocillo) que contenía 4% de suero fetal bovino (FBS). Después de lavar con OPTI-MEM, se añadieron la mezcla de transfección (250 μL /pocillo) que contenía 0,03 μg de GAL4-hPPAR δ LBD, 0,25 μg de UASx4-TKLUC, 0,35 μg de β GAL y 2 μL de reactivo de lipofección, DMRIE-C (Life Technologies). Las células se incubaron durante 5 horas a 37°C.

4) Tratamiento celular por adición del compuesto de ensayo

25 Las células se lavaron e incubaron durante 40 horas en presencia del compuesto de ensayo (la concentración final fue 10^{-7}M o 10^{-6}M).

5) Medición del nivel de expresión del gen indicador

30 El medio de cultivo se extrajo y las células se lavaron con PBS dos veces. Se añadió un tampón de solubilización (100 μL /pocillo) que contera Tris - PO_4 25 mM (pH 7,8), 15% v/v de glicerol, 2% de CHAPS, 1% de lecitina, 1% de BSA, EGTA 4 mM (pH 8,0), MgCl_2 8 mM, DTT 1 mM. Después de la incubación durante 10 minutos a temperatura ambiente, se transfirió una porción (20 μL) de la solución a una placa de 96 pocillos. Posteriormente, se añadieron 100 μL de solución de sustrato de luciferasa (Piccagene: disponible de Nippon Gene Co., Ltd.) y se midió una intensidad luminosa para un segundo (actividad de luciferasa) por medio de un microluminómetro (Tipo MLR-100, Corona Electric Co., Ltd.). Cada actividad de luciferasa se corrigió por la eficiencia de transfección que se calculó a partir de la actividad de β -galactosidasa. El procedimiento de ensayo de la actividad de β -galactosidasa fue el siguiente: una porción (50 μL) de la mezcla solubilizada se transfirió a otra placa de 96 pocillos; se añadieron 100 μL de solución de ONPG (2-nitrofenil- β -galactopiranosido) y se incubó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 50 μL de una solución de detención de la reacción (solución de carbonato de sodio 1 M). Posteriormente se midió la absorbancia a 414 nm.

40 Se calculó la actividad de PPAR relativa de la siguiente manera: 0% (actividad de luciferasa de las células tratadas con DMSO (0,1%) solo), 100% (actividad de luciferasa de las células tratadas con un control (PPAR α : WY-165041 10^{-4}M , PPAR γ : Rosiglitazona 10^{-5}M , PPAR δ : L-165041 10^{-4}M)).

II. Resultados

Los resultados se muestran en la Tabla 8.

45

TABLA 8

	α	β	δ
Ejemplo 1	76	10	84
Ejemplo 2	0	2	61
Ejemplo 3	0	5	101
Ejemplo 4	11	12	86
Ejemplo 5	1	6	75
Ejemplo 6	0	6	73
Ejemplo 7	0	3	61
Ejemplo 8	0	4	48
GW-2433	64	7	52
GW-501516	0	1	90

Se mostraron actividades relativas para la transactivación de PPAR.

- 5 Cada valor se representa como % respecto del control. Las células se cultivaron en presencia de compuestos a la concentración de 10^{-7} M, excepto el Ejemplo 1 (10^{-6} M).

Control positivo:

α : WY-14643 10^{-4} M

γ : Rosiglitazona 10^{-5} M

δ : L-165041 10^{-4} M

- 10 Es evidente que los compuestos de los Ejemplos tienen actividad de transactivación de PPAR δ similar a o más potente que L-165041.

Ejemplo 52

(Pruebas farmacológicas 2)

- 15 Se analizaron las actividades de transactivación de PPAR de los compuestos de los Ejemplos 9-50 de la misma manera que se describió en el Ejemplo 51. Los resultados se muestran en la Tabla 9.

TABLA 9 (* indica Ejemplo de referencia)

	Compuesto de ensayo	α	β	δ
*	Ejemplo 9	(0)	(4)	(84)
*	Ejemplo 10	0	1	67
	Ejemplo 11	0	1	56
	Ejemplo 12	75	31	45
*	Ejemplo 13	63	17	62
	Ejemplo 14	0	0	42
	Ejemplo 15	(NT)	(NT)	(58)
	Ejemplo 16	62	3	57
	Ejemplo 17	NT	NT	(90)
	Ejemplo 18	0	1	70

ES 2 372 813 T3

Compuesto de ensayo	α	β	δ
Ejemplo 19	0	2	86
* Ejemplo 20	NT	NT	(72)
* Ejemplo 21	NT	NT	(62)
Ejemplo 22	0	0	52
Ejemplo 23	NT	NT	(93)
* Ejemplo 24	0	0	75
* Ejemplo 25	NT	NT	61
Ejemplo 26	NT	NT	18
Ejemplo 27	NT	NT	37
Ejemplo 28	0	NT	21
Ejemplo 29	NT	NT	27
Ejemplo 30	(85)	(47)	(76)
Ejemplo 31	NT	NT	51
Ejemplo 32	1	NT	14
Ejemplo 33	0	1	44
Ejemplo 34	5	3	66
Ejemplo 35	(0)	(1)	(71)
Ejemplo 36	(14)	(5)	(92)
Ejemplo 37	NT	NT	(71)
Ejemplo 38	(3)	(9)	(69)
Ejemplo 39	NT	NT	(65)
Ejemplo 40	(22)	(3)	(72)
Ejemplo 41	(5)	(60)	NT
Ejemplo 42	(68)	(55)	NT
Ejemplo 43	3	5	42
Ejemplo 44	(0)	(0)	(38)
* Ejemplo 45	90	20	49
Ejemplo 46	(78)	(69)	(46)
Ejemplo 47	0	0	57
Ejemplo 48	(84)	(13)	(51)
Ejemplo 49	0	2	56
Ejemplo 50	104	50	30

Se mostraron las actividades relativas para la transactivación de PPAR.

Cada valor se representa como % respecto del control. Las células se cultivaron en presencia de los compuestos a

la concentración 10^{-7} M excepto en los compuestos cuyos valores se dan entre paréntesis (por ejemplo, Ejemplo 44, etc.). Los compuestos se ensayaron a la concentración 10^{-6} M.

NT o (NT) significa "no ensayado".

Control positivo:

- 5 α : WY-14643 10^{-4} M
 γ : Rosiglitazona 10^{-5} M
 δ : L-165041 10^{-4} M

10 Es evidente a partir de la Tabla 9 que los compuestos de los Ejemplos 9-50 tienen potentes actividades de transactivación de PPAR δ . También es evidente a partir de las Tablas 8 y 9 que el compuesto de fórmula (I) en el que R² es metilo (Ejemplo 44) es inferior en la actividad de transactivación de PPAR δ a los otros compuestos de fórmula (I) en los que R² es etilo (Ejemplo 47, etc.), isopropilo (Ejemplo, 3 etc.), o hexilo (Ejemplo 11, etc.). En consecuencia, el grupo alquilo de R² con preferencia tiene dos o más átomos de carbono.

Ejemplo 53

(Experimento farmacológico 2)

15 Efecto elevador del colesterol HDL

I. Procedimiento

20 Se midió el efecto elevador del colesterol HDL utilizando ratones db/db, que son ratones con obesidad hereditaria. Los ratones db/db (10 semanas) se dividieron en grupos en base a los niveles séricos de colesterol de HDL. Cada uno de los compuestos de la presente invención (compuestos sintetizados en los Ejemplos 4 y 10) y GW-501516 se administraron por vía oral durante una semana dos veces por día. A los ratones del grupo control (al cual no se administró agente) se les administró por vía oral solución de metil celulosa 1%. 16 horas después de la administración final, se recolectó una muestra de sangre y se midió el nivel de colesterol de HDL sérico. El colesterol de HDL se separó por electroforesis en geles de agarosa (Chol/Trig Combo, Helena Laboratories). Los niveles de colesterol sérico total se midieron enzimáticamente por medio de un kit (Pure Auto, Daiichi Chemicals) por un analizador automático (tipo 7060E, Hitachi Ltd.). Se calcularon los niveles de colesterol de HDL a partir de los niveles de colesterol y de las relaciones colesterol de HDL/colesterol total.

25 II. Resultados

Los niveles séricos de colesterol de HDL de los grupos experimentales se muestran en la Tabla 10. Cada valor se representa como % respecto del grupo control.

30 TABLA 10

Compuesto de ensayo	Dosis (mg/kg/b.i.d.)	Relación de colesterol de HDL creciente (% respecto del control)
Ejemplo 4	10	176
Ejemplo 10	10	134
GW-501516	10	149

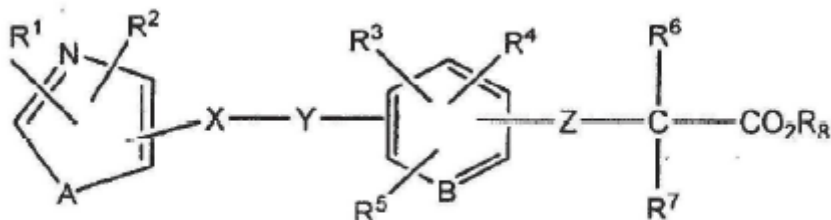
Como se muestra en la Tabla 10, los compuestos de la presente invención elevaron el colesterol de HDL sérico de modo significativo. Es evidente que ellos tienen un potente efecto de elevación del colesterol HDL.

En consecuencia, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de la dislipidemia.

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula (I):



o una sal del mismo,

- 5 en el que:

R¹ es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales puede tener sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ que tiene halógeno, alcoxi C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈ que tiene halógeno, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, halógeno, acilo C₂₋₇, benzoílo, hidroxilo, nitro, amino, fenilo y piridilo;

R² es alquilo C₂₋₈;

- 10 A es oxígeno o azufre;

X es una cadena de alqueno C₁₋₈;

Y es C(=O);

cada uno de R³, R⁴ y R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ que tiene halógeno, alcoxi C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈ que tiene halógeno, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, halógeno, acilo C₂₋₇, benzoílo, hidroxilo, nitro, amino, fenilo o piridilo;

- 15 B es CH;

Z es oxígeno o azufre;

cada uno de R⁶ y R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₈; y

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₈;

con la condición de que al menos uno de R³, R⁴ y R⁵ no sea hidrógeno.

- 20 2. El compuesto o sal del mismo definido en la reivindicación 1, en el que R¹ está unido a la 2da. posición.

3. El compuesto o sal del mismo definido en la reivindicación 1 o 2, en el que R⁸ es hidrógeno,

4. El compuesto o sal del mismo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que los sustituyentes de R³, R⁴ y R⁵ diferentes de hidrógeno están ubicados en las posiciones orto con respecto a Z-CR⁶R⁷CO₂⁸.

- 25 5. El compuesto definido por cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto es ácido [4-[3-[2-(4-trifluorometil)fenil-4-isopropil-5-tiazolil]propionil]-2-metilfenoxi]acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto definido por cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto es ácido [4-[3-[2-2-hidroxi-4-clorofenil]-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-2-metilfenoxi]acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 7. Un activador del receptor δ activado por proliferadores de peroxisomas que contiene como componente efectivo un compuesto o una sal del mismo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.