

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 053**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/421** (2006.01)

**A61K 31/422** (2006.01)

**A61K 31/426** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61K 31/454** (2006.01)

**C07D 413/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04773449 .6**

96 Fecha de presentación: **21.09.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1666472**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

54 Título: **Derivado de ácido fenilacético, procedimiento para producir el mismo y uso**

30 Prioridad:  
**22.09.2003 JP 2003330616**  
**06.08.2004 JP 2004231546**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**06.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**06.11.2012**

73 Titular/es:  
**ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)**  
**1-5, DOSHOMACHI 2-CHOME, CHUO-KU**  
**OSAKA-SHI, OSAKA 541-8526, JP**

72 Inventor/es:  
**KUSUDA, SHINYA;**  
**NAKAYAMA, YOSHISUKE;**  
**TAJIMA, HISAO y**  
**SAKAMOTO, TAKAHIKO**

74 Agente/Representante:  
**MILTENYI, Peter**

ES 2 390 053 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

Derivado de ácido fenilacético, procedimiento para producir el mismo y uso

## 5 Campo técnico

**[0001]** La presente invención se refiere a derivados de ácido fenilacético útiles para la terapia de la hiperlipidemia, a preparaciones de los mismos y a compuestos para un uso médico.

## 10 Antecedentes de la técnica

**[0002]** Recientemente, en el estudio de los factores de transcripción asociados con la inducción de la expresión de genes marcadores en la diferenciación de los adipocitos, ha centrado la atención el receptor activado por proliferadores peroxisomales (abreviado en lo sucesivo en la presente memoria PPAR), que es uno de los receptores intranucleares. Se han clonado ADNc de PPAR de diversas clases de animales y se han encontrado varios genes de isoformas, particularmente, en mamíferos, se conocen tres tipos de isoformas ( $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ) (véase *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, 51, 157 (1994); *Gene Expression*, 4, 281 (1995); *Biochem Biophys. Res. Commun.*, 224, 431 (1996); *Mol. Endocrinology*, 6, 1634 (1992)). Además, se sabe que la isoforma  $\gamma$  de PPAR se expresa predominantemente en tejidos adiposos, inmunocitos, glándula suprarrenal, bazo e intestino delgado; que la isoforma  $\alpha$  de PPAR se expresa principalmente en tejido adiposo, hígado, retina; y que la isoforma  $\delta$  de PPAR se expresa universalmente sin especificidad por ningún tejido (véase *Endocrinology* 137, 354 (1996)).

**[0003]** A propósito, los derivados de tiazolidina tales como pioglitazona, ciglitazona, rosiglitazona, troglitazona, etc. se conocen como agentes para el tratamiento de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM), y son agentes hipoglucémicos que se usan para mejorar la hiperglucemia en personas que padecen diabetes. También son efectivos para mejorar o corregir la hiperinsulinemia, mejorar la tolerancia a la glucosa y disminuir el lípido en suero, y por tanto, se consideran bastante esperanzadores como agentes para la mejora de la resistencia a la insulina.

**[0004]** Además, una de las proteínas diana intracelulares de estos derivados de tiazolidina es concretamente el PPAR  $\gamma$ , y se ha determinado que aumentan la actividad de transcripción de PPAR  $\gamma$  (véase *Endocrinology*, 137, 4189 (1996); *Cell*, 83, 803 (1995); *Cell*, 83, 813 (1995); *J. Biol. Chem.*, 270, 12953 (1995)). Por lo tanto, se cree que un activador (agonista) de PPAR  $\gamma$  que aumente su actividad de transcripción podrá actuar como agente hipoglucémico y/o agente hipolipidémico. Además, como se sabe que los agonistas de PPAR  $\gamma$  potencian la expresión de la propia proteína PPAR  $\gamma$  (*Genes & Development*, 10, 974 (1996)), también se considera de utilidad clínica un agente que aumente la expresión de la propia proteína PPAR  $\gamma$ , así como un agente de activación de PPAR  $\gamma$ . El receptor intracelular PPAR  $\gamma$  está relacionado con la diferenciación de los adipocitos (véase *J. Biol. Chem.*, 272, 5637 (1997) y *Cell*, 83, 803 (1995)). Se sabe que los derivados de tiazolidina que activan a este receptor promueven la diferenciación de los adipocitos. Recientemente, se ha publicado que los derivados de tiazolidina aumentan la grasa corporal y hacen al hombre aumentar de peso y convertirse en obeso (véase *Lancet*, 349, 952 (1997)). Entre éstos, los activadores (agonistas) de PPAR  $\gamma$  y los reguladores de la expresión de PPAR  $\gamma$ , que pueden aumentar la expresión de la propia proteína, tienen un efecto hipoglucémico, efecto hipolipidémico y se espera que sean útiles como agentes para prevenir y/o tratar el trastorno metabólico de glucosa-lípidos (por ejemplo, diabetes, hiperlipidemia (hipercolesterolemia, hipocolesterolemia de HDL (lipoproteína de baja densidad), hipercolesterolemia de LDL (lipoproteína de baja densidad), hipertrigliceridemia etc.), aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, hipertensión, enfermedades circulatorias, etc.

**[0005]** Además, como agente hipolipidémico, se conoce el compuesto de fibrato (por ejemplo, clofibrato). También se ha determinado que una de las proteínas diana intracelulares es de los compuestos de fibrato es PPAR  $\alpha$  (véase *Nature*, 347, 645 (1990); *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, 51, 157 (1994); *Biochemistry*, 32, 5598 (1993)). Por consiguiente, se cree que los reguladores de PPAR  $\alpha$  tienen un efecto hipolipidémico y se espera, por tanto, que sean útiles como agentes para la prevención y/o el tratamiento de la hiperlipidemia, etc.

**[0006]** Además, recientemente, se ha publicado que PPAR  $\alpha$  posee actividad contra la obesidad (véase el documento WO97/36579). Es más, se publicó la inducción del efecto de estimulación metabólica de los lípidos (colesterol, HDL, LDL y triglicérido, etc.) mediante agonistas de PPAR  $\alpha$  (véase *J. Lipid Res.*, 39, 17 (1998)). Es decir, se publicó que tenían un efecto de elevación del colesterol HDL (lipoproteína de alta densidad) y un efecto de disminución del colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad), del colesterol VLDL (lipoproteína de muy baja densidad) y de los triglicéridos. También se ha publicado la mejora de la composición de los ácidos grasos en la sangre, de la hipertensión y de la resistencia a la insulina mediante la administración de benzafibrato, que es uno de los compuestos de fibrato (véase *Diabetes*, 46, 348 (1997)). Por lo tanto, puesto que los agonistas que activan a PPAR  $\alpha$  y los reguladores de PPAR  $\alpha$  que potencian la expresión de la propia proteína PPAR  $\alpha$  tienen efectos hipolipidémicos, se espera que puedan ser agentes para tratar y/o prevenir el trastorno del metabolismo de lípidos (por ejemplo, hiperlipidemia (hipercolesterolemia, hipocolesterolemia de HDL, hipercolesterolemia de LDL, hipertrigliceridemia etc.), la aterosclerosis, la enfermedad cardiovascular, la adiposidad, el síndrome metabólico etc.),

hipertensión, enfermedades circulatorias, etc.

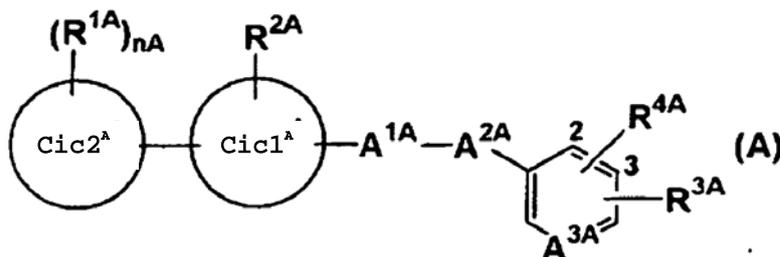
**[0007]** Por el contrario, PPAR  $\delta$  a veces se denomina PPAR  $\beta$  o, también, NUC1 en seres humanos. Hasta la fecha, en cuanto a la actividad de PPAR  $\delta$ , se ha revelado que hNUC1B (subtipo de PPAR cuya estructura se diferencia de la de NUC1 humano en un aminoácido) inhibió las actividades de transcripción de PPAR  $\alpha$  humano y del receptor de la hormona tiroidea (véase el documento WO9604130). Recientemente, se ha publicado el descubrimiento de compuestos que poseían una alta afinidad por la proteína PPAR  $\delta$  y que podían activar significativamente a PPAR  $\delta$  (es decir, agonistas) y de que tenían actividad elevadora del nivel de colesterol HDL (lipoproteína de alta densidad) y un efecto de disminución del nivel del colesterol no HDL (véanse los documentos WO9728149, WO0100603, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.*, 98, 5306 (2001)). Resultó que los macrófagos introdujeron LDL oxidado, se produjo su espuma y se depositaron en el endotelio vascular, provocando la enfermedad del metabolismo de lípidos. Por lo tanto, los agonistas que pueden activar a PPAR  $\delta$  reducen las células espumosas mediante el efecto de elevación del nivel de colesterol HDL y el efecto de reducción del nivel de colesterol LDL, y por tanto, se espera que sean útiles como agentes preventivos y/o terapéuticos del trastorno de metabolismo de lípidos (por ejemplo, hiperlipidemia (hipercolesterolemia, hipocolesterolemia de HDL, hipercolesterolemia de LDL, hipertrigliceridemia, etc.), aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, adiposidad, síndrome metabólico, etc.), hipertensión, enfermedades circulatorias, etc.

**[0008]** Recientemente, se ha publicado que la activación de PPAR  $\delta$  aumentó la oxidación de los ácidos grasos, especialmente, en los músculos esqueléticos (véase *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.*, 100, 15924 (2003)). Esto también sugiere que los agonistas de PPAR  $\delta$  son útiles para mejorar el trastorno del metabolismo de lípidos y la terapia de la adiposidad.

**[0009]** La activación de PPAR  $\delta$  no sólo tiene efecto en el trastorno del metabolismo de lípidos, sino que también promueve la diferenciación celular de los queratinocitos y está implicada en el mantenimiento de la estructura cutánea como función de barrera de los organismos. Se observaron cambios sobreproliferativos de la piel en ratones deficientes en PPAR  $\delta$  tratados con TPA (12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato) (véase *Mol. Cell Biol.*, 20, 5119 (2000)). Además, se ha observado que tiene actividad antiinflamatoria en la inflamación dérmica (véase *J. Invest. Dermatol.*, 122, 971 (2004)). Por lo tanto, los agonistas de PPAR  $\delta$  son útiles como agentes preventivos y/o terapéuticos de la enfermedad inflamatoria dérmica (por ejemplo, dermatitis (dermatitis atópica, etc.), eritralgia, prurito, etc.), y se espera que tengan un efecto como agentes terapéuticos de heridas (por ejemplo, herida por quemadura, herida externa, etc.). Además, se ha observado un trastorno de revestimiento de la mielina callosa en ratones deficientes en PPAR  $\delta$  (véase *Mol. Cell Biol.*, 20, 5119 (2000)), y ciertos agonistas de PPAR  $\delta$  pueden tener utilidad como agentes preventivos y/o terapéuticos de una determinada enfermedad nerviosa.

**[0010]** Sin embargo, se ha publicado que ciertos fármacos entre los agonistas de PPAR y produjeron hepatopatía y requirieron un uso cuidadoso como medicamentos. Además, se especula que el efecto secundario de la hepatotoxicidad se debe a la estructura de la tiazolidina, pero no se ha publicado información sobre ninguna estructura de compuestos en concreto que evite la hepatotoxicidad. Resulta muy útil la búsqueda de una estructura capaz de evitar la toxicidad en el desarrollo de agonistas de PPAR.

**[0011]** Por el contrario, los compuestos representados por la fórmula (A)

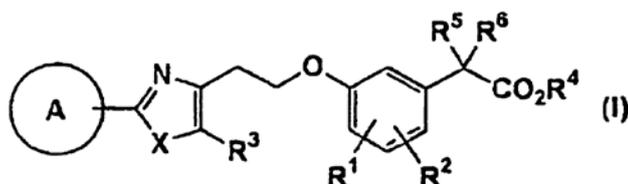


(donde  $A^{1a}$  es alquileo C1-4, etc.,  $A^{2A}$  es -O-,  $A^{3A}$  es CH, etc.;  $nA$  es 1 a 5;  $R^{1A}$  es un átomo de halógeno, trihalometilo, trihalometoxilo, etc.,  $R^{2A}$  es alquilo C1-4, trihalometilo, etc.;  $Cic1^A$  es 1,3-tiazolileno, 1,3-oxazolileno, etc.;  $Cic2^A$  es anillo carbocíclico, anillo heterocíclico, etc.;  $R^{3A}$  es un átomo de hidrógeno, alquilo C1-8, etc.;  $R^{4A}$  es - $A^{4A}$ - $CR^{8A}R^{9A}$ - $COOR^{7A}$  (donde  $A^{4A}$  es un enlace simple;  $R^{7A}$ ,  $R^{8A}$ ,  $R^{9A}$  es un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4) etc.) se conocen por su utilidad como reguladores de PPAR (véase el documento WO9946232).

**Explicación de la invención**

**[0012]** El objeto de la presente invención consiste en proporcionar agonistas de PPAR seguros que sean útiles como agentes preventivos y/o terapéuticos de la hiperlipidemia y tengan efectos secundarios reducidos, en concreto, que tengan una toxicidad sumamente baja y, especialmente, una baja hepatotoxicidad.

**[0013]** Dicho objeto se consigue mediante un compuesto representado por la fórmula (I):



10

donde

cada  $R^1$  y  $R^2$  representan independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-8 o átomo de halógeno;

$R^3$  representa alquilo C1-8;

$R^4$  representa un átomo de hidrógeno o alquilo C1-8;

15

cada  $R^5$  y  $R^6$  representan independientemente un átomo de hidrógeno;

X representa un átomo de azufre o un átomo de oxígeno;

el anillo A representa 4-(trifluorometil)piperidin-1-ilo o 3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-ilo;

ácido (3-{2-[2-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-5-isopropil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-4-metilfenil)acético, una de sus sales o uno de sus solvatos.

20

**[0014]** Los compuestos preferidos de la invención son

ácido [3-(2-{5-metil-2-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il}etoxi)fenil]acético,

ácido [3-(2-{5-etil-2-[4-trifluorometil)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il}etoxi-4-metilfenil]acético,

ácido [2-fluoro-3-(2-{5-metil-2-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il}etoxi)fenil]acético, o

25

ácido (3-{2-[2-(3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]etoxi}-4-metilfenil)acético.

**[0015]** La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula (I), o una de sus sales o uno de sus disolventes.

30

**[0016]** Se prefiere que la composición farmacéutica sea un agente preventivo y/o terapéutico de una enfermedad mediada por PPAR.

**[0017]** Es más preferido que el PPAR sea PPAR  $\delta$ .

35

**[0018]** En una realización preferida, la composición farmacéutica es un agente preventivo y/o terapéutico de las enfermedades mediadas por PPAR  $\delta$  hiperlipidemia o adiposidad.

**[0019]** La presente invención también proporciona un medicamento que comprende el compuesto representado por la fórmula (I) anterior, una de sus sales o uno de sus disolventes, y una o más clases seleccionadas entre un inhibidor de la MTP, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de las escualeno sintasa, un fármaco de fibrato, un inhibidor de la ACAT, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, un inhibidor de la absorción del colesterol, un inhibidor de la adsorción del ácido biliar, un inhibidor del transportador del  $\text{Na}^+$ /ácido biliar, un activador del receptor de LDL, un potenciador de la expresión del receptor de LDL, un inhibidor de la lipasa pancreática, una formulación de Probuco, una formulación de ácido nicotínico y un inhibidor de la proteína transportadora del éster de colesterol.

45

**[0020]** La invención también desvela el compuesto representado por la fórmula (I) anterior, una de sus sales o uno de sus disolventes, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades mediadas por PPAR, y el uso del compuesto representado por la fórmula (I) anterior, una de sus sales o uno de sus disolventes, para preparar un agente preventivo y/o terapéutico de la enfermedad mediada por PPAR.

50

**[0021]** alquilo C1-8 representado por  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  significa alquilo de cadena lineal y de cadena ramificada, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo.

**[0022]** Átomo de halógeno representado por  $R^1$  y  $R^2$  significa flúor, cloro, bromo, yodo.

55

**[0023]** A no ser que se especifique lo contrario, en la presente invención, se incluyen todos los estereoisómeros. Además, en la presente invención, también se incluyen isómeros de doble enlace, anillo, anillo condensado (isómero

*E, Z, cis, trans*), isómeros generados a partir de átomo/s de carbono asimétrico/s (isómero *R, S*, configuración  $\alpha, \beta$ , enantiómero, diastereómero), isómeros ópticamente activos (isómero *D, L, d, l*), compuestos polares generados mediante separación cromatográfica (compuesto más polar, compuesto menos polar), compuestos en equilibrio, isómeros rotacionales, sus mezclas en proporciones voluntarias y mezclas racémicas.

5

**[0024]** Las sales de los compuestos representados por la fórmula (I) incluyen todas las que son farmacéuticamente aceptables. Como sales farmacéuticamente aceptables, se prefieren sales no tóxicas hidrosolubles. Las sales adecuadas incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales potasio, sodio, litio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio, magnesio), sales de amonio (por ejemplo, sal tetrametilamonio, sal tetabutilamonio), sales farmacéuticamente aceptables de amina orgánica (por ejemplo, trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)metilamina, lisina, arginina, *N*-metil-*D*-glucamina), sales de adición de ácido (sales de ácidos inorgánicos (por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato, nitrato) y sales de ácidos orgánicos (por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, lactato, tartrato, oxalato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, isetonato, glucuronato, gluconato.

**[0025]** *N*-óxido del compuesto representado por la fórmula (I) significa que el átomo de nitrógeno del compuesto representado por la fórmula (I) está oxidado. El *N*-óxido también puede ser las sales anteriormente mencionadas de metales alcalino(térreos), sales de amonio, sales de amina orgánica y sales de adición de ácido.

20

**[0026]** Los solvatos adecuados del compuesto representado por la fórmula (I) incluyen, por ejemplo, hidratos y solvatos de los alcoholes (por ejemplo, etanol). Se prefiere que los solvatos sean hidrosolubles y no tóxicos. Además, el solvato del compuesto de la presente invención incluye disolventes de sales de metales alcalino(térreos), sales de amonio, sales de amina orgánica, sales de adición de ácido y *N*-óxido del compuesto de la invención.

25

**[0027]** El compuesto de la presente invención se convierte en la sal anteriormente mencionada, el *N*-óxido anteriormente mencionado y el solvato anteriormente mencionado mediante procedimientos conocidos.

**[0028]** En la presente invención, agonista y antagonista de PPAR incluyen todos los modos de acción, es decir, agonistas y antagonistas de PPAR  $\alpha, \gamma, \delta, \alpha+\gamma, \alpha+\delta, \gamma+\delta$  y  $\alpha+\gamma+\delta$ . Además, el modo preferido de acción de la presente invención es el de agonista de PPAR  $\delta$ .

30

**[0029]** En la fórmula (I) que representa el compuesto de la presente invención, se prefiere cada definición representada por el anillo A, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>. A continuación, se enumeran los grupos preferidos y el anillo preferido, pero todos los símbolos usados en la presente memoria tienen los mismos significados descritos anteriormente.

35

**[0030]** Como R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup>, se prefiere átomo de hidrógeno, alquilo C1-8 o átomo de halógeno. Se prefiere más átomo de hidrógeno, metilo, etilo o átomo de flúor.

**[0031]** Como R<sup>3</sup>, se prefiere alquilo C1-5. Se prefiere más metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo o pentilo.

40

**[0032]** Como R<sup>4</sup>, se prefiere átomo de hidrógeno o alquilo C1-4. Se prefiere más átomo de hidrógeno, metilo o etilo.

45

**[0033]** Como R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, se prefiere átomo de hidrógeno. Se prefieren más metilo o etilo.

**[0034]** Como X, se prefiere átomo de azufre o átomo de oxígeno. Se prefiere más átomo de azufre.

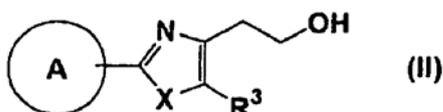
50 Procedimientos para la preparación del compuesto de la presente invención

**[0035]** El compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) se puede preparar combinando los procedimientos conocidos, por ejemplo, los siguientes procedimientos o los procedimientos mostrados en los Ejemplos, que son los procedimientos apropiadamente mejorados descritos en "*Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*", 2ª edición Richard C. Larock, Wiley & Sons Inc, 1999. Aun así, los ingredientes se pueden usar en forma de sales en cada uno de los siguientes procedimientos de preparación. Como estas sales, se usan las sales descritas como las sales de la fórmula (I) anteriormente mencionada.

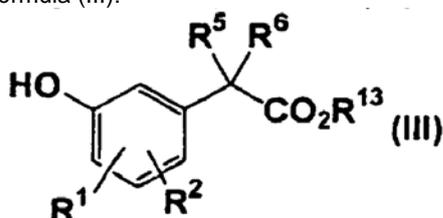
55

**[0036]** El compuesto representado por la fórmula (I) se puede preparar mediante la reacción de Mitsunobu, haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (II)

60



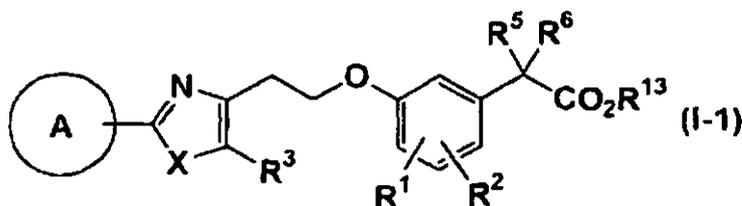
donde todos los símbolos tienen los mismos significados definidos anteriormente, con un compuesto representado por la fórmula (III):



5

donde  $R^{13}$  es alquilo C1-8 o un grupo protector de carboxilo, y el resto de los símbolos tienen los mismos significados definidos anteriormente, obteniéndose el compuesto representado por la Fórmula (I-1):

10



donde todos los símbolos tienen los mismos significados definidos anteriormente, que, si es necesario, se somete después a una reacción de desprotección del grupo protector de carboxilo.

15

**[0037]** Esta reacción de Mitsunobu es conocida. Se lleva a cabo, por ejemplo, haciéndolo reaccionar con el correspondiente compuesto de alcohol en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano, dietiléter, tetrahidrofurano, acetonitrilo, benceno, tolueno) en presencia de compuesto azo (por ejemplo, dietilazodicarboxilato (DEAD), diisopropilazodicarboxilato, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP), 1,1'-azobis(*N,N*-dimetilformamida) y compuesto de fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina, tributilfosfina, trimetilfosfina, trifenilfosfina en soporte polimérico) a una temperatura de 0 a 60°C.

20

**[0038]** El grupo protector para carboxilo incluye, por ejemplo, metilo, etilo, alilo, *t*-butilo, tricloroetilo, bencilo (Bn), fenacilo, *p*-metoxibencilo, tritilo, 2-clorotritilo o un vehículo en fase sólida unido a un grupo del mismo. El grupo protector para carboxilo no se limita específicamente a los grupos anteriormente mencionados, siempre y cuando se pueda retirar fácil y selectivamente. Por ejemplo, se pueden usar los descritos en "*Protective Groups in Organic Synthesis*" (T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc, 1999).

25

**[0039]** La reacción de desprotección de carboxilo es conocida, e incluye:

30

- (1) hidrólisis alcalina,
- (2) reacción de desprotección en condiciones ácidas,
- (3) reacción de desprotección mediante hidrogenólisis,
- (4) reacción de desprotección de un grupo sililo,
- (5) reacción de desprotección con el uso de metales, y
- (6) reacción de desprotección con el uso de complejos metálicos.

35

**[0040]** Estos procedimientos se describen en concreto de la siguiente manera.

40

(1) La reacción de desprotección mediante hidrólisis alcalina se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, tetrahidrofurano o dioxano) usando un hidróxido de un metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio), un hidróxido de metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido de bario o hidróxido de calcio) o un carbonato (por ejemplo, carbonato de sodio o carbonato de potasio) o una solución acuosa del mismo o una mezcla de los mismos a una temperatura de 0 a 40°C.

45

(2) La reacción de desprotección en condiciones ácidas se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dioxano, acetato de etilo o anisol) en un ácido orgánico

(por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico o *p*-tosilato) o un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.), o una mezcla de los mismos (por ejemplo, bromuro de hidrógeno/ácido acético) a una temperatura de 0 a 100°C.

(3) La reacción de desprotección mediante hidrogenolisis se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente (por ejemplo, éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano (DME) o dietiléter), alcoholes (por ejemplo, metanol o etanol), bencenos (por ejemplo, benceno o tolueno), cetonas (por ejemplo, acetona o metiltilcetona), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), amidas (por ejemplo, DMF), agua, acetato de etilo, ácido acético o un disolvente mixto de al menos dos de éstos en presencia de un catalizador (por ejemplo, paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio-carbono, óxido de platino o níquel Raney) en atmósfera de hidrógeno a presión normal o bajo presurización o en presencia de formiato de amonio a una temperatura de 0 a 200°C.

(4) La reacción de desprotección de un grupo sililo se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico hidromiscible (por ejemplo, tetrahidrofurano o acetonitrilo) usando fluoruro de tetrabutilamonio a una temperatura de 0 a 40°C.

(5) La reacción de desprotección en la que se usan metales se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente ácido (por ejemplo, ácido acético, solución tamponadora a un pH 4,2-7,2 o una mezcla de una solución de los mismos y un disolvente orgánico de tetrahidrofurano) en presencia de polvo de cinc, si es necesario, sometiendo a un tratamiento de ultrasonidos a la temperatura de 0 a 40°C.

(6) La reacción de desprotección en la que se usan complejos metálicos se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano, DMF, THF, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano, etanol), agua o una mezcla de los mismos, en presencia de un reactivo trampa (por ejemplo, hidruro de tributilestano, trietilsilano, dimedona, morfolina, dietilamina, pirrolidina), un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico, ácido 2-etil-hexanoico) y/o sales de ácido orgánico (por ejemplo, 2-etilhexanoato de sodio, 2-etilhexanoato de potasio), en presencia o ausencia de un reactivo de fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina), con el uso de complejos metálicos (por ejemplo, tetraquitrifenilfosfinpaladio (0), diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de tris(trifenilfosfin)rodio (I)) a la temperatura de 0 a 40°C.

**[0041]** Además, la reacción de desprotección a excepción de los procedimientos anteriormente mencionados, se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante el procedimiento descrito en T. W. Greene, "*Protective Groups in Organic Synthesis*", Wiley, Nueva York, 1999. Como los expertos en la materia entienden fácilmente, los compuestos deseados de la invención se pueden preparar fácilmente mediante el uso selectivo de estas reacciones de desprotección.

**[0042]** Los compuestos representados por la fórmula (II) o (III) como materiales o reactivos de partida son los propiamente conocidos o se pueden preparar fácilmente mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo que se presenta más adelante o un procedimiento conocido, por ejemplo, el procedimiento descrito en "*Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*", 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)".

**[0043]** En cada reacción de la presente memoria, tal y como entenderán los expertos en la materia, la reacción con calentamiento se puede realizar usando un baño de agua, un baño de aceite, un baño de arena o microondas.

**[0044]** En cada reacción de la presente memoria, se puede usar reactivo soportado en una fase sólida soportado correspondientemente sobre polímero macromolecular (por ejemplo, poliestireno, poliacrilamida, polipropileno, polietilenglicol).

**[0045]** En cada reacción de la presente memoria, los productos de reacción se pueden purificar de una manera habitual, por ejemplo, mediante destilación a una presión normal o a presión reducida o mediante cromatografía en fase líquida de alta resolución con gel de sílice o silicato de magnesio, cromatografía de capa fina o cromatografía en columna, resina de intercambio iónico, resina de intercambio, o mediante lavado o recristalización. La purificación se puede efectuar en cada una de las etapas de reacción o tras alguna de las etapas de reacción.

Actividad farmacológica:

**[0046]** Como análisis farmacológico aparte de los descritos en el Ejemplo, particularmente, en la medición *in vivo* usando animales, existen, por ejemplo, los siguientes procedimientos. El efecto hipoglucémico y el efecto hipolipidémico del compuesto de la invención se pueden medir mediante los siguientes procedimientos.

Efectos hipoglucémico e hipolipidémico (1):

**[0047]** Se miden el peso corporal y el nivel de glucosa en sangre de ratones KKAY/Ta Jcl, y se dividen los ratones en algunos grupos en base al nivel de glucosa en sangre. Durante los seis días posteriores al día siguiente, se alimentan los ratones con piensos en los que se incluye el compuesto de la presente invención o pienso triturado. Tras repetir la administración, se miden el peso corporal y la ingesta de alimento de los ratones y se convierten las

ingestas medias de alimento en la dosis de administración. Además, se miden el nivel de glucosa en sangre, el nivel de triglicéridos (TG) en plasma, la insulina en plasma, los niveles de ácidos grasos (NEFA), GOT y GPT.

- 5 **[0048]** Se sugiere la posibilidad de usarlo como agente para prevenir y/o tratar la diabetes mellitus, la hiperlipidemia y la aterosclerosis gracias a los efectos de disminución de la glucosa en plasma, la insulina en plasma, NEFA o los niveles de TG en plasma en ratones KKAy/Ta bien alimentados.

Efectos hipoglucémico e hipolipidémico (2):

- 10 **[0049]** Se miden el peso corporal, el nivel de glucosa en sangre, NEFA, TG y el nivel de HbA1c de rata fa/fa Zucker (Cepa: Crj-[ZUC]-fa/fa) y animal de control normal, rata delgada (Cepa: Crj-[ZUC]-delgada). Se dividen estas ratas en algunos grupos en base al nivel de HbA1c y el peso corporal. Tras el día siguiente, se administran por vía oral repetidas veces los compuestos de la presente invención. Además, se administran vehículos al control.
- 15 **[0050]** Tras iniciar la administración repetida, se calculan las ingestas medias de alimento y se miden los niveles de glucosa en sangre, NEFA, TG y HbA1c. Además, se realiza una prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) para evaluar el efecto de mejora sobre la intolerancia a la glucosa. Las ratas se mantienen en ayunas durante el día anterior a la realización de la OGTT. Al día siguiente, se administra a las ratas un volumen de 2 g/5 ml/kg de solución de glucosa, y tras 60 y 120 minutos de la administración, se miden los niveles de insulina, NEFA, TG, GOT, GPT en plasma y el peso del hígado en húmedo.
- 20

- 25 **[0051]** Se sugiere la posibilidad de usarlo como agente para prevenir y/o tratar la diabetes mellitus, la hiperlipidemia, la aterosclerosis, etc. gracias a los efectos de disminución de los niveles de glucosa en plasma, la insulina en plasma, NEFA, los niveles de HbA1c o el nivel de TG en plasma en ratones fa/fa Zucker bien alimentadas. Además, el efecto de disminución de la glucosa en plasma en ayunas y el efecto de mejora de la intolerancia a la glucosa durante la OGTT sugieren la posibilidad de utilizarlo como agente de prevención y/o tratamiento de la diabetes mellitus.

Efectos hipocolesterolémico e hipolipidémico (3):

- 30 **[0052]** Se administran dietas ricas en colesterol (pienso sólido CRF-1 mezclado con aceite de cacahuete al 5,5%, colesterol al 1,5%, ácido cólico al 0,5%, Oriental Bio Service) a ratas SD y luego se miden el peso corporal de las ratas privadas de alimento y diversos niveles paramétricos que figuran a continuación. Los elementos medidos son el LDL, HDL, nivel de TG, NEFA y nivel de TC. Se dividen las ratas en algunos grupos en base al nivel de HDL.
- 35 Desde día siguiente a los seis días posteriores, se administra la solución de los compuestos suspendida en vehículo (solución acuosa de metilcelulosa al 0,5%) por vía oral de manera lógica una vez al día y se prosigue con la administración de dietas ricas en colesterol. Tras terminar la última administración, se mide el lípido en plasma (nivel de TG, HDL, LDL, NEFA, nivel de TC).
- 40 **[0053]** Se sugiere la posibilidad de usarlo como agente para prevenir y/o tratar la hiperlipidemia y la aterosclerosis gracias a los efectos de disminución del nivel de TG, nivel de TC y el nivel de LDL en ratas SD en ayunas.

Efectos hipoglucémico e hipolipidémico (4):

- 45 **[0054]** Se someten monos *Cynomolgus* a un examen médico y se aclimatan a las instalaciones de realización de los ensayos. Se mide el peso corporal de los animales, se dividen los animales en algunos grupos y se les administra intranasalmente por vía intragástrica repetidas veces vehículo o la solución farmacológica que incluye de 3 a 100 mg/kg/día de los compuestos de la presente invención una vez al día con el uso de catéteres de nutrición y jeringas de inyección. Tras la administración, se recogen muestras de sangre y se realiza la prueba hematológica
- 50 anteriormente mencionada (medición del número de glóbulos rojos, hematocritos, contenido de hemoglobina, el número de plaquetas y el número e leucocitos) y la prueba bioquímica de la sangre (medición de GOT, GPT, fosfatasa alcalina, proteína total, nitrógeno de urea en sangre, creatinina, creatinina quinasa, bilirrubina total, glucosa en sangre, colesterol total, HDL, LDL y TG). Además, antes de iniciar la administración de los compuestos de la presente invención y 14 días después de iniciar la administración, se recogieron muestras de sangre a 1, 2 y 4 horas
- 55 de la administración y a 1, 2 y 3 horas de administrar una dieta (tiempo de ingesta de una hora) para medir la glucosa en sangre, el colesterol total, HDL, LDL y TG.

- 60 **[0055]** Se sugiere que el efecto reductor de los niveles de TG en plasma, niveles de TC y niveles de LDL en monos *cynomolgus* normales en ayunas tiene la posibilidad de actuar como agente de prevención y/o terapéutico de la hiperlipidemia y la aterosclerosis. También se observa en el efecto inhibitor de la elevación postprandial de los TG. Además, se sugiere que el efecto inhibitor de la glucosa en sangre tras la administración de la dieta tiene la posibilidad de actuar como agente preventivo y/o terapéutico de la diabetes. Además, mediante otros parámetros bioquímicos sanguíneos, se puede estimar si los compuestos tienen un cambio en la toxicidad o no.

- 65 Toxicidad:

**[0056]** La toxicidad del compuesto representado por la fórmula (I) es muy baja, siendo lo suficientemente seguro como para usarlo como agente farmacéutico.

Aplicación en preparaciones farmacéuticas:

5

**[0057]** Puesto que el compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención, una de sus sales o uno de sus disolventes tienen una actividad agonista hacia PPAR  $\delta$  como, por ejemplo, efecto de elevación del colesterol HDL, efecto de elevación del aclaramiento del LDL, efecto de potenciación del transporte y efecto de potenciación de la transmisión inversa de lípidos, especialmente del colesterol, efecto inhibidor de la formación de células espumosas macrófagas, efecto inhibidor de la biosíntesis del colesterol, cabe esperar su aplicación como agentes para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades asociadas con los trastornos del metabolismo de la glucosa/los lípidos (tales como diabetes, hiperlipidemia (hipercolesterolemia, hipo-colesterolemia de HDL, hipercolesterolemia de LDL, hipertrigliceridemia), aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, obesidad, síndrome metabólico), hipertensión, enfermedades circulatorias, trastorno inflamatorio dérmico.

15

**[0058]** El compuesto representado por la fórmula (I) o una de sus sales o uno de sus disolventes se pueden administrar en combinación con otros fármacos con el fin de

20

- 1) complementar y/o aumentar el efecto de prevención y/o tratamiento,
- 2) mejorar la dinámica y la absorción del compuesto y disminuir la dosis y/o
- 3) paliar el efecto secundario del compuesto.

**[0059]** El compuesto representado por la fórmula (I), una de sus sales o uno de sus disolventes y otras preparaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de formulación que tenga estos componentes incorporados en una preparación o se pueden administrar en preparaciones por separado. En el caso de que estas preparaciones farmacéuticas se administren en preparaciones por separado, se pueden administrar simultáneamente o en diferentes momentos. En el último caso, el compuesto representado por la fórmula (I) o una de sus sales o uno de sus disolventes se pueden administrar antes de otras preparaciones farmacéuticas. Alternativamente, las otras preparaciones farmacéuticas se pueden administrar antes del compuesto representado por la fórmula (I) o una de sus sales o uno de sus disolventes. El procedimiento para la administración de estas preparaciones farmacéuticas puede ser el mismo o diferente.

30

**[0060]** Las otras preparaciones farmacéuticas pueden ser compuestos de bajo peso molecular. Además, pueden ser proteína macromolecular, polipéptido, polinucleótido (ADN, ARN y gen), antisentido, señuelo, anticuerpo o vacuna. La dosis de las otras preparaciones farmacéuticas se puede seleccionar correspondientemente según el patrón de posología clínica. Además, la proporción de mezcla de los compuestos de la presente invención y las otras preparaciones farmacéuticas se puede seleccionar correspondientemente según la edad y el peso corporal del objeto de la administración, del procedimiento de administración, el momento de la administración, la enfermedad diana, el síntoma y la combinación. Por ejemplo, las otras preparaciones farmacéuticas se pueden usar de 0,01 a 100 partes en peso por cada parte en peso de los compuestos de la presente invención. Las otras preparaciones farmacéuticas se pueden administrar en una proporción apropiada combinando uno o más agentes arbitrariamente.

35

40

**[0061]** No se especifican restrictivamente las enfermedades en las que funciona el efecto preventivo y/o de tratamiento de las preparaciones combinadas anteriormente mencionadas, pero pueden ser aquéllas para las que el efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto representado por la fórmula (1), una de sus sales o uno de sus disolventes, se compensa y/o aumenta.

45

**[0062]** Como otros fármacos para compensar y/o aumentar el efecto hipolipidémico del compuesto representado por la fórmula (I), una de sus sales o uno de sus disolventes, es decir, agentes para mejorar los lípidos, se incluyen, por ejemplo, inhibidor de la MTP (proteína microsómica de transferencia de triglicéridos), inhibidor de la HMG-CoA reductasa, inhibidor de la escualeno sintasa, fibrato (derivado de ácido fibrato), inhibidor de ACAT (acil CoA: colesterol O-aciltransferasa), inhibidor de 5-lipoxigenasa, inhibidor de la absorción del colesterol, inhibidor de la absorción de ácido biliar, inhibidor del transportador de ácido biliar/Na<sup>+</sup> ileal (IBAT), potenciador de la expresión/activador del receptor de LDL, inhibidor de la lipasa pancreática, formulación de probucol, formulación de ácido nicotínico, inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) y otro agente terapéutico contra la hipercolesterolemia.

55

**[0063]** Ejemplos del inhibidor de la MTP incluyen BMS-201038, BMS-212122, BMS-200150, GW-328713 y R-103757. Ejemplos del inhibidor de la HMG-CoA reductasa incluyen atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina. Ejemplos del inhibidor de ACAT incluyen F-12511, F-1394, CI-1011 y melinamida. Ejemplos del inhibidor de la escualeno sintasa incluyen TAK-475. Ejemplos del fibrato incluyen gemfibrozil, clofibrato, benzafibrato, fenofibrato, clinofibrato y simfibrato. Ejemplos de inhibidor de ACAT incluyen CI-1101, FCE27677 y RP73163. Ejemplos de inhibidor de la absorción del colesterol incluyen ezetimibe y soysterol. Ejemplos de inhibidor de la absorción de ácido biliar incluyen colestiremina, colesevelam y colestimida. Ejemplos del potenciador de la expresión/activador del receptor de LDL incluyen MD-700 y LY295427. Ejemplos del

65

inhibidor de la lipasa pancreática incluyen orlistat. Se sabe que, a veces, se asocian con la rabdomiolisis en el caso de una combinación de fibrato e inhibidor de HMG-CoA reductasa, y que esta combinación está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes con trastorno de la función renal. En la combinación de los compuestos de la presente invención, una de sus sales o uno de sus solvatos, y los fármacos de mejora de lípidos

5 anteriormente mencionados, existe la posibilidad de corregir el metabolismo anómalo de lípidos sin desarrollar rabdomiolisis. Como fármacos de combinación con los compuestos de la presente invención, una de sus sales o uno de sus solvatos, se prefieren inhibidor de la HMG-CoA reductasa, fibrato (derivado de ácido fibríco), inhibidor de la absorción del colesterol, inhibidor de la absorción de ácido biliar, inhibidor de la lipasa pancreática, formulación de ácido nicotínico.

10 **[0064]** Como otros fármacos para compensar y/o aumentar el efecto hipoglucémico del compuesto representado por la fórmula (I), una de sus sales o uno de sus solvatos, y para aumentar el efecto de tratamiento de la complicación de la diabetes, es decir, agentes terapéuticos para la diabetes, se incluyen, por ejemplo, agente hipoglucémico de tipo sulfonilurea, preparación de biguanida, inhibidor de la alfa-glucosidasa, acelerador de la secreción de la insulina de rápida actuación, preparación de insulina, inhibidor de la dipeptidil peptidasa (DPP) 4,

15 agonista de GLP-1, activador del receptor de la beta-3 adrenalina y agentes terapéuticos para la complicación de la diabetes.

**[0065]** Ejemplos de agentes hipoglucémicos de tipo sulfonilurea incluyen acetohexamida, glibenclamida, gliclazida, glucopiramida, clorpropamida, tolazamida, tolbutamina y glimepirida. Ejemplos de preparaciones de biguanidas incluyen clorhidrato de buformina y clorhidrato de metformina. Ejemplos de los inhibidores de la alfa-glucosidasa incluyen acarbosa y voglibosa. Ejemplos de aceleradores de la secreción de la insulina de rápida actuación incluyen nateglinida y repaglinida. Ejemplos de inhibidor de DPP4 incluyen NVP-DPP728A. Ejemplos de agonistas de GLP-1 incluyen exendina 4. Ejemplos de activadores del receptor de la beta-3 adrenalina incluyen AJ-9677, BMS-210285,

20 CP-331679, KUL-1248, LY-362884, L-750335 y CP331648. Ejemplos de agentes terapéuticos para la complicación de la diabetes incluyen epalrestat, zenarestat, fidarestat, zopolrestat, AS-3201 y SG-210.

**[0066]** Como otros fármacos para compensar y/o aumentar el efecto contra la adiposidad del compuesto representado por la fórmula (I), una de sus sales o uno de sus solvatos, es decir agentes contra la adiposidad, se incluyen, por ejemplo, agente inhibidor del apetito, inhibidor de la lipasa pancreática, activador del receptor de la beta-3 adrenalina e inhibidor de la reabsorción de la serotonina, norepinefrina y dopamina. Ejemplos de agente inhibidor del apetito incluyen leptina, mazindol, anfetamina y metanfetamina, etcétera. Ejemplos del inhibidor de la lipasa pancreática incluyen orlistat. Ejemplos del activador del receptor de la beta-3 adrenalina incluyen AJ-9677, BMS-210285, CP-331679, KUL-1248, LY-362884, L-750335 y CP-331648. Ejemplos del inhibidor de la reabsorción

30 de la serotonina, norepinefrina y dopamina incluyen sibutramina.

**[0067]** No se especifica restrictivamente la proporción en peso del compuesto representado por la fórmula (I) o una de sus sales o uno de sus solvatos, y el resto de fármacos.

40 **[0068]** Se pueden administrar en combinación dos o más de los otros fármacos arbitrariamente.

**[0069]** Para usar el compuesto de la invención representado por la fórmula (I), una de sus sales o uno de sus solvatos, normalmente, se administra el compuesto representado por la fórmula (I), una de sus sales o uno de sus solvatos, en combinación con las otras preparaciones farmacéuticas, a todo el cuerpo humano o por vía tópica, oral

45 o parenteral.

**[0070]** La dosis de estos compuestos depende de la edad, peso y síntomas del paciente, valor paliativo, procedimiento de administración y momento del tratamiento. Sin embargo, en la práctica, estos compuestos se administran por vía oral una vez o varias veces al día cada vez en una cantidad de 1 mg a 1.000 mg por adulto, por

50 vía parenteral una o varias veces al día, cada vez, en una cantidad de 1 mg a 100 mg por adulto, o se administran de manera continua en vena durante de 1 hora a 24 horas al día.

**[0071]** Huelga decir que la dosis de estos compuestos puede ser inferior al valor anteriormente mencionado o puede ser necesario que supere el intervalo anteriormente mencionado, porque la dosis varía en diversas

55 condiciones según lo mencionado anteriormente.

**[0072]** Cuando los compuestos de la invención representados por la fórmula (I), una de sus sales o uno de sus solvatos, o el compuesto representado por la fórmula (I), una de sus sales o uno de sus solvatos se administra en combinación con las otras preparaciones farmacéuticas, se usan en forma de un agente sólido o líquido para una

60 administración oral, inyección, agente para aplicación externa, supositorio, gotas oculares o inhalante para una administración parenteral.

**[0073]** Ejemplos del agente sólido para una administración oral incluyen comprimido, píldora, cápsula, polvo y microgranos. Ejemplos de la cápsula incluyen cápsula dura y cápsula blanda.

65 **[0074]** En dicho agente sólido para una aplicación interna, se usan uno o más materiales activos en forma de

preparación producida mediante un procedimiento habitual individualmente o mezclados con un vehículo (por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, almidón, aglutinante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, metasilicoaluminato de magnesio), disgregante (por ejemplo, fibrinoglucolato de calcio), deslizante (por ejemplo, estearato de magnesio), estabilizador o coadyuvante de la disolución (por ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico). El agente sólido puede estar revestido con un agente de revestimiento (por ejemplo, azúcar blanco, gelatina, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa) o dos o más capas. Alternativamente, el agente sólido puede estar encapsulado por un material absorbible tal como gelatina.

**[0075]** Ejemplos del agente líquido para una administración oral incluyen solución acuosa farmacéuticamente aceptable, suspensión, emulsión, jarabe y elixir. En dicho agente líquido, se disuelven, se suspenden o se emulsionan uno o más agentes activos en un diluyente comúnmente usado (por ejemplo, agua purificada, etanol o una mezcla de los mismos). Además, dicho agente líquido puede comprender un agente humectante, un agente de suspensión, un emulsionante, un agente edulcorante, un aromatizante, un conservante o un tampón.

**[0076]** El agente para la administración parenteral puede estar en forma de, por ejemplo, pomada, gel, crema, compresa húmeda, pasta, linimento, nebulización, inhalante, pulverizado, aerosol, gotas oculares o colirio. Estos agentes contienen uno o más materiales activos y se preparan mediante cualquier procedimiento conocido o formulación comúnmente usada.

**[0077]** La pomada se prepara mediante cualquier formulación conocida o comúnmente usada. Por ejemplo, se trituran o disuelven uno o más materiales activos en una base para preparar dicha pomada. La base de la pomada se selecciona de entre los materiales conocidos o comúnmente usados. En cierto detalle, se pueden usar ácido alifático superior o éster de ácido alifático superior (por ejemplo, ácido adípico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, éster de ácido adípico, éster de ácido mirístico, éster de ácido palmítico, éster de ácido esteárico, éster de ácido oleico), cera (por ejemplo, cera de abeja, cera de ballena, ceresina), agente tensioactivo (por ejemplo, éster de ácido fosfórico de polioxietilenaquiléter), alcohol superior (por ejemplo, cetanol, alcohol estearílico, alcohol cetosteárico), aceite de silicona (por ejemplo, dimetilpolisiloxano), hidrocarburo (por ejemplo, vaselina hidrófila, vaselina blanca, lanolina purificada, parafina líquida), glicol (por ejemplo, etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, macrogol), aceite vegetal (por ejemplo, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de turpentina), aceite animal (aceite de visón, aceite de vitelina, escualano, escualeno), agua, acelerador de la absorción, agente preventivo del sarpullido, individualmente o mezclado con dos o más de los mismos. La base puede comprender además un humectante, un conservante, un estabilizador, un antioxidante, un perfume.

**[0078]** El gel se prepara mediante cualquier formulación conocida o comúnmente usada. Por ejemplo, se disuelven uno o más materiales activos en una base para preparar dicho gel. La base del gel se selecciona de entre los materiales conocidos o comúnmente usados. Por ejemplo, se usan alcohol inferior (por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico), agente de gelificación (por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa), agente neutralizante (por ejemplo, trietanolamina, diisopropanolamina), agente tensioactivo (por ejemplo, monostearato de polietilenglicol, gomas, agua, acelerador de la absorción y agente preventivo de sarpullidos, individualmente o mezclados con dos o más de los mismos. La base del gel puede comprender además un conservante, un antioxidante o un perfume.

**[0079]** La crema se prepara mediante cualquier formulación conocida o comúnmente usada. Por ejemplo, se disuelven uno o más materiales activos en una base para preparar dicha crema. La base de la crema se selecciona de entre materiales conocidos o comúnmente usados. Por ejemplo, éster de ácido alifático superior, alcohol inferior, hidrocarburo, alcohol polivalente (por ejemplo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol), alcohol superior (por ejemplo, 2-hexildecanol, cetanol), emulsionante (por ejemplo, polioxietilenaquiléteres, ésteres de ácido alifático), agua, acelerador de la absorción y agente preventivo de sarpullidos, individualmente o en mezcla de dos o más de los mismos. La base de la crema puede comprender además un conservante, un antioxidante o un perfume.

**[0080]** La compresa húmeda se prepara mediante cualquier formulación conocida o comúnmente usada. Por ejemplo, se disuelven uno o más materiales activos en una base para preparar una mezcla amasada que luego se extiende sobre un soporte, preparándose dicha compresa húmeda. La base de la compresa húmeda se selecciona de entre los materiales conocidos o comúnmente usados. Por ejemplo, se puede usar un agente espesante (por ejemplo, ácido poliacrílico, polivinilpirrolidona, goma arábiga, almidón, gelatina, metilcelulosa), agente humectante (por ejemplo, urea, glicerina, propilenglicol), carga (por ejemplo, caolín, óxido de cinc, talco, calcio, magnesio), agua, coadyuvante de la disolución, agente adherente, agente preventivo de sarpullidos, individualmente o en mezcla con dos o más de los mismos. La base de la compresa húmeda puede comprender además un conservante, un antioxidante o un perfume, etc.

**[0081]** El agente pastificante se prepara mediante cualquier formulación conocida o comúnmente usada. Por ejemplo, se disuelven uno o más materiales activos en una base para preparar una mezcla amasada que luego se extiende sobre un soporte, preparándose dicho agente pastificante. La base del agente pastificante se selecciona de entre los materiales conocidos o comúnmente usados. Por ejemplo, se puede usar base polimérica, grasa y aceite,

ácido alifático superior, agente adherente y agente preventivo de sarpullidos, individualmente o en mezcla de dos o más de los mismos. La base del agente pastificante puede comprender además un conservante, un antioxidante o un perfume.

5 **[0082]** El linimento se prepara mediante cualquier formulación conocida o comúnmente usada. Por ejemplo, se disuelven, suspende o emulsionan uno o más materiales activos en agua, alcohol (por ejemplo, etanol, polietilenglicol), ácido alifático superior, glicerina, jabón, emulsionante, agente de suspensión, individualmente o en combinación de dos o más de los mismos, para preparar dicho linimento. El linimento puede comprender además un conservante, un antioxidante o un perfume.

10

**[0083]** La nebulosa, el inhalante, el pulverizado y el aerosol pueden comprender un diluyente comúnmente usado, además, un estabilizador tal como hidrogenosulfito de sodio, y un tampón capaz de proporcionar isotonicidad tal como un agente isotónico (por ejemplo, cloruro sódico, citrato sódico o ácido cítrico). Para el procedimiento de preparación del pulverizado, cabe hacer referencia a las patentes US N° 2.868.691 y 3.095.355.

15

**[0084]** La inyección para una administración parenteral consiste en la inyección sólida usada para disolverla o suspenderla en forma de solución, suspensión, emulsión y disolvente por disolverse antes de su uso. La inyección se prepara disolviendo, suspendiendo o emulsionando uno o más materiales activos en un disolvente. Como dicho disolvente se puede usar agua destilada para inyección, solución salina fisiológica, aceite vegetal, alcohol tal como propilenglicol, polietilenglicol y etanol, individualmente o en combinación de los mismos. La inyección puede comprender además un estabilizador, un potenciador de la disolución (por ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico, Polysolvate 80 (nombre comercial)), un agente de suspensión, un emulsionante, un agente calmante, un tampón o un conservante. La inyección se esteriliza en la etapa final o se prepara mediante un procedimiento aséptico. Alternativamente, un agente sólido aséptico tal como un producto liofilizado que se haya preparado anteriormente se puede convertir en aséptico o disolverlo en un agua destilada aséptica para inyección u otros disolventes antes de su uso.

20

25

**[0085]** El inhalante para la administración parenteral puede estar en forma de aerosol, polvo para inhalación o líquido para inhalación. El líquido para inhalación se puede disolver o suspender en agua u otro medio adecuado en uso.

30

**[0086]** Estos inhalantes se preparan mediante un procedimiento conocido.

**[0087]** Por ejemplo, el líquido para inhalación se prepara a partir de materiales adecuadamente seleccionados entre conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, Parabeno), colorantes, agentes de tamponamiento (por ejemplo, fosfato sódico, acetato de sodio), agentes isotónicos (por ejemplo, cloruro sódico, glicerina concentrada), agentes espesantes (por ejemplo, polímero de carboxivinilo) y aceleradores de la absorción según lo necesario.

35

**[0088]** El polvo para inhalación se prepara a partir de materiales adecuadamente seleccionados entre deslizantes (por ejemplo, ácido esteárico y su sal, etc.), aglutinantes (por ejemplo, almidón, dextrina, etc.), vehiculos (por ejemplo, lactosa, celulosa, etc.), colorantes, conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, Parabeno, etc.) y aceleradores de la absorción, etc., si fuera necesario.

40

**[0089]** Para administrar el líquido para inhalación, normalmente se usa un pulverizador (por ejemplo, atomizador, nebulizador). Para administrar el polvo para inhalación, normalmente, se usa un inhalador de polvo.

45

**[0090]** Otros ejemplos de la composición para una administración parenteral incluyen supositorio para una administración rectal y pesario para una administración vaginal preparados mediante una formulación común que comprenda uno o más materiales activos.

50

### **Efecto de la invención**

**[0091]** Puesto que el compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención y una de sus sales no tóxicas tienen una actividad agonista hacia PPAR  $\delta$  como, por ejemplo, efecto de elevación del colesterol HDL, efecto de elevación del aclaramiento del LDL, efecto de potenciación del transporte y efecto de potenciación de la transmisión inversa de lípidos, especialmente, de colesterol, y efecto inhibidor de la biosíntesis del colesterol, cabe esperar que se apliquen como agentes para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades asociadas con los trastornos del metabolismo de la glucosa/lípidos (tales como diabetes, hiperlipidemia (hipercolesterolemia, hipocolesterolemia de HDL, hipercolesterolemia de LDL, hipertrigliceridemia), aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, obesidad, síndrome metabólico), hipertensión, enfermedades circulatorias y trastorno inflamatorio dérmico.

60

### **Mejor modo de llevar a cabo la invención**

65 **[0092]** A continuación, se explica la presente invención detalladamente por medio de ejemplos, pero la presente

invención no se limita a los mismos. Los disolventes que figuran entre paréntesis en el apartado de separaciones cromatográficas y el apartado de CCF muestran los disolventes reveladores y eluyentes, y las proporciones de los disolventes usados se indican en volumen. RMN es la medición de RMN de  $^1\text{H}$  y los disolventes entre paréntesis indicados en el apartado de RMN muestran los disolventes usados en la determinación.

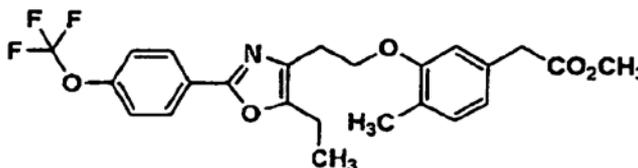
5

**[0093]** Los nombres de los compuestos usados en la memoria se aplican usando ACD/Name (Marca comercial, Advanced Chemistry Development Inc.) o el lote ACD/Name (marca comercial, Advanced Chemistry Development Inc.), que es un programa informático para nombrar según las reglas de la IUPAC o según la nomenclatura de Química orgánica de la IUPAC.

10

Ejemplo de referencia 1

[3-(2-{5-Etil-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-oxazol-4-il}etoxi)-4-metilfenil]acetato de metilo:

15 **[0094]**

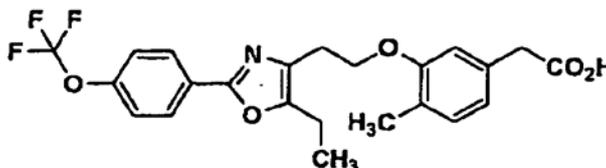
20 **[0095]** En una atmósfera de argón, a una solución de (3-hidroxi-4-metilfenil)acetato de metilo (1,00 g) en cloruro de metileno (22 ml), se añadió 2-{5-etil-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-oxazol-4-il}etanol (2,00 g), trifetilfosfina (2,18 g) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (2,10 g), y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1), dando el compuesto del título (2,38 g) que tenía los siguientes datos físicos.

25 CCF: Rf = 0,62 (hexano: acetato de etilo = 2:1);

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,05-7,99 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,05 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,77-6,72 (m, 2H), 4,24 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,00 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 2,75 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,29 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

30 Ejemplo de referencia 2

Ácido [3-(2-{5-etil-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-oxazol-4-il}etoxi)-4-metilfenil]acético

**[0096]**

35

**[0097]** A una solución mixta del compuesto preparado en el Ejemplo 1 (1,90 g) en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (10 ml) y se agitó durante treinta minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1 N (25 ml) y se extrajo mediante acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró el filtrado, dando el compuesto del título (3,66 g), que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: Rf = 0,40 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,00 (m, 2H), 7,25 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,05 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,76-6,71 (m, 3H), 4,22 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,99 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 2,76 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,29 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

45

Ejemplo 3-Ejemplo 27

**[0098]** Los siguientes compuestos de la presente invención se obtuvieron mediante el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y 2, usando (3-hidroxi-4-metilfenil)acetato de metilo o el correspondiente derivado de alcohol en su lugar y (3-hidroxi-4-metilfenil)acetato de metilo y el correspondiente derivado de alcohol en lugar de 2-{5-etil-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-oxazol-4-il}etanol.

50

Ejemplo 3

Ácido [3-(2-{5-metil-2-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il}etoxi)fenil]acético:

**[0099]** CCF: Rf = 0,49 (cloroformo:metanol = 10:1);

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,24-7,17 (m, 1H), 6,87-6,77 (m, 3H), 4,16 (t, 7,0 Hz, 2H), 4,00 (a,  $J = 13,0$  Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,93 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,90 (dt,  $J = 2,5; 13,0$  Hz, 2H), 2,29-2,12 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,93 (a,  $J = 13,0$  Hz, 2H), 1,67 (dc,  $J = 4,5; 13,0$  Hz, 2H).

Ejemplo de referencia 4

10

Ácido [3-(2-{5-propil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-4-il}etoxi)fenil]acético:

**[0100]** CCF: Rf = 0,52 (cloroformo:metanol = 10:1);

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,08 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,67 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,22 (td,  $J = 7,5; 1,0$  Hz, 1H), 6,82 (m, 3H), 4,23 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,99 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 2,70 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 1,74 (sext,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 1,00 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 5

20

Ácido [3-(2-{5-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-4-il}etoxi)fenil]acético:

**[0101]** CCF: Rf = 0,49 (cloroformo:metanol = 10:1);

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,08 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,67 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,21 (dt,  $J = 7,5; 1,0$  Hz, 1H), 6,82 (m, 3H), 4,22 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,17 (sept,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 3,00 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 1,34 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6H).

Ejemplo de referencia 6

30

Ácido [4-metil-3-(2-{5-propil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-4-il}etoxi)fenil]acético:

**[0102]** CCF: Rf = 0,50 (cloroformo:metanol = 9:1);

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,22 (sa, 1H), 8,09 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,83 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,00 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,69 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 4,19 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,96 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 2,70 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,66-1,59 (m, 2H), 0,91 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 7

Ácido [3-(2-{5-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-4-il}etoxi)-4-metilfenil]acético:

**[0103]** CCF: Rf = 0,47 (cloroformo:metanol = 9:1);

40

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,22 (sa, 1H), 8,10 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,84 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,00 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 6,84 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 6,68 (dd,  $J = 7,2$  Hz, 1,2 Hz, 1H), 4,20 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,27-3,13 (m, 1H), 2,97 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,26 (d,  $J = 7,5$  Hz, 6H).

Ejemplo 8

Ácido [3-(2-{5-etil-2-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il}etoxi)-4-metilfenil]acético:

**[0104]** CCF: Rf = 0,54 (cloroformo:metanol = 8:1);

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,22 (sa, 1H), 7,01 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,69 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 4,12 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 3,98-3,78 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,06-2,76 (m, 4H), 2,63 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,94-1,76 (m, 2H), 1,60-1,44 (m, 2H), 1,12 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 9

55

Ácido [3-(2-{5-isopropil-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-oxazol-4-il}etoxi)-4-metilfenil]acético:

**[0105]** CCF: Rf = 0,39 (cloroformo:metanol = 9:1);

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,23 (sa, 1H), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,00 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,70-6,67 (m, 1H), 4,19 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,22-3,13 (m, 1H), 2,95 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,25 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H).

Ejemplo de referencia 10

65

Ácido [4-metil-3-(2-{5-pentil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-4-il}etoxi)fenil]acético:

**[0106]** CCF: Rf = 0,25 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,74 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,89 (sa, 1H), 4,22 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,99 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,66 (quintet, J = 7,5 Hz, 2H), 1,35 (m, 4H), 0,90 (t, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 11

Ácido [4-metil-3-(2-{5-fenil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-4-il}etoxi)fenil]acético:

10

**[0107]** CCF: Rf = 0,51 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN de 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,43 (m, 1H), 6,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,30 (sa, 1H), 3,29 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,91 (s, 3H).

15

Ejemplo de referencia 12

Ácido [3-(2-{5-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-4-il}etoxi)fenil]acético:

20

**[0108]** CCF: Rf = 0,45 (cloroformo:metanol = 8:1);

RMN de 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,27 (sa, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,19 (dd, J = 8,4; 7,5 Hz, 1H), 6,88-6,74 (m, 3H), 4,28 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,14 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 13

25

Ácido [4-metil-3-(2-{5-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-4-il}etoxi)fenil]acético:

**[0109]** CCF: Rf = 0,47 (cloroformo:metanol = 8:1);

RMN de 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,23 (sa, 1H), 8,05 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,70 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,16 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

30

Ejemplo de referencia 14

35

Ácido [4-metil-3-(2-{5-metil-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-oxazol-4-il}etoxi)fenil]acético:

**[0110]** CCF: Rf = 0,20 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,98 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,74 (m, 2H), 4,21 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,98 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

40

Ejemplo de referencia 15

Ácido [3-(2-{5-isopropil-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-oxazol-4-il}etoxi)fenil]acético:

45

**[0111]** CCF: Rf = 0,21 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,00 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (m, 3H), 4,18 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,14 (septeto, J = 6,9 Hz, 1H), 2,97 (t, J = 15 6,6 Hz, 2H), 1,32 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo de referencia 16

50

Ácido [3-(2-{5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-4-il}etoxi)fenil]acético:

**[0112]** CCF: Rf = 0,30 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN de 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,29 (sa, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,82-6,79 (m, 3H), 4,23-4,04 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,06 (t, J = 6,3 Hz, 2H).

55

Ejemplo de referencia 17

Ácido [3-(2-{5-propil-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-oxazol-4-il}etoxi)fenil]acético:

60

**[0113]** CCF: Rf = 0,27 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,00 (m, 2H), 7,27-7,18 (m, 3H), 6,86-6,78 (m, 3H), 4,21 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,97 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,74 (sexteto, J = 7,5 Hz, 2H), 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

65

Ejemplo de referencia 18

Ácido [4-metil-3-(2-{5-propil-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-oxazol-4-il}etoxi)fenil]acético:

**[0114]** CCF: Rf = 0,21 (cloroformo:metanol = 9:1);

5 RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,00 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,99 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,71 (sexteto, J = 7,2 Hz, 2H), 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 19

10

Ácido [3-(2-{5-butil-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-oxazol-4-il}etoxi)fenil]acético:

**[0115]** CCF: Rf = 0,31 (cloroformo:metanol = 9:1);

15 RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,00 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 3H), 6,86-6,78 (m, 3H), 4,21 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,97 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,66 (quintet, J = 7,5 Hz, 2H), 1,40 (sexteto, J = 7,5 Hz, 2H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 20

20 Ácido [3-(2-{5-butil-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-oxazol-4-il}etoxi)-4-metilfenil]acético:

**[0116]** CCF: Rf = 0,35 (cloroformo:metanol = 9:1);

25 RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,93 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,61 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,54 (sa, 1H), 4,11 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,88 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,60 (quintet, J = 7,2 Hz, 2H), 1,36 (sexteto, J = 7,2 Hz, 2H), 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 21

Ácido [4-etil-3-(2-{5-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-4-il}etoxi)fenil]acético:

30

**[0117]** CCF: Rf = 0,41 (cloroformo:metanol = 8:1);

RMN de 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,24 (sa, 1H), 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,96 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,44 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 0,98 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

35

Ejemplo de referencia 22

Ácido (3-{2-[2-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-4-metilfenil)acético:

40 **[0118]** CCF: Rf = 0,31 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN de 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,84 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,92 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

45 Ejemplo de referencia 23

Ácido (3-{2-[2-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-5-propil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}fenil)acético:

**[0119]** CCF: Rf = 0,30 (cloroformo:metanol = 9:1);

50 RMN de 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,85 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 8,1; 0,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,1; 0,9 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 7,5; 7,5 Hz, 1H), 6,79 (m, 3H), 4,18 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,92 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,65 (sexteto, J = 7,2 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 24

55

Ácido (3-{2-[2-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-5-propil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-4-metilfenil)acético:

**[0120]** CCF: Rf = 0,33 (cloroformo:metanol = 9:1);

60 RMN de 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,4; 1,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 10 6,3 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,94 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,64 (sexteto, J = 7,2 Hz, 2H), 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 25

65 Ácido (3-{2-[2-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-5-isopropil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}fenil)acético:

**[0121]** CCF: Rf = 0,25 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN de 1H (DMSO-d6):  $\delta$  7,87 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,4; 0,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 7,8; 7,8 Hz, 1H), 6,79 (m, 3H), 4,17 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,18 (septeto, J = 6,9 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 2H).

Ejemplo 26

Ácido (3-{2-[2-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-5-isopropil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-4-metilfenil)acético:

10

**[0122]** CCF: Rf = 0,37 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN de 1H (DMSO-d6):  $\delta$  7,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,4; 1,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,18 (septeto, J = 6,9 Hz, 1H), 2,95 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

15

Ejemplo de referencia 27

Ácido (3-{2-[2-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-5-etil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-4-metilfenil)acético:

20 **[0123]** CCF: Rf = 0,26 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN de 1H (DMSO-d6):  $\delta$  7,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,4; 1,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 10 6,3 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,94 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,73 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,21 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

25 Ejemplo 28

Clorhidrato de 4-(trifluorometil)piperidina:

**[0124]** En una atmósfera de argón, a una solución de 4-(trifluorometil)piridina (9,33 g) en metanol (80 ml), se añadieron ácido clorhídrico concentrado (16 ml) y óxido de platino (510 mg), y se agitó durante tres días a temperatura ambiente bajo presión de hidrógeno. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite (nombre comercial) y se concentró el filtrado. Al residuo, se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Al filtrado, se añadió solución de clorhidrato/acetato de etilo 4 N (50 ml) y luego se concentró, dando el compuesto del título (13,0 g) que tenía los siguientes datos físicos.

35

CCF: Rf = 0,13 (cloroformo:metanol = 10:1);

RMN de 1H (CDCl3):  $\delta$  1,72 (dd, J = 13,0; 4,0 Hz, 1H), 1,81 (dd, J = 13,0; 4,0 Hz, 1H), 2,05-2,20 (m, 2H), 2,41-2,80 (m, 1H), 3,06 (dt, J = 13,0; 3,0 Hz, 2H), 3,40-3,60 (m, 2H).

40 Ejemplo 29

4-(trifluorometil)-1-piperidincarbotoamida:

**[0125]** A una solución suspendida del compuesto preparado en el Ejemplo 28 (3,80 g) en tetrahydrofurano (25 ml), se añadió trietilamina (2,9 ml) y tiocarbodiimidazol (3,80 g), y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se vertió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró, dando materia oleaginosa de color marrón. Se enfrió mediante agua con hielo una solución mixta de esta materia oleaginosa (30 ml) y tetrahydrofurano (15 ml), se saturó burbujeando gas de amoníaco y luego se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción, se lavó el sólido amarillo obtenido con dietiléter y se secó, dando el compuesto del título (2,19 g), que tenía los siguientes datos físicos.

50

CCF: Rf = 0,47 (cloroformo:metanol = 10:1);

RMN de 1H (CDCl3):  $\delta$  1,76-1,61 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 2H), 2,44-2,24 (m, 1H), 3,15-3,03 (m, 2H), 4,65 (sa, J = 13,0 Hz, 2H), 5,83 (sa, 2H).

55

Ejemplo 30

{5-Metil-2-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il}acetato de metilo:

**[0126]** A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 29 (2,18 g) en etanol (10 ml), se añadió 4-bromo-3-oxopentanoato de metilo (2,37 g), y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, y se extrajo en acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = de 4:2 a 2:1), dando el compuesto del título (2,86 g) que tenía los datos físicos (2,86 g).

65

CCF: Rf = 0,51 (hexano: acetato de etilo = 2:1);

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,67 (dc, J = 5,0; 13,0 Hz, 2H), 1,93 (da, J = 13,0 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,31-2,11 (m, 1H), 2,89 (dt, J = 2,5; 13,0 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,00 (da, J = 13,0 Hz, 2H).

#### 5 Ejemplo 31

2-{5-Metil-2-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il}etanol:

**[0127]** A una solución de hidróxido de litio y aluminio (336 mg) en tetrahidrofurano anhidro (35 ml) enfriada con  
10 agua con hielo, se vertió una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 30 (2,85 g) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml), y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se mantuvo la mezcla de reacción enfriándose con el agua con hielo, se vertió sulfato sódico saturado (1,8 ml), y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se añadió dietiléter (20 ml) a la mezcla de reacción, se agitó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró con celite. Se concentró el filtrado, dando el compuesto del título (2,46 g) que  
15 tenía los siguientes datos físicos.

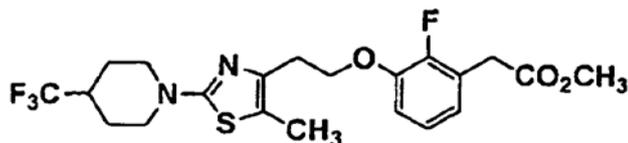
CCF: Rf = 0,24 (hexano: acetato de etilo = 2:1);

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,68 (dc, J = 4,5, 13,0 Hz, 2H), 2,00-1,90 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,33-2,13 (m, 1H), 2,67 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,92 (dt, J = 3,0; 13,0 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,98 (da, J = 13,2 Hz, 2H), 4,29 (a, 1H).

#### 20 Ejemplo 32

[2-Fluoro-3-(2-{5-metil-2-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il}etoxi)fenil]acetato de metilo:

**[0128]**



25

**[0129]** En una atmósfera de argón, a una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 31 (227 mg), (2-fluoro-3-hidroxifenil)acetato de metilo (184 mg) y trifenilfosfina (262 mg) en diclorometano anhidro (5 ml), se vertió azodicarboxilato de dietilo (435 mg) y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de  
30 reacción y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = de 9:1 a 7:3), dando el compuesto del título (306 mg), que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: Rf = 0,64 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

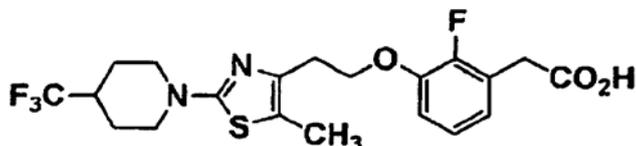
RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,68 (cd, J = 12,7; 4,4 Hz, 2H), 1,94 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 2,13-2,28 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,89 (td, J = 12,7; 2,7 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,65-3,68 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,01 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 4,25 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 6,74-6,83 (m, 1H), 6,85-7,02 (m, 2H).

35

#### Ejemplo 33

Ácido [2-Fluoro-3-(2-{5-metil-2-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il}etoxi)fenil]acético:

40 **[0130]**



**[0131]** A una solución mixta del compuesto preparado en el Ejemplo 32 (306 mg) en metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 5 N (2,00 ml) a temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas. Se ajustó la mezcla de reacción hasta un pH 4 con ácido clorhídrico 2 N, se diluyó con  
45 agua y luego se dividió el cristal obtenido mediante filtración. Se lavó el cristal con agua y se secó, dando el compuesto del título (226 mg), que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: Rf = 0,60 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,47 (cd, J = 12,7; 4,4 Hz, 2H), 1,86 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,47-2,63 (m, 1H), 2,86 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,94 (dt, J = 12,7; 2,7 Hz, 2H), 3,57 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,86 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 4,20 (t, J = 50 6,7 Hz, 2H), 6,80-6,87 (m, 1H), 6,97- 7,09 (m, 2H), 12,20-12,70 (sa, 1H).

#### Ejemplo 34-Ejemplo 34 (15)

**[0132]** El siguiente compuesto de la presente invención se obtuvo mediante el mismo procedimiento del Ejemplo  
55 32 y el Ejemplo 33, usando el compuesto preparado en el Ejemplo 31 o el correspondiente derivado de alcohol en su

lugar y (2-fluoro-3-hidroxifenil)acetato de metilo o el correspondiente derivado de alcohol en su lugar.

Ejemplo de referencia 34

5 Ácido (3-{2-[2-(1,1'-bifenil-4-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-4-metilfenil)acético:

**[0133]** CCF: Rf = 0,57 (diclorometano: metanol = 9:1);

RMN de 1H (DMSO-d6):  $\delta$  2,06 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,94 (t, J = 6,23 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 4,19 (t, J = 6,23 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 7,57 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,02 (d, J = 7,57 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,57 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,57 Hz, 2H), 10 7,70 (d, J = 7,57 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,30 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 8,30 Hz, 2H), 12,25 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 34(1)

Ácido (4-metil-3-{2-[5-metil-2-(4-fenilpiperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-il]etoxi}fenil)acético:

15

**[0134]** CCF: Rf = 0,65 (metanol:diclorometano = 1: 9);

RMN de 1H (DMSO-d6):  $\delta$  12,23 (sa, 1H), 7,34-7,13 (m, 5H), 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 7,5; 1,2 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,96-3,83 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,99 (dt, J = 12,3; 2,7 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,78-2,62 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,87-1,76 (m, 2H), 1,67 (dc, J = 12,3; 3,9 Hz, 2H).

20

Ejemplo de referencia 34(2)

Ácido (3-{2-[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-4-metilfenil)acético:

25

**[0135]** CCF: Rf = 0,31 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN de 1H (DMSO-d6):  $\delta$  2,04 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,93 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 4,17 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,70 (dd, J = 7,5; 1,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 7,5; 0,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 12,22 (s, 1H).

30 Ejemplo de referencia 34(3)

Ácido (2-fluoro-3-{2-[5-metil-2-(4-fenilpiperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-il]etoxi}fenil)acético:

**[0136]** CCF: Rf = 0,54 (cloroformo:metanol = 9:1);

35 RMN de 1H (DMSO-d6):  $\delta$  1,67 (cd, J = 12,3, 4,2 Hz, 2H), 1,81 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,71 (tt, J = 8,4; 3,6 Hz, 1H), 2,87 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,00 (td, J = 12,3; 2,1 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,90 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 6,73-6,89 (m, 1H), 6,93- 7,13 (m, 2H), 7,13-7,35 (m, 5H), 12,37 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 34(4)

40

Ácido (3-{2-[5-metil-2-(4-fenilpiperazin-1-il)-1,3-tiazol-4-il]etoxi}fenil)acético:

**[0137]** CCF: Rf = 0,54 (metanol: diclorometano = 1:9);

45 RMN de 1H (DMSO-d6):  $\delta$  12,25 (sa, 1H), 7,28-7,13 (m, 3H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,86- 6,75 (m, 4H), 4,14 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,48-3,39 (m, 4H), 3,26-3,15 (m, 4H), 2,86 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 34(5)

Ácido [3-(2-{2-[4-(4-clorofenil)piperazin-1-il]-5-metil-1,3-tiazol-4-il]etoxi}fenil)acético:

50

**[0138]** CCF: Rf = 0,51 (metanol: diclorometano = 1: 9);

RMN de 1H (DMSO-d6):  $\delta$  12,25 (sa, 1H), 7,24 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,84-6,75 (m, 3H), 4,14 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,48-3,39 (m, 4H), 3,27-3,15 (m, 4H), 2,86 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H).

55

Ejemplo de referencia 34(6)

Ácido [3-(2-{5-metil-2-[4-(4-metilfenil)piperazin-1-il]-1,3-tiazol-4-il]etoxi}fenil)acético:

60

**[0139]** CCF: Rf = 0,48 (metanol:diclorometano = 1:9);

RMN de 1H (DMSO-d6):  $\delta$  12,26 (sa, 1H), 7,18 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,84-6,75 (m, 3H), 4,14 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,48- 3,38 (m, 4H), 3,21-3,08 (m, 4H), 2,86 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

65 Ejemplo de referencia 34(7)

Ácido (3-{2-[2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]etoxi}-2-fluorofenil)acético:

**[0140]** CCF: Rf = 0,52 (cloroformo:metanol = 9: 1);

5 RMN de 1H (DMSO-d6):  $\delta$  2,23 (s, 3H), 2,91 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,58 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 4,24 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,66 (s, 4H), 6,80-6,87 (m, 1H), 6,98-7,10 (m, 2H), 7,27-7,34 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 2H), 12,41 (sa, 1H).

Ejemplo de referencia 34(8)

10 Ácido [3-(2-{2-[4-(4-clorofenil)piperazin-1-il]-5-metil-1,3-tiazol-4-il]etoxi}-2-fluorofenil)acético:

**[0141]** CCF: Rf = 0,56 (metanol: diclorometano = 1:9);

RMN de 1H (DMSO-d6):  $\delta$  12,41 (sa, 1H), 7,24 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,09-6,92 (m, 4H), 6,88-6,78 (m, 1H), 4,21 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,57 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,48-3,37 (m, 4H), 3,28-3,16 (m, 4H), 2,88 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H).

15

Ejemplo de referencia 34(9)

Ácido [3-(2-{2-[4-(4-clorofenil)piperazin-1-il]-5-metil-1,3-tiazol-4-il]etoxi}-4-metilfenil)acético:

20 **[0142]** CCF: Rf = 0,48 (metanol: diclorometano = 1: 9);

RMN de 1H (DMSO-d6):  $\delta$  12,21 (sa, 1H), 7,24 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,81-6,78 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 7,5; 1,2 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,46-3,37 (m, 4H), 3,26-3,15 (m, 4H), 2,87 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

25 Ejemplo de referencia 34(10)

Ácido [3-(2-{2-[4-(4-clorofenil)piperidin-1-il]-5-metil-1,3-tiazol-4-il]etoxi}-4-metilfenil)acético:

**[0143]** CCF: Rf = 0,40 (cloroformo:metanol = 9:1);

30 RMN de 1H (DMSO-d6):  $\delta$  1,55-1,64 (m, J = 12,5; 4,0 Hz, 1H), 1,68 (dd, J = 12,5; 4,0 Hz, 1H), 1,74-1,87 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,73 (tt, J = 12,5; 3,5 Hz, 1H), 2,85 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,99 (dt, J = 12,5; 2,5 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,89 (da, J = 12,5 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 6,69 (dd, J = 7,0; 1,1 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 12,20 (sa, 1H).

35 Ejemplo 34(11)

Ácido (3-{2-[2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]etoxi}-4-metilfenil)acético:

**[0144]** CCF: Rf = 0,55 (metanol: diclorometano = 1:9);

40 RMN de 1H (DMSO-d6):  $\delta$  12,20 (sa, 1H), 7,26-7,12 (m, 4H), 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 7,5; 1,5 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,14 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,95-2,82 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 34(12)

45

Ácido (4-metil-3-{2-[5-metil-2-(4-fenil-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-1,3-tiazol-4-il]etoxi}fenil)acético:

**[0145]** CCF: Rf = 0,52 (cloroformo:metanol = 9:1);

50 RMN de 1H (CDCl3):  $\delta$  2,15 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,61-2,68 (m, 2H), 2,98 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,68 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,02-4,07 (m, 2H), 4,20 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 6,06-6,11 (m, 1H), 6,72-6,79 (m, 2H), 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,21-7,43 (m, 5H).

Ejemplo de referencia 34(13)

55 Ácido [3-(2-{2-[4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]-5-metil-1,3-tiazol-4-il]etoxi}-4-metilfenil)acético:

**[0146]** CCF: Rf = 0,38 (metanol:diclorometano = 1:9);

60 RMN de 1H (DMSO-d6):  $\delta$  12,21 (sa, 1H), 7,27 (dd, J = 8,7; 5,7 Hz, 2H), 7,10 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 7,5; 1,2 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,96-3,82 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,98 (t, J = dt, 12,3; 2,4 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,72 (tt, J = 12,3; 3,3 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,64 (dc, J = 12,3; 4,2 Hz, 2H).

Ejemplo de referencia 34(14)

65 Ácido (4-metil-3-{2-[5-metil-2-(4-fenilpiperazin-1-il)-1,3-tiazol-4-il]etoxi}fenil)acético:

**[0147]** CCF: Rf = 0,54 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN de 1H (CDCl3):  $\delta$  2,14 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,96 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,21-3,27 (m, 4H), 3,49-3,58 (m, 6H), 4,17 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 6,72-6,76 (m, 2H), 6,86-6,97 (m, 3H), 7,04 (dd, J = 8,1; 0,7 Hz, 1H), 7,24-7,31 (m, 2H).

5

Ejemplo de referencia 34(15)

Ácido {4-metil-3-[2-(5-metil-2-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il)-1,3-tiazol-4-il]etoxi]fenil}acético:

10 **[0148]** CCF: Rf = 0,47 (metanol: diclorometano = 1:9);

RMN de 1H (CDCl3):  $\delta$  8,44-8,38 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 9,0; 2,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,80-6,71 (m, 2H), 6,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,79-3,69 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,54-3,46 (m, 4H), 2,96 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

15 Ejemplo de referencia 35

(3-[2-[2-(4-Bromofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi]-4-metilfenil)acetato de metilo:

**[0149]** Mediante el mismo procedimiento del Ejemplo 31 y el Ejemplo 32, usando [2-(4-bromofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]acetato en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 30 y (3-hidroxi-4-metilfenil)acetato de metilo en lugar de (2-fluoro-3-hidroxifenil)acetato de metilo, se obtuvo el compuesto del título, que tenía los siguientes datos físicos.

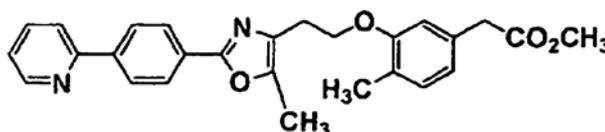
CCF: Rf = 0,48 (acetato de etilo: hexano = 1:2);

RMN de 1H (CDCl3):  $\delta$  2,15 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,98 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 4,23 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,78-6,71 (m, 2H), 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H).

Ejemplo de referencia 36

[4-Metil-3-(2-[5-metil-2-[4-(piridin-2-il)fenil]-1,3-oxazol-4-il]etoxi)fenil]acetato de metilo:

30 **[0150]**



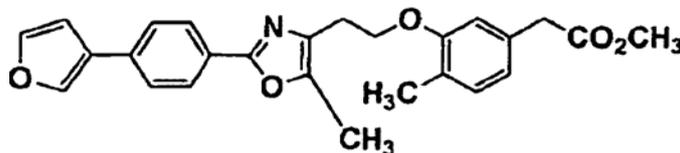
**[0151]** En una atmósfera de argón, se agitó una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 35 (300 mg), tri-n-butil(2-piridil)estaño (273 mg), cloruro de litio (85 mg) y tetraquis(trifenilfosfin)paladio (39 mg) en dioxano (3 ml) durante 5 horas a 115°C. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 2:1), dando el compuesto del título (240 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: Rf = 0,09 (hexano: acetato de etilo = 2:1).

40 Ejemplo de referencia 37

[3-(2-[2-[4-(Furan-3-il)fenil]-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi)-4-metilfenil]acetato de metilo:

**[0152]**



45 **[0153]** Se agitó una solución mixta del compuesto preparado en el Ejemplo 35 (300 mg), ácido 3-furilborano (97 mg), carbonato sódico (92 mg) y tetraquis(trifenilfosfin)paladio (39 mg) en dimetoxietano (6 ml) y agua (2 ml) durante 2 horas a 90°C. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = de 9:1 a 4:1), dando el compuesto del título (260 mg), que tenía los siguientes datos físicos.

**[0154]** CCF: Rf = 0,24 (hexano: acetato de etilo = 2:1).

Ejemplo de referencia 38 - Ejemplo 38(1)

**[0155]** Los siguientes compuestos de la presente invención se obtuvieron mediante el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 33, usando el compuesto preparado en el Ejemplo 36 y Ejemplo 37 en lugar del compuesto  
5 preparado en el Ejemplo 32.

Ejemplo de referencia 38

Ácido [4-metil-3-(2-{5-metil-2-[4-(piridin-2-il)fenil]-1,3-oxazol-4-il}etoxi)fenil]acético:

10

**[0156]** CCF: Rf = 0,38 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN de 1H (DMSO-d6):  $\delta$  2,05 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,95 (t, J = 6,32 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 4,18 (t, J = 6,32 Hz, 2H),  
6,69 (d, J = 7,51 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,01 (d, J = 7,51 Hz, 1H), 7,38 (ddd, J = 7,50; 4,76; 1,10 Hz, 1H), 7,90 (ddd, J  
15 = 8,06; 7,50; 1,74 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 8,01-8,05 (m, 1H), 8,22 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 8,68 (ddd, J =  
4,76; 1,74; 0,91 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 38(1)

Ácido [3-(2-{2-[4-(furan-3-il)fenil]-5-metil-1,3-oxazol-4-il}etoxi)-4-metilfenil]acético

20

**[0157]** CCF: Rf = 0,33 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN de 1H (DMSO-d6):  $\delta$  2,06 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,93 (t, J = 6,32 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 4,17 (t, J = 6,32 Hz, 2H),  
6,70 (d, J = 7,51 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,02 (d, J = 7,51 Hz, 1H), 7,01-7,02 (m, 1H), 7,73 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,75-  
7,78 (m, 1H), 7,90 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 8,28 (s, 1H), 12,25 (sa, 1H).

25

Ejemplo de referencia 39 - Ejemplo 39(8)

**[0158]** Los siguientes compuestos de la presente invención se obtuvieron mediante el mismo procedimiento del  
Ejemplo 37 y el Ejemplo 33, usando el compuesto preparado en el Ejemplo 35 o el correspondiente derivado en su  
30 lugar y el correspondiente ácido de borano en lugar del ácido de 3-furilborano.

Ejemplo de referencia 39

35 Ácido (3-{2-[2-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-4-metilfenil)acético:

**[0159]** CCF: Rf = 0,54 (metanol:diclorometano = 1:9);

RMN de 1H (DMSO-d6):  $\delta$  12,24 (sa, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,76 (dd, J = 8,7; 5,7 Hz,  
2H), 7,30 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 7,5; 1,2 Hz, 1H), 4,18 (t, J  
40 = 6,3 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,94 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 39(1)

Ácido (3-{2-[2-(3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-4-metilfenil)acético:

45

**[0160]** CCF: Rf = 0,54 (metanol:diclorometano = 1:9);

RMN de 1H (DMSO-d6):  $\delta$  12,25 (sa, 1H), 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,62-7,44 (m, 3H), 7,26-  
7,17 (m, 1H), 7,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 7,8; 1,2 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 6,3 Hz, 2H),  
3,49 (s, 2H), 2,94 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

50

Ejemplo de referencia 39(2)

Ácido [4-metil-3-(2-{5-metil-2-[4-tiofen-2-il]fenil]-1,3-oxazol-4-il}etoxi)fenil]acético:

55 **[0161]** CCF: Rf = 0,37 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN de 1H (DMSO-d6):  $\delta$  2,05 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,93 (t, J = 6,32 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 4,17 (t, J = 6,32 Hz, 2H),  
6,70 (dd, J = 7,51; 1,28 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 1,28; 0,73 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 7,51; 0,73 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 4,94;  
3,66 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 4,94; 1,10 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 3,66; 1,10 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,60 Hz, 2H), 7,92 (d, J =  
8,60 Hz, 2H).

60

Ejemplo de referencia 39(3)

Ácido [4-metil-3-(2-{5-metil-2-[4-(tiofen-3-il)fenil]-1,3-oxazol-4-il}etoxi)fenil]acético:

65 **[0162]** CCF: Rf = 0,37 (cloroformo:metanol = 9:1);

## ES 2 390 053 T3

RMN de 1H (DMSO-d6):  $\delta$  2,06 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,94 (t, J = 6,32 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 4,18 (t, J = 6,32 Hz, 2H), 6,70 (dd, J = 7,51; 0,92 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 0,92 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,51 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 5,13; 1,46 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 5,13; 2,93 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,61 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,61 Hz, 2H), 7,99 (dd, J = 2,93; 1,46 Hz, 1H).

5 Ejemplo de referencia 39(4)

Ácido [3-(2-{2-[4-(furan-2-il)fenil]-5-metil-1,3-oxazol-4-il}etoxi)-4-metilfenil]acético

**[0163]** CCF: Rf = 0,33 (cloroformo:metanol = 9:1);

10 RMN de 1H (DMSO-d6):  $\delta$  2,05 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,93 (t, J = 6,32 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 25 4,18 (t, J = 6,32 Hz, 2H), 6,62 (dd, J = 3,48; 1,83 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 7,69; 1,10 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 1,10 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 3,48 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,60 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,60 Hz, 2H), 12,24 (sa, 1H).

15 Ejemplo de referencia 39(5)

Ácido [3-(2-{2-[4-(furan-2-il)fenil]-5-isopropil-1,3-oxazol-4-il}etoxi)-4-metilfenil]acético:

**[0164]** CCF: Rf = 0,35 (cloroformo:metanol = 9:1);

20 RMN de 1H (CDCl3):  $\delta$  1,33 (d, J = 6,96 Hz, 6H), 2,13-2,18 (m, 3H), 3,02 (t, J = 6,50 Hz, 2H), 3,15 (septeto, J = 6,96 Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 4,24 (t, J = 6,50 Hz, 2H), 6,49 (dd, J = 3,30; 1,83 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 3,30 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,51 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,51 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 10 8,42 Hz, 2H).

25 Ejemplo de referencia 39(6)

Ácido [3-(2-{5-isopropil-2-[4-(tiofen-2-il)fenil]-1,3-oxazol-4-il}etoxi)-4-metilfenil]acético

**[0165]** CCF: Rf = 0,35 (cloroformo:metanol = 9:1);

30 RMN de 1H (CDCl3):  $\delta$  1,33 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 2,16 (s, 3H), 3,02 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,15 (septeto, J = 7,0 Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 4,24 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 6,74-6,78 (m, 2H), 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 4,8; 3,3 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 4,8; 1,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 3,3, 1,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 8,7 Hz, 2H).

Ejemplo de referencia 39(7)

35

Ácido (3-{2-[5-isopropil-2-(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-4-metilfenil)acético:

**[0166]** CCF: Rf = 0,41 (cloroformo:metanol = 9:1);

40 RMN de 1H (CDCl3):  $\delta$  1,32 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 2,16 (s, 3H), 3,02 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,15 (septeto, J = 6,9 Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,24 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 6,74-6,78 (m, 2H), 6,98 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 2H).

Ejemplo de referencia 39(8)

45 Ácido (3-{2-[5-isopropil-2-(4'-metil-1,1'-bifenil-4-il)-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-4-metilfenil)acético:

**[0167]** CCF: Rf = 0,61 (metanol:diclorometano = 1:9);

50 RMN de 1H (DMSO-d6):  $\delta$  12,23 (sa, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 7,5; 1,2 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,19 (septeto, J = 7,2 Hz, 1H), 2,97 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,27 (d, J = 7,2 Hz, 6H).

Ejemplos biológicos

55 **[0168]** Mediante los siguientes experimentos, se probó que los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) tienen actividades agonistas hacia PPAR.

Medición de las actividades agonistas hacia PPAR:

60 (1) Preparación de los materiales en el ensayo de la luciferasa con PPAR humano

**[0169]** La medición de la presente invención es un método con una avanzada exactitud de medición y una mejor sensibilidad de medición destinado a evaluar los compuestos de la presente invención de la siguiente manera.

65 **[0170]** Es decir, como vector de expresión del gen de la luciferasa bajo el control del promotor timidina quinasa

(TK), se escindió el gen estructural de la luciferasa del vector PicaGene Basic 2 (marca comercial, Toyo Ink Inc., N° de catálogo 309-04821) para preparar el vector de expresión del gen de la luciferasa pTK-Luc bajo el control del promotor TK (-105/+51) como actividad promotora esencial mínima de pTKβ que tiene el promotor TK (Chrontech Inc., N° de catálogo 6179-1). Secuencia arriba del promotor TK, se insertó la secuencia UAS repetida cuatro veces, que es la secuencia de respuesta de la proteína Gal4, un factor de transcripción básico en levadura, para construir 4 x USA-TK-Luc como gen indicador. La siguiente es la secuencia potenciadora usada (SEC ID N° 1).

SEC ID N° 1: Secuencia potenciadora que repite la secuencia de respuesta a la proteína Gal4  
5'-T(CGACGGAGTACTGTCTCCG)x4 AGCT-3'

10 **[0171]** Se preparó un vector según lo descrito a continuación que expresaba la proteína receptora quimérica en la que se fusionó, en el terminal carboxilo de la levadura, el dominio de unión a ADN de la proteína Gal4 al dominio de unión a ligandos de PPAR α, γ o δ. Es decir, se usó el vector PicaGene Basic 2 (nombre comercial, Toyo Ink Inc., N° de catálogo 309-04821) como vector de expresión básico, se intercambié el gen estructural por la proteína receptora quimérica, mientras que los dominios promotor y potenciador se mantuvieron intactos.

15 **[0172]** Se fusionó ADN codificante del dominio de unión a ligandos de PPAR α, γ o δ con ADN codificante del dominio de unión a ADN de la proteína Gal4, codificando la secuencia abajo del ADN la secuencia que abarcaba del aminoácido 1° al 147° para ajustar sus marcos, y se insertó en la secuencia abajo del promotor/potenciador del vector PicaGene Basic 2 (nombre comercial, Toyo Ink Inc., N° de catálogo 309-04821). Entonces se alineó la secuencia de ADN de la siguiente manera: se secuenció el terminal amino del dominio de unión a ligandos de PPAR α, γ o δ, señal de translocación nuclear procedente del antígeno T de SV-40, Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Gly (SEC ID N° 2), para crear una proteína quimérica expresada ubicada intranuclearmente. Por otro lado, se secuenció el terminal carboxilo de ellos en el epítipo de hemaglutinina de la gripe Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala (SEC ID N° 3) y el codón de terminación de la traducción por este orden para detectar una secuencia epitópica marcada con la proteína fusionada.

20 **[0173]** Según la comparación de las estructuras de los PPAR humanos descritas en la bibliografía por R. Mukherjee et al. (Véase J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51,157 (1994)), M. E. Green et al., (véase Gene Expression., 4, 281 (1995)), A. Elbrecht et al. (véase Biochem Biophys. Res. Commun., 224, 431 (1996)) o A. Schmidt et al. (véase Mol. Endocrinology., 6, 1634 (1992)), la parte del gen estructural usada como dominio de unión a ligandos de los PPAR α, γ o δ humanos fue ADN codificante del siguiente péptido:

Dominio de unión a ligandos de PPAR α humano: Ser<sup>167</sup>-Tyr<sup>468</sup>

Dominio de unión a ligandos de PPAR γ humano: Ser<sup>176</sup>-Tyr<sup>478</sup>

Dominio de unión a ligandos de PPAR δ humano: Ser<sup>139</sup>-Tyr<sup>441</sup>

35 (cada dominio de unión a ligandos de PPAR γ1 humano y dominio de unión a ligandos de PPAR γ2 humano es Ser<sup>204</sup>-Tyr<sup>506</sup>, que son secuencias idénticas entre sí). Para medir el nivel basal de transcripción, también se preparó un vector de expresión que contenía el dominio de unión a ADN de la proteína Gal4 carente del dominio de unión a ligandos de PPAR, que únicamente codifica la secuencia de aminoácidos N° 1 a N° 147 en la proteína Gal4.

(2) Ensayo de la luciferasa con PPAR α, γ o δ

45 **[0174]** Se cultivaron mediante una técnica convencional células CV-1 usadas como células huésped. Es decir, para cultivar las células CV-1, se usaron medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) complementado con suero bovino fetal al 10% (GIBCO BRL Inc., N° de catálogo 26140-061) y 50 U/ml de penicilina G y 50 µg/ml de sulfato de estreptomycin en atmósfera de gas de dióxido de carbono al 5% a 37°C.

50 **[0175]** En el caso de la transfección para introducir el ADN, tanto el gen indicador como el vector de expresión de PPAR de Gal4, en las células huésped, se sembraron 2 x 10<sup>6</sup> células en una placa de 10 cm, y se lavaron una vez con el medio sin suero, tras lo que se añadió el medio (10 ml) a la misma. Se mezclaron bien el gen indicador (10 µg), vector de expresión de PPAR de Gal4 (0,5 µg) y 50 µg de LipofectAMINE (GIBRO BRL Inc., N° de catálogo 18324-012)), y se añadió a las placas de cultivo. Se cultivaron a 37°C durante 5-6 horas y se añadieron 10 ml de medio que contenía un 20% de suero bovino fetal sometido a diálisis (GIBRO BRL Inc. N° de catálogo N° 26300-55 061), y luego se cultivó a 37°C durante una noche. Se dispersaron las células mediante un tratamiento con tripsina, y se volvieron a sembrar en placas de 96 pocillos a una densidad de 8.000 células/100 µl de DMEM-suero sometido a diálisis al 10%/pocillo. Varias horas después del cultivo, con las células unidas al depósito de plástico, se añadieron 100 µl de DMEM-suero sometido a diálisis al 10% que contenían los compuestos de la presente invención, cuya concentración era dos veces mayor a la concentración final de los mismos. Se dejó sedimentar el cultivo a 37°C 60 durante 42 horas y se disolvieron las células para medir la actividad de la luciferasa según las instrucciones del fabricante.

**[0176]** La carbaciclina activa al PPAR δ, pero la actividad relativa de los compuestos de la presente invención se midió en el caso de un múltiplo del aumento de la activación transcripcional definido como 1 para una concentración final de la carbaciclina de 30 µM. En la Tabla 1, se muestra el múltiplo del aumento de la activación transcripcional

de PPAR  $\delta$  del compuesto preparado en el Ejemplo 33.

Tabla 1

Concentración final ( $\mu$ M)	Múltiplo del aumento de la activación transcripcional
0,1	0,47
0,3	1,08
1,0	1,23

- 5 **[0177]** Los resultados muestran que los compuestos de la presente invención tienen una actividad agonista superior hacia el PPAR  $\delta$ .

Efecto reductor del colesterol y los lípidos en sangre:

- 10 **[0178]** Se administran dietas ricas en colesterol (pienso sólido CRF-1 mezclado con aceite de cacahuete al 5,5%, colesterol al 1,5%, ácido cólico al 0,5%, Oriental Bio Service) a ratones macho de 7 semanas de vida durante seis días y luego se mide el peso corporal de ratas privadas de alimento, midiéndose los siguientes diversos niveles paramétricos. Los elementos medidos son el LDL, HDL, nivel de TG, NEFA y nivel de TC. Se reparten los ratones en grupos de cinco en base al nivel de TC, realizándose la división sin sesgo en la media de otros parámetros. Del día siguiente a los seis días posteriores, se administra la solución suspendida de los compuestos en vehículo (solución acuosa de metilcelulosa al 0,5%) por vía oral de manera lógica una vez al día y se prosigue con la administración de dietas ricas en colesterol. Tras el día siguiente de terminar la administración final (el séptimo día del inicio de la administración), se mide el lípido en plasma (nivel de TG, HDL, LDL, NEFA, TC).
- 15
- 20 **[0179]** Se calculó la actividad relativa de los compuestos de la presente invención considerando el valor del grupo de administración de vehículo como el 100%. En la Tabla 2, se muestra el efecto de elevación del colesterol HDL y el efecto reductor del colesterol LDL del compuesto preparado en el Ejemplo 33.

Tabla 2

Dosis (mg/kg)	Efecto de elevación del colesterol HDL	Efecto reductor del colesterol LDL
3	150,0	82,5
10	162,7	75,7
30	157,3	72,3

- 25 **[0180]** Los resultados muestran que el compuesto de la presente invención elevó el HDL en función de la dosis y redujo el LDL. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles como agentes terapéuticos de la hiperlipidemia.

30 Ejemplo preparativo

**[0181]** El ejemplo preparativo en el que se pone en práctica la presente invención demostró lo siguiente.

Ejemplo preparativo 1:

- 35 **[0182]** Se mezclaron los siguientes componentes en un método convencional, se moldearon dando 10.000 comprimidos, de los cuales cada uno de ellos contenía 10 mg del ingrediente activo.  
 Ácido [3-(2-{5-etil-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-oxazol-4-il}etoxi)-4-metilfenil]acético (100 g);  
 carboximetilcelulosa de sodio (disgregante) (20 g);  
 40 estearato de magnesio (lubricante) (10 g);  
 celulosa microcristalina (870 g).

Ejemplo preparativo 2:

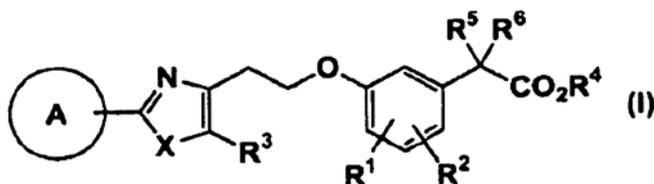
- 45 **[0183]** Tras mezclar los siguientes componentes mediante un método convencional, se filtró la solución resultante a través de un filtro a prueba de polvo y se rellenaron ampollas con porciones de 5 ml de los mimos, respectivamente. Se esterilizó mediante calor en un autoclave, obteniéndose 10.000 ampollas para inyección, cada una de las cuales contenía 20 mg del ingrediente activo.  
 Ácido [3-(2-{5-etil-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-oxazol-4-il}etoxi)-4-metilfenil]acético (200 g);  
 50 manitol (2 kg);  
 agua destilada (50 l).

**Aplicabilidad industrial**

**[0184]** La toxicidad del compuesto representado por la fórmula (I), una de sus sales o uno de sus disolventes es muy baja, y es lo suficientemente seguro como para usarlo como agente farmacéutico. Además, como es agonista de PPAR, es útil como agente preventivo y/o terapéutico de la hiperlipidemia.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I)



5

donde cada  $R^1$  y  $R^2$  representan independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-8 o un átomo de halógeno;  $R^3$  representa alquilo C1-8;

10  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno o alquilo C1-8;

cada  $R^5$  y  $R^6$  representan independientemente un átomo de hidrógeno;

X representa un átomo de azufre o un átomo de oxígeno;

el anillo A representa 4-(trifluorometil)piperidin-1-ilo,

o 3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-ilo;

15 o ácido (3-{2-[2-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-5-isopropil-1,3-oxazol-4-il]etoxi}-4-metilfenil)acético;

una de sus sales o uno de sus solvatos.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el anillo A es 3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-ilo.

20 3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es

(1) ácido [3-(2-{5-metil-2-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il}etoxi)fenil]acético,

(2) ácido [3-(2-{5-etil-2-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il}etoxi)-4-metilfenil]acético,

(3) ácido [2-fluoro-3-(2-{5-metil-2-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-il}etoxi)fenil]acético,

25 (4) ácido (3-{2-[2-(3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]etoxi}-4-metilfenil)acético.

4. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula (I) según la reivindicación 1, o una de sus sales o uno de sus solvatos.

30 5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula (I) según la reivindicación 1, o una de sus sales, y uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en un inhibidor de la MTP, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la escualeno sintasa, un fármaco de fibrato, un inhibidor de la ACAT, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, un inhibidor de la absorción del colesterol, un inhibidor de la adsorción del ácido biliar, un inhibidor del transportador del  $Na^+$ /ácido biliar, un activador del receptor de LDL, un  
35 potenciador de la expresión del receptor de LDL, un inhibidor de la lipasa pancreática, una formulación de probucol, una formulación de ácido nicotínico y un inhibidor de la proteína transportadora del éster de colesterol.

6. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 4 ó 5, donde la composición farmacéutica es un agente preventivo y/o terapéutico de una enfermedad mediada por PPAR.

40

7. La composición farmacéutica según la reivindicación 6, donde el PPAR es PPAR  $\delta$ .

8. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, donde la enfermedad mediada por PPAR  $\delta$  es hiperlipidemia o adiposidad.

45

9. Un compuesto representado por la fórmula (I) según la reivindicación 1, o una de sus sales o uno de sus solvatos, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad mediada por PPAR.