

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 181**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06792252 .6**

96 Fecha de presentación: **26.09.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1931660**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.06.2008**

54 Título: **Derivados de fenil-[1,2,4]-oxadiazol-5-ona con grupo fenilo, procesos para su preparación y su uso como productos farmacéuticos**

30 Prioridad:

29.09.2005 EP 05021235

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

05.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

05.12.2012

73 Titular/es:

SANOFI (100.0%)

54, rue La Boétie

75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

KEIL, STEFANIE;

BERNARDELLI, PATRICK;

URMANN, MATTHIAS;

MATTER, HANS;

WENDLER, WOLFGANG;

GLIEN, MAIKE;

CHANDROSS, KAREN y

LEE, LAN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 392 181 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

Derivados de fenil-[1,2,4]-oxadiazol-5-ona con grupo fenilo, procesos para su preparación y su uso como productos farmacéuticos

5 La invención se refiere a derivados de fenil-1,2,4-oxadiazol-5-ona con grupo fenilo y a sus sales fisiológicamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales que muestran actividad agonista de PPARdelta.

Los agonistas de PPARdelta se han descrito en la técnica anterior (p.ej., WO 01/00603, WO 02/092590, WO2004/080943, WO2005/054213 y WO2005/097786). Los compuestos que comprenden una característica de oxadiazolona como inhibidores del factor Xa estaban descritos en el documento DE 10112768 A1, y los agentes hipoglucemiantes orales en el documento WO 96/13264. Del documento de patente internacional WO 97/40017, se conocen compuestos con un grupo fenilo unido con heterociclos como moduladores de moléculas con unidades de reconocimiento de fosfotirosina. En el documento WO 96/34851 se describen derivados de benzoceno como inhibidores de la escualeno sintasa y la proteína farnesiltransferasa.

15 Los documentos WO2005/097762 y EP-A-1586573, que tienen fechas de publicación antes de la fecha de presentación de la presente invención, describen agonistas de PPAR delta, el documento WO2005/097762 a los que tienen un grupo 1,2,4-oxadiazol-3-ona y el documento EP-A-1586573 a los que tienen un elemento lineal que forma puentes. En el documento US-A-5641796 se describen agentes orales hipoglucémicos que comprenden un grupo oxadiazolona. Los documentos EP-A-1424330 y US-B1-6710063 describen activadores de PPARdelta con un grupo tetrazol o carboxílico terminal. Kulkarni et al. (Bioorganic & Medicinal Chemistry, Elsevier Science Ltd., GB, 1999, 1475 - 1485) describe agentes antihiperoglucémicos que tienen un grupo 2,4-tiazolidin-diona-metilo terminal. Los derivados de ariltiazolidindiona y ariloxazolidindiona se mencionan en el documento WO 00/78313 y el documento WO 96/13264 describe agentes hipoglucémicos orales, que comprenden un grupo oxadiazolona terminal unido directamente al grupo fenilo/piridilo vecino.

25 La invención se basa en el objeto de proveer compuestos que permitan una modulación terapéuticamente utilizable del metabolismo de lípidos y/o hidratos de carbono y que sean, por lo tanto, adecuados para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades tales como la diabetes de tipo 2 y la aterosclerosis y sus diversas secuelas. Otro fin de la invención es tratar trastornos desmielinizantes y otros trastornos neurodegenerativos del sistema nervioso central y periférico.

30 Se ha descubierto una serie de compuestos que modulan la actividad de los receptores de PPA. Los compuestos son adecuados, en particular, para activar el PPAR-delta y PPAR-alfa, sin embargo el grado de activación relativa puede variar dependiendo de los compuestos.

Los compuestos de la presente invención son:

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4{2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{3-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

35 3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil)-fenil]-tiazol-5-il}-2-fenil-etoxi)-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-fenil-metoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-3-fenil-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-3-fenil-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

40 3-(2-Cloro-4-{2-(4-fluoro-fenil)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-piridin-2-il-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-[4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

45 3-(2-Metoximetil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Etoximetil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

3-(2-Etil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

- 3-(2-Ciclopropil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-trifluorometilfenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(4'-Fluoro-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-bifenil-2-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 5 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Cloro-4-{2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 10 3-(2-Ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(8-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-quinolin-5-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(4-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-naftalen-1-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoximetil}-naftalen-1-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 15 3-(4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(4-{2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(4-{2-Ciclopropil-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 20 3-(4-{2-(4-Difluorometil-fenil)-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Fluoro-4-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-hexil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Fluoro-4-((R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 25 3-(2-Difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Metoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Metoxi-4-((R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Hidroxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 3-(5-Fluoro-2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 30 3-(5-Fluoro-2-metoxi-4-((R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Difluorometoxi-5-fluoro-4-((R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Metoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 35 3-(5-Fluoro-2-metoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 3-(2-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 40 3-(2-Difluorometoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-Difluorometoxi-4-((R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi)-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-(2-Difluorometoxi-5-fluoro-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

5 3-[5-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-[4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

3-[4-((R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi)-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

10 3-(5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

Esta invención también incluye todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención descritos en la presente memoria.

15 Los átomos de carbono ópticamente activos presentes en los compuestos de fórmula I pueden tener, de manera independiente entre sí, la configuración R o la configuración S. Los compuestos de fórmula I pueden estar presentes en forma de enantiómeros puros o diastereoisómeros puros o en forma de mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, por ejemplo, en forma de racematos. La presente invención se refiere a los enantiómeros puros y mezclas de los enantiómeros así como a los diastereoisómeros puros y mezclas de los diastereoisómeros. La invención comprende mezclas de dos o más de dos estereoisómeros de la fórmula I y comprende todas las relaciones de los estereoisómeros en las mezclas. En caso de que los compuestos de la fórmula I puedan estar presentes en forma de isómeros E o isómeros Z (o isómeros cis o isómeros trans), la invención se refiere tanto a isómeros E puros y a isómeros Z puros como a mezclas E/Z en todas las proporciones. La invención comprende también todas las formas tautómeras de los compuestos de fórmula I.

25 Los diastereoisómeros, incluidos los isómeros E/Z, se pueden separar en isómeros individuales, por ejemplo, mediante cromatografía. Los racematos pueden separarse en los dos enantiómeros por métodos convencionales, por ejemplo por cromatografía sobre fases quirales o por resolución, por ejemplo por cristalización de sales diastereoisómeras obtenidas con ácidos o bases ópticamente activos. Los compuestos estereoquímicamente uniformes de fórmula I pueden obtenerse también empleando materiales de partida estereoquímicamente uniformes o usando reacciones estereoselectivas.

30 Los compuestos de la fórmula I pueden existir en forma de sus racematos, mezclas racémicas, enantiómeros puros, diastereoisómeros y mezclas de diastereoisómeros así como en sus formas tautoméricas. La presente invención incluye todas esas formas isoméricas y tautoméricas de los compuestos de la fórmula I. Estas formas isoméricas pueden obtenerse por métodos conocidos aunque no se describan específicamente en algunos casos. Las sales farmacéuticamente aceptables son, debido a que su solubilidad en agua es mayor que la de los compuestos iniciales o básicos, particularmente adecuadas para aplicaciones médicas. Estas sales deben tener un anión o catión farmacéuticamente aceptable. Son sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la invención sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, benzenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico, p-toluenosulfónico y tartárico. Son sales básicas farmacéuticamente aceptables sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como sales sódicas y potásicas), sales de metales alcalinotérreos (tales como sales magnésicas y cálcicas) y sales de trometamol (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), dietanolamina, lisina o etilendiamina.

45 Las sales con un anión farmacéuticamente aceptable, tales como, por ejemplo, el trifluoroacetato, pertenecen igualmente al ámbito de esta invención como productos intermedios útiles para preparar o purificar sales farmacéuticamente aceptables y/o para usar en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo en aplicaciones in vitro.

La expresión "derivado fisiológicamente funcional" usada en este documento se refiere a cualquier derivado fisiológicamente tolerado de un compuesto de la fórmula I de la invención, por ejemplo un éster, el cual, después de la administración a un mamífero tal como, por ejemplo, un ser humano, es capaz de formar (directa o indirectamente) un compuesto de la fórmula I o un metabolito activo del mismo.

50 Los derivados fisiológicamente funcionales también incluyen profármacos de los compuestos de la invención, como se describe, por ejemplo, en H. Okada et al, en Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Dichos profármacos pueden metabolizarse in vivo para dar un compuesto de la invención. Estos profármacos pueden ser o no ser activos por sí mismos.

Los compuestos de la invención también pueden existir en diferentes formas polimórficas, por ejemplo, como formas polimórficas amorfas y cristalinas. Todas las formas polimórficas de los compuestos de la invención pertenecen al ámbito de la invención y son un aspecto adicional de la invención.

5 Todas las referencias al "compuesto o a los compuestos de la fórmula I" en lo sucesivo se refieren al compuesto o a los compuestos de la fórmula I tal como se han descrito anteriormente, y a sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales como se describe en este documento.

Uso

10 Esta invención también se refiere al uso de compuestos de la fórmula I y a sus composiciones farmacéuticas como ligandos de PPAR. Los ligandos de PPAR de la invención son adecuados como moduladores de la actividad de PPAR.

15 Los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR) son factores de transcripción que pueden activarse por ligandos y pertenecen a la clase de receptores de hormonas nucleares. Hay tres isoformas de PPAR, PPARalfa, PPARgamma y PPARdelta (idéntico a PPARbeta), que se codifican por diferentes genes (Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR): structure, mechanisms of activation and diverse functions: Motojima K., Cell Struct Funct., 1993, 18(5), 267-77).

20 En seres humanos, el PPARgamma existe en tres variantes, PPARgamma₁, gamma₂ y gamma₃, que son el resultado del uso alternativo de promotores y el corte y empalme diferencial del ARNm. Los diferentes PPAR tienen distintas distribuciones tisulares y modulan diferentes funciones fisiológicas. Los PPAR juegan un papel clave en diversos aspectos de la regulación de un gran número de genes, cuyos productos están implicados de manera crucial directa o indirectamente en el metabolismo de los lípidos y carbohidratos. De esta manera, por ejemplo, el receptor PPARalfa juega un papel importante en la regulación del catabolismo de ácidos grasos o el metabolismo de lipoproteínas en el hígado, mientras que el PPARgamma está implicado de manera crucial, por ejemplo, en la regulación de la diferenciación de adipocitos. Sin embargo, además, los PPAR también están implicados en la regulación de muchos otros procesos fisiológicos, incluyendo los que no están relacionados directamente con el metabolismo de los lípidos o carbohidratos. La actividad de los diferentes PPAR puede modularse por diversos ácidos grasos, derivados de ácidos grasos y compuestos sintéticos en diversas medidas. Como revisiones pertinentes sobre las funciones, efectos fisiológicos y patofisiología, véase: Berger, J. et al., Annu. Rev. Med., 2002, 53, 409-435; Wilson, T. et al., J. Med. Chem., 2000, 43 (4), 527-550; Kliewer, S. et al., Recent Prog Horm Res., 2001, 56, 239-63; Moller, D.E. and Berger, J.P., Int J Obes Relat Metab Disord., 2003, 27 Suppl 3, 17-21; Ram, V.J., Drugs Today, 2003, 39(8), 609-32).

35 Entre las tres isoformas de PPAR, desde hace mucho tiempo han sido un enigma las funciones fisiológicas de PPARdelta. El primer papel farmacológico propuesto para el PPARdelta ha sido la regulación de la homeostasis del colesterol. Se demostró que el ligando de PPARdelta algo selectivo conocido como L-165041 eleva los niveles plasmáticos de colesterol en un modelo animal diabético (Berger J. et al., J. Biol. Chem., 1999, 274, 6718-6725; Leibowitz M.D. et al., FEBS Lett., 2000, 473(3), 333-336). En monos rhesus obesos y resistentes a la insulina, el potente y selectivo ligando de PPARdelta GW501516 aumenta el colesterol HDL y disminuye los niveles de colesterol LDL, triglicéridos e insulina en el plasma (Oliver, W. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 2001, 98, 5306-5361). El agonista dual de PPARdelta/PPARalfa YM-16638 reduce significativamente los niveles plasmáticos de lípidos en monos rhesus y cynomolgus (Goto, S. et al., Br. J. Pharm., 1996, 118, 174-178) y actúa de una manera similar en ensayos clínicos de dos semanas en voluntarios sanos (Shimokawa, T. et al., Drug Dev. Res., 1996, 38, 86-92).

40 Ciertas publicaciones más recientes subrayan que el PPARdelta es una diana importante para el tratamiento de dislipidemia, resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2, aterosclerosis y síndrome X (Wang, Y-X. et al., Cell, 2003, 113, 159-170; Luquet, S. et al., FASEB J., 2003, 17, 209-226; Tanaka, T. et al., PNAS, 2003, 100, 15924-15929; Holst, D. et al., BioChem. Biophys. Acta, 2003, 1633, 43-50; Dressel, U. et al., Mol. Endocrin., 2003, 17, 2477-2493; Lee, C.H. et al., Science, 2003, 302, 453-457).

45 Aparte de sus acciones como regulador del metabolismo de los lípidos, glucosa y colesterol, se sabe que el PPARdelta interviene en el desarrollo, implantación y formación de huesos del embrión (Lim, H. y Dey, S.K., Trends Endocrinol Metab., 2000, 11(4), 137-42; Ding, N.Z. et al., Mol Reprod Dev., 2003, 66(3), 218-24; Mano, H. et al., J Biol Chem., 2000, 275(11), 8126-32).

50 Numerosas publicaciones demuestran que el PPARdelta desencadena la proliferación y diferenciación de queratinocitos, lo cual indica su papel en trastornos cutáneos y en la curación de heridas (Di-Poi, N. et al., J Steroid Biochem Mol Biol., 2003, 85(2-5), 257-65; Tan, N.S. et al., Am J Clin Dermatol., 2003, 4(8), 523-30; Wahli, W., Swiss Med Wkly., 2002, 132(7-8), 83-91).

55 Parece que el PPARdelta se expresa significativamente en el SNC; sin embargo, aún no se ha descubierto gran parte de su función. Sin embargo, tiene un interés particular el descubrimiento de que el PPARdelta se expresaba en oligodendrocitos de roedores, las principales células productoras de lípidos del SNC (J. G Ranneman, et al., J. Neurosci. Res, 1998, 51, 563-573). Además, también se descubrió que un agonista selectivo de PPARdelta aumenta significativamente la expresión del gen de mielina oligodendroglial y el diámetro de la vaina de mielina en cultivos de

ratón (I. Saluja y col., *Glia*, 2001, 33, 194-204). Por lo tanto, los activadores del PPARdelta pueden usarse para el tratamiento de la desmielinización y de otras enfermedades desmielinizantes. Se puede demostrar el uso de agonistas delta del receptor activado por el proliferador de peroxisoma para el tratamiento de MS y otras enfermedades de desmielinización tal como se describe en la publicación WO2005/097098.

5 Las afecciones desmielinizantes se manifiestan como una pérdida de mielina - las múltiples capas densas de lípidos y proteína que cubren muchas fibras nerviosas. Estas capas se proporcionan por la oligodendroglía en el sistema nervioso central (SNC), y por las células de Schwann en el sistema nervioso periférico (SNP). En pacientes con afecciones desmielinizantes, la desmielinización puede ser irreversible; normalmente va acompañada o seguida de degeneración axonal, y a menudo de degeneración celular. La desmielinización puede producirse como resultado de
10 lesiones neuronales o lesiones en la propia mielina - tanto si se deben a respuestas inmunes aberrantes como si se deben a lesiones locales, isquemia, trastornos metabólicos, agentes tóxicos o infecciones virales (Prietas y McDonald, *Demyelinating Diseases*. En *Greenfield's Neuropathology*, 6.ª ed. (Edward Arnold: New York, 1997) 813-811, Beers y Berkow, eds., *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, 17.ª ed. (Whitehouse Station, N.J.: Merck Research Laboratories, 1999) 1299, 1437, 1473-76, 1483).

15 La desmielinización central (desmielinización del SNC) se produce en varias afecciones, con frecuencia de etiología dudosa, que han pasado a conocerse como enfermedades desmielinizantes primarias. De éstas, la más prevalente es la esclerosis múltiple (EM). Otras enfermedades desmielinizantes primarias incluyen adrenoleucodistrofia (ALD), adrenomieloneuropatía, mielopatía vasculosa asociada con el SIDA, mielopatía asociada con HTLV, atrofia óptica hereditaria de Leber, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), panencefalitis esclerosante subaguda,
20 síndrome de Guillain-Barre y paraparesia espástica tropical. Además, hay situaciones agudas en las que puede producirse desmielinización en el SNC, por ejemplo, encefalomiелitis diseminada aguda (EMAD) y encefalitis viral aguda. Además, la miелitis transversa aguda, que es un síndrome en el que una transección aguda de la médula espinal de causa desconocida afecta tanto a la materia gris como a la blanca en uno o más segmentos torácicos adyacentes, puede dar como resultado la desmielinización también. También, los trastornos en los que las células
25 gliales formadoras de mielina están dañadas, incluyendo lesiones de la médula espinal, neuropatías y lesión nerviosa.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I adecuados para modular la actividad de PPAR, especialmente la actividad de PPARdelta y PPARalfa. Dependiendo del perfil de modulación, los compuestos de la fórmula I son adecuados para el tratamiento, control y profilaxis de las indicaciones descritas más adelante, y para
30 otras aplicaciones farmacéuticas diversas relacionadas (véase, por ejemplo, Berger, J., et al., *Annu. Rev. Med.*, 2002, 53, 409-435; Wilson, T. et al., *J. Med. Chem.*, 2000, 43 (4), 527-550; Kliewer, S. et al., *Recent Prog Horm Res.*, 2001, 56, 239-63; Furchart, J. C. et al., 2001, *Pharmacological Research*, 44(5), 345-52; Kersten, S. et al., *Nature*, 2000, 405, 421-424; Torra, I.P. et al., *Curr Opin Lipidol*, 2001, 12, 245-254).

Los compuestos de este tipo son particularmente adecuados para el tratamiento y/o prevención de:

- 35 1. - Trastornos del metabolismo de ácidos grasos y trastornos de la utilización de la glucosa.
- o trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina
2. Diabetes mellitus, especialmente la diabetes de tipo 2, incluyendo la prevención de las secuelas asociadas con ésta.

Son aspectos particulares a este respecto:

- 40 o hiperglucemia,
- o mejora de la resistencia a la insulina,
 - o mejora de la tolerancia a la glucosa,
 - o protección de las células β pancreáticas
 - o prevención de trastornos macro y microvasculares
- 45 3. Dislipidemias y sus secuelas tales como, por ejemplo, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, trastornos cerebrovasculares etc., especialmente (pero sin limitarse a éstos) los caracterizados por uno o más de los siguientes factores:
- o altas concentraciones de triglicéridos en el plasma, altas concentraciones de triglicéridos en el plasma posprandiales,
- 50 o bajas concentraciones de colesterol HDL
- o bajas concentraciones de lipoproteína ApoA

- altas concentraciones de colesterol LDL
 - pequeñas partículas densas de colesterol LDL
 - altas concentraciones de lipoproteína ApoB
4. Diversos trastornos diferentes que pueden estar asociados con el síndrome metabólico, tales como:
- 5
- obesidad (exceso de peso), incluyendo obesidad central
 - trombosis, estados hipercoagulables y protrombóticos (arteriales y venosos)
 - hipertensión arterial
 - insuficiencia cardíaca tal como, por ejemplo (pero sin restricción), después de un infarto de miocardio, enfermedad cardíaca hipertensiva o cardiomiopatía
- 10
5. Trastornos o afecciones en las que están implicadas reacciones inflamatorias:
- aterosclerosis, tal como, por ejemplo (pero sin limitarse a estas), esclerosis coronaria incluyendo angina de pecho o infarto de miocardio, ictus
 - reoclusión o reestenosis vascular
 - enfermedades inflamatorias del intestino crónicas tales como, por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa
- 15
- asma
 - lupus eritematoso (LE) o trastornos reumáticos inflamatorios, tales como, por ejemplo, artritis reumatoide
 - otros estados inflamatorios
6. Trastornos del ciclo celular o de procesos de diferenciación celular:
- 20
- tumores de células adiposas
 - carcinomas lipomatosos, tales como, por ejemplo, liposarcomas
 - tumores sólidos y neoplasmas tales como, por ejemplo (pero sin restricción), carcinomas del tracto gastrointestinal, del hígado, del tracto biliar y del páncreas, tumores endocrinos, carcinomas de los pulmones, de los riñones y del tracto urinario, del tracto genital, carcinomas de próstata etc.
- 25
- trastornos mieloproliferativos agudos y crónicos y linfomas
 - angiogenia
7. Trastornos de desmielinización y otros neurodegenerativos de los sistemas nerviosos central y periférico que incluyen:
- 30
- enfermedad de Alzheimer
 - esclerosis múltiple
 - enfermedad de Parkinson
 - adrenoleucodistrofia (ALD)
 - adrenomieloneuropatía
 - mielopatía vacuolar asociada con el SIDA
- 35
- mielopatía asociada con HTLV
 - atrofia óptica hereditaria de Leber
 - leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
 - panencefalitis esclerosante subaguda
 - síndrome de Guillain-Barre

- paraparesia espástica tropical
- encefalomiелitis diseminada aguda (EMAD)
- encefalitis viral aguda
- miелitis transversa aguda
- 5 ○ traumatismo de la médula espinal y cerebral
- enfermedad de Charcot-Marie-Tooth
- 8. Trastornos cutáneos y/o trastornos de procesos de curación de heridas:
 - dermatosis eritematoescamosas, tales como, por ejemplo, psoriasis
 - acné común
- 10 ○ otros trastornos de la piel y afecciones dermatológicas que están moduladas por PPAR
 - eccemas y neurodermitis
 - dermatitis, tales como, por ejemplo, dermatitis seborreica o fotodermatitis
 - queratitis y queratosis, tales como por ejemplo, queratosis seborreica, queratosis senil, queratosis actínica, queratosis foto-inducida o queratosis folicular
- 15 ○ queloides y profilaxis de queloides
- verrugas, incluyendo condiloma o condiloma acuminata
- infecciones por el virus del papiloma humano (HPV) tales como, por ejemplo, papiloma venéreo, verrugas virales tales como, por ejemplo, molluscum contagiosum, leucoplaquia
- dermatosis papular como, por ejemplo, liquen plano
- 20 ○ cáncer de piel, como por ejemplo, carcinomas de células basales, melanomas o linfomas cutáneos de células T
- tumores epidérmicos benignos localizados, tales como, por ejemplo, queratodermia, nevus epidérmico
- sabañones
- curación de heridas
- 25 9. Otros trastornos
 - hipertensión arterial
 - pancreatitis
 - síndrome X
 - síndrome de ovario poliquístico (SOP)
- 30 ○ asma
- artrosis
- lupus eritematoso (LE) o trastornos reumáticos inflamatorios, tales como, por ejemplo, artritis reumatoide
- vasculitis
- wasting (caquexia)
- 35 ○ gota
- síndrome de isquemia/reperfusión
- síndrome disneico agudo (SDA)

Formulaciones

La cantidad de un compuesto de la fórmula I necesaria para lograr el efecto biológico deseado depende de una serie de factores, por ejemplo, el compuesto específico elegido, el uso pretendido, el modo de administración y el estado clínico del paciente. La dosis diaria está generalmente en el intervalo de 0,001 mg a 100 mg (típicamente de 0,01 mg a 50 mg) por día y por kilogramo de peso corporal, por ejemplo 0,1-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,001 mg a 1,0 mg/kg, que se puede administrar adecuadamente en forma de infusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto. Las soluciones adecuadas para infusión para estos propósitos pueden contener, por ejemplo, de 0,1 mg a 10 mg, típicamente de 1 mg a 10 mg, por mililitro. Las dosis individuales pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 10 g del ingrediente activo. Por lo tanto, las ampollas para inyección pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 100 mg, y las formulaciones de una sola dosis que pueden administrarse por vía oral tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos, pueden contener, por ejemplo, de 0,05 a 1000 mg, típicamente de 0,5 a 600 mg. Para la terapia de los estados antes mencionados, los compuestos de la fórmula I se pueden utilizar como el compuesto propiamente dicho, pero preferiblemente se encuentran en forma de una composición farmacéutica junto con un vehículo aceptable. Por supuesto, el vehículo debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no ser nocivo para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido, un líquido o ambos, y preferiblemente se formula con el compuesto en forma de una sola dosis, por ejemplo en forma de un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso del ingrediente activo. Análogamente, pueden estar presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, incluyendo otros compuestos de fórmula I. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden producirse por uno de los métodos farmacéuticos conocidos, que esencialmente consisten en mezclar los ingredientes con vehículos y/o excipientes farmacológicamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son las que son adecuadas para administración por vía oral, rectal, tópica, peroral (por ejemplo, sublingual) y parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), aunque la vía de administración más adecuada depende en cada caso individual de la naturaleza y gravedad de la afección a tratar y de la naturaleza del compuesto de fórmula I usado en cada caso. También se encuentran dentro del alcance de la invención formulaciones revestidas y formulaciones revestidas de liberación lenta. Se prefieren las formulaciones resistentes a ácidos y jugo gástrico. Los recubrimientos adecuados resistentes al jugo gástrico comprenden acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

Las preparaciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de unidades separadas tales como, por ejemplo, cápsulas, obleas, comprimidos para chupar o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad definida del compuesto de fórmula I; en forma de polvos o gránulos, en forma de una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Estas composiciones, como ya se ha mencionado, pueden prepararse por cualquier método farmacéutico adecuado que incluya una etapa en la que se pongan en contacto el ingrediente activo y el vehículo (que puede consistir en uno o más ingredientes adicionales). En general, las composiciones se producen por mezcla uniforme y homogénea del ingrediente activo con un vehículo líquido y/o sólido finamente dividido, después de lo cual el producto se moldea si es necesario. Por lo tanto, se puede preparar un comprimido, por ejemplo, por compresión o moldeo de un polvo o de gránulos del compuesto, según sea adecuado con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos se pueden producir por compresión del compuesto en forma fluida, tal como, por ejemplo, un polvo o gránulos, cuando sea adecuado mezclado con un aglutinante, deslizante, diluyente inerte y/o uno (o más) agente(s) tensioactivo(s)/dispersante(s), en una máquina adecuada. Los comprimidos moldeados se pueden producir por moldeo del compuesto, que está en forma de polvo y se humedece con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada.

Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración por vía oral (sublingual) comprenden comprimidos para chupar que contienen un compuesto de la fórmula I con un sacarina, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerol o sacarosa y goma arábiga.

Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral comprenden preparaciones acuosas estériles de un compuesto de fórmula I, que preferiblemente son isotónicas con la sangre del receptor deseado. Estas preparaciones se administran preferiblemente por vía intravenosa, aunque la administración también puede realizarse por inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Estas preparaciones pueden producirse, preferiblemente, mezclando el compuesto con agua y haciendo que la solución resultante sea estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables de la invención contienen generalmente de 0,1 a 5% en peso del compuesto activo.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal están preferiblemente en forma de supositorios de una sola dosis. Éstas se pueden preparar mezclando un compuesto de fórmula I con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo, manteca de cacao, y moldeando la mezcla resultante.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el uso tópico sobre la piel están preferiblemente en forma de pomada, crema, loción, pasta, pulverización, aerosol o aceite. Son vehículos que pueden usarse vaselina, lanolina,

polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. En general, el ingrediente activo está presente en una concentración de 0,1 a 15% en peso de la composición, por ejemplo de 0,5 a 2%.

También es posible la administración transdérmica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para usos transdérmicos, pueden estar en forma de emplastos individuales que son adecuados para un contacto íntimo de larga duración con la epidermis del paciente. Dichos parches contienen adecuadamente el ingrediente activo en una disolución acuosa que está tamponada, cuando es adecuado, disuelta y/o dispersa en un adhesivo o dispersa en un polímero. Una concentración adecuada de ingrediente activo es de aproximadamente 1% a 35%, preferiblemente de aproximadamente 3% a 15%. Una posibilidad particular es que el ingrediente activo sea liberado por electrotransporte o iontoforesis, como se describe, por ejemplo, en *Pharmaceutical Research*, 2(6): 368 (1986).

- 5
- 10 Los compuestos de la fórmula I se distinguen por sus efectos favorables sobre trastornos metabólicos. Ejercen una influencia beneficiosa sobre el metabolismo de lípidos y azúcar, en particular disminuyen el nivel de triglicéridos y son adecuados para la prevención y tratamiento de diabetes de tipo II y arteriosclerosis y de las diversas secuelas de las mismas.

Combinaciones con otros medicamentos

- 15 Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en combinación con una o más sustancias farmacológicamente activas adicionales. En particular, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con ingredientes activos que tienen una acción farmacéutica similar. Por ejemplo, pueden administrarse en combinación con ingredientes activos que tienen efectos favorables sobre alteraciones metabólicas o trastornos asociados frecuentemente con ellas. Ejemplos de dichos medicamentos son

- 20
1. medicamentos que disminuyen la glucosa en sangre, antidiabéticos,
 2. ingredientes activos para el tratamiento de dislipidemias,
 3. medicamentos antiateroscleróticos,
 4. agentes antiobesidad,
 5. ingredientes activos antiinflamatorios,
- 25
6. ingredientes activos para el tratamiento de tumores malignos,
 7. ingredientes activos antitrombóticos,
 8. ingredientes activos para el tratamiento de la hipertensión arterial,
 9. ingredientes activos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y
- 30
10. ingredientes activos para el tratamiento y/o prevención de complicaciones causadas por la diabetes o asociadas con la diabetes.
 11. ingredientes activos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas
 12. ingredientes activos para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central
 13. ingredientes activos para el tratamiento de adicción a drogas, a la nicotina y al alcohol
 14. analgésicos

- 35 Pueden combinarse con los compuestos de la invención de la fórmula I en particular para aumentar de forma sinérgica la actividad. La administración de la combinación de ingredientes activos se puede producir, o bien por administración separada de los ingredientes activos al paciente, o bien en forma de productos de combinación, en los que están presentes, en una preparación farmacéutica, una pluralidad de ingredientes activos.

Los otros ingredientes activos también particularmente apropiados para las preparaciones combinadas son:

- 40
- 45 Todos los productos antidiabéticos mencionados en la Rote Liste 2006, capítulo 12; todos los agentes reductores/supresores del apetito mencionados en la Rote Liste 2006, capítulo 1; todos los agentes reductores de lípidos mencionados en la Rote Liste 2006, capítulo 58. Se pueden combinar con el compuesto de la fórmula I de acuerdo con la invención, en particular, para una mejora sinérgica de la actividad. La combinación de compuesto activo se puede administrar ya sea por administración separada de los compuestos activos al paciente o en forma de preparaciones combinadas en las que está presente una pluralidad de compuestos activos en una preparación farmacéutica. La mayoría de los compuestos activos que se indican a continuación se describen en el USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001.

Los antidiabéticos incluyen insulina y derivados insulínicos, tales como, por ejemplo, Lantus® (véase www.lantus.com) o HMR 1964 o los descritos en el documento WO2005005477 (Novo Nordisk), insulinas de acción rápida (ver documento US 6.221.633), insulinas inhalables, tales como, por ejemplo, Exubera® o insulinas orales, tales como, por ejemplo, IN-105 (Nobex) u Oral-lyn™ (Generex Biotechnology), derivados de GLP-1 tales como, por ejemplo, Exenatide, Liraglutide o los descritos en el documento WO 98/08871 o WO2005027978 por Novo Nordisk A/S, en el documento WO 01/04156 por Zealand o en el documento WO 00/34331 por Beaufour-Ipsen, pramlintida acetato (Symlin; Amilin Pharmaceuticals), y también ingredientes activos hipoglucemiantes de acción oral.

Los compuestos activos incluyen preferiblemente

- sulfonilureas,
- 10 biguanidinas,
- meglitinidas,
- oxadiazolidinedionas,
- tiazolidinedionas,
- inhibidores de la glucosidasa,
- 15 inhibidores de la glucogen fosforilasa,
- antagonistas de glucagón,
- activadores de la glucoquinasa,
- inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa,
- moduladores del transportador de la glucosa 4 (GLUT4),
- 20 inhibidores de la glutamina:fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT),
- agonistas de GLP-1,
- abridores del canal de potasio, tal como, por ejemplo, los descritos en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861 por Novo Nordisk A/S,
- inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV),
- 25 sensibilizantes de la insulina,
- inhibidores de las enzimas hepáticas implicados en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenolisis,
- moduladores de la captación de la glucosa, transporte de la glucosa y retrorreabsorción de la glucosa, inhibidores de 11 β-HSD1,
- inhibidores de proteína tirosina fosfatasa 1 B (PTP1 B),
- 30 moduladores del cotransportador de sodio/glucosa 1 ó 2 (SGLT1, SGLT2), compuestos que alteran el metabolismo lipídico, tales como ingredientes activos antihiperlipidémicos e ingredientes activos antilipidémicos, compuestos que reducen la ingesta de comida o la absorción de comida, compuestos
- que aumentan la termogénesis, moduladores de
- PPAR y RXR e ingredientes activod que actúan sobre el canal de potasio dependiente
- 35 de ATP de las células beta.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la HMGCoA reductasa, tales como simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina o L-659699.

- 40 En una forma realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la reabsorción de colesterol tal como, por ejemplo, ezetimiba, tiquesida, pamaquesida, FM-VP4 (sitostanol/campesterol ascorbil fosfato; Forbes Medi-Tech, documento WO 2005042692), MD-0727 (Microbia Inc., documento WO 2005021497) o con compuestos tales como los descritos en los documentos WO 2002066464 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.), WO 2005062824 (Merck & Co.) o WO 2005061451 y WO 2005061452 (AstraZeneca AB).

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un agonista de PPAR γ , tal como, por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501, GI 262570, R-483 o CS-011 (rivoglitazona).

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de PPAR α , tales como, por ejemplo, GW9578, GW-590735, K-111, LY-674, KRP-101 o DRF-1 0945.

5 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista mixto de PPAR α /gamma, tales como, por ejemplo, muraglitazar, tesaglitazar, naveglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030 o como se describe en los documentos WO00/64888, WO00/64876, WO03/020269, WO2004075891, WO2004076402, WO2004075815, WO2004076447, WO2004076428, WO2004076401, WO2004076426, WO2004076427, WO2006018118, WO2006018115 y WO2006018116 o en J.P. Berger et al.,
10 TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de PPAR δ tal como, por ejemplo, GW-501516 o como se describe en los documentos WO 2005097762, WO 2005097786, WO 2005097763 y WO 2006029699.

15 En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con metaglidasen o con MBX-2044 u otros agonistas/antagonistas parciales de PPAR γ .

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un fibrato, tales como, por ejemplo, fenofibrato, clofibrato o bezafibrato.

20 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de MTP, tales como, por ejemplo, implitapida, BMS-201038, R-103757 o los descritos en el documento WO2005085226.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de CETP tal como, por ejemplo, torcetrapib o JTT-705.

25 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la resorción de ácido biliar (véanse, por ejemplo, los documentos US 6.245.744, US 6.221.897 o WO00/61568), tales como, por ejemplo, HMR 1741 o los descritos en los documentos DE 10 2005 033099.1 y DE 10 2005 033100.9.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra combinado con un adsorbente polimérico de ácidos biliares tal como, por ejemplo, colestiramina o colesevelam.

30 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inductor del receptor de LDL (ver el documento US 6.342.512), tal como, por ejemplo, HMR1171, HMR1586 o los descritos en el documento WO2005097738.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con Omacor® (ácidos grasos omega-3; ésteres etílicos altamente concentrados de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico).

35 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de ACAT, tal como, por ejemplo, avasimibe.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un antioxidante, tal como, por ejemplo, OPC-14117, probucol, tocoferol, ácido ascórbico, β -caroteno o selenio.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una vitamina tal como, por ejemplo, vitamina B6 o vitamina B12.

40 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un modulador de la lipoproteína lipasa tal como, por ejemplo, ibrolipim (NO-1886).

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de ATP-citrato liasa, tal como, por ejemplo, SB-204990.

45 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de escualeno sintetasa, tal como, por ejemplo, BMS-188494 o tal como se describió en el documento WO2005077907.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un antagonista de lipoproteína (a) tal como, por ejemplo, gemcabeno (CI-1027).

50 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un agonista del receptor HM74A, tal como, por ejemplo, ácido nicotínico.

- En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de lipasa tal como, por ejemplo, orlistat o cetilistat (ATL-962).
- En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con insulina.
- 5 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una sulfonilurea, tales como, por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida o glimepirida.
- En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una biguanida tal como, por ejemplo, metformina.
- En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una meglitinida tal como, por ejemplo, repaglinida o nateglinida.
- 10 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una tiazolidinadiona tal como, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o los compuestos descritos en el documento WO 97/41097 por Dr. Reddy's Research Foundation, en particular 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinmetoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidinadiona.
- 15 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de α -glucosidasa tal como, por ejemplo, miglitol o acarbosa.
- En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un principio activo que actúa sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta, como por ejemplo tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida o repaglinida.
- 20 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con más de uno de los compuestos mencionados anteriormente, por ejemplo en combinación con una sulfonilurea y metformina, una sulfonilurea y acarbosa, repaglinida y metformina, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, insulina y troglitazona, insulina y lovastatina, etc.
- En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, tal como, por ejemplo, PSN-357 o FR-258900 o los descritos en los documentos
- 25 WO2003084922, WO2004007455, WO2005073229-31 o WO2005067932.
- En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con antagonistas del receptor de glucagón, tales como, por ejemplo, A-770077, NNC-25-2504 o tales como los descritos en el documento WO 2004100875 o WO 2005065680.
- 30 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con activadores de la glucoquinasa, tales como, por ejemplo, RO-4389620, LY-2121260 (WO2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50 o los descritos, por ejemplo, por Prosidion en los documentos WO2004072031, WO2004072066, WO 05103021 o WO 06016178, por Roche en los documentos WO 00058 293, WO 00183 465, WO 001 83478, WO 0018 5706, WO 00185707, WO 01044 216, GB 02385 328, WO 02008 209, WO 0201 4312, WO 02461 73, WO 0248 106, DE 10259786, WO 03095438, US 04067939 o WO 04052869, por Novo Nordisk en los documentos EP 1532980, WO 03055482, WO 04002481, WO 05049019, WO 05066145 o WO 05123132, por Merck/Banyu en los documentos WO 03080585, WO03097824, WO 04081001, WO 05063738 o WO 05090332, por Eli Lilly en el documento WO 04063194, o por Astra Zeneca en los documentos WO 01020327, WO 03000262, WO 03000267, WO 03015774, WO 04045614, WO 04046139, WO 05044801, WO 05054200, WO 05054233, WO 05056530, WO 05080359, WO 05080360 o WO 05121110.
- 35
- 40 En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de gluconeogénesis, como por ejemplo FR-225654.
- En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa (FBPasa), como por ejemplo CS-917.
- 45 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores del transportador de glucosa 4 (GLUT4) tales como, por ejemplo, KST-48 (D.-O. Lee et al.: *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 54 (12), 835 (2004)).
- En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de glutamina:fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT), tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO2004101528.
- 50 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV), tales como, por ejemplo, vildagliptina (LAF-237), sitagliptina (MK-0431), saxagliptina (BMS-477118), GSK-823093, P SN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GR-8200, GW-825964X o tal como se describió en los documentos WO2003074500, WO2003106456, WO200450658,

WO2005058901, WO 02005012312, WO2005/012308, P CT/EP2005/007821, P CT/EP2005/008005, PCT/EP2005/008002, PCT/EP2005/008004, PCT/EP2005/008283, DE 10 2005 012874,2 o DE 10 2005 012873,4.

5 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa-1 (11 β -HSD1) tales como, por ejemplo, BVT-2733 o los descritos, por ejemplo, en los documentos WO 20019 0090-94, WO 2003 43999, WO 200411 2782, WO 200 344000, WO 200344009, WO 2004112779, WO 2004113310, WO 2004103980, WO 2004112784, WO 2003065983, WO 2003104207, WO 20031 04208, WO 2004 106294, WO 2004011410, WO 20040 33427, WO 2004 041264, WO 2004037251, WO 2004 056744, WO 20 04065351, WO 200 4089367, WO 2004 089380, WO 20 04089470-71, WO 2004089896, WO 2005016877 o WO 2005097759.

10 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B), como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 200119830-31, WO 200117516, WO 2004506446, WO 2005012295, PCT/EP2005/005311, PCT/EP2005/005321, PCT/EP2005/007151, PCT/EP2005/o DE 10 2004 060542.4.

15 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores del cotransportador de sodio/glucosa 1 ó 2 (SGLT1, SGLT2) tales como, por ejemplo, KGA-2727, T-1095 y SGL-0010 o como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2004007517, WO 200452903, WO 200452902, WO 2005121161, WO 2005085237, JP 200 4359630 o por A. L. Handlon en Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540.

20 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con inhibidores de la lipasa sensible a hormonas (HSL) tales como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO 01/17981, WO 01/66531, WO 2004035550, WO 2005073199 o WO 03/051842.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de acetil-CoA-carboxilasa (ACC) tales como, por ejemplo, los descritos en los documentos WO199946262, WO200372197, WO2003072197 o WO2005044814.

25 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) tales como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2004074288.

30 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de glucógeno sintasa α -3 (GSK-3 α), tal como los descritos, por ejemplo, en los documentos US2005222220, WO2004046117, WO 02005085230, WO 02005111018, WO 02003078403, WO 02004022544, WO2003106410, WO2005058908, US2005038023, WO2005009997, US2005026984, WO2005000836, WO2004106343, EP1460075, WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727 o WO2004046117.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la proteína quinasa C beta (PKC beta) tal como, por ejemplo, ruboxistaurina.

35 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un antagonista del receptor de endotelina-A tal como, por ejemplo, avosentan (SPP-301).

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de la "I-kappaB quinasa" (inhibidores de IKK) tales como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO 2001000610, WO 2001030774, WO 2004022553 o WO 2005097129.

40 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores del receptor de glucocorticoides tales como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2005090336.

45 En otra forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores de CART (ver "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A. et al.: Hormone y Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558); Los antagonistas de NPY tales como, por ejemplo, hidrocloreuro de {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]-ciclohexilmetil}naftalen-1-sulfonamida (CGP 716 83A); péptido Y Y 3 -36 (PYY3 -36) o compuestos análogos tales como, por ejemplo, CJC-1682 (PYY3-36 conjugado con albúmina de suero humano a través de Cys34), CJC-1643 (obtenido a partir de PYY3-36 que se conjuga in vivo con albúmina de suero) o los descritos en el documento WO 2005080424;

50 antagonistas del receptor 1 de cannabinoides tales como, por ejemplo, rimonabant, SR147778 o los descritos, por ejemplo, en los documentos EP 06 56354, WO 00/ 15609, WO 02/ 076949, WO 02005080345, WO2005080328, WO2005080343, WO2005075450, WO2005080357, WO200170700, WO2003026647-48, WO200302776, WO2003040107, WO 02003007887, WO 02003027069, US 6,509,367, WO 0200132663, WO 02003086288, WO2003087037, WO 02004048317, WO 02004058145, WO2003084930, WO 02003084943, WO 02004058744, WO2004013120, WO 02004029204, WO 02004035566, WO2004058249, WO 02004058255, WO 02004058727, 55 WO2004069838, US20040214837, US20040214855, US20040214856, WO2004096209, WO2004096763,

WO2004096794, WO2005000809, WO2004099157, US20040266845, WO2004110453, WO2004108728, WO2004000817, WO2005000820, US20050009870,

WO200500974, WO2004111033-34, WO200411038-39, WO2005016286, WO2005007111, WO2005007628, US20050054679, WO2005027837, WO2005028456, WO2005063761-62, WO2005061509 o WO2005077897;

- 5 Agonistas de MCH (por ejemplo [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]-1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carboxamida; (documento WO 01/ 91752)) o LB 53280, LB53279, LB53278 o THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141 o los descritos en los documentos WO 2005060985, WO 2005009950, WO 2004087159, WO 2004078717, WO 2004078716, WO 2004024720, US 20050124652, WO 2005051391, WO 2004112793, WO 20050222014, US 20050176728, US 20050164914, US 20050124636, US 20050130988, US 20040167201, WO 2004005324, WO 2004037797, WO 2005042516, WO 2005040109, WO 2005030797, US 20040224901, WO 200501921, WO 200509184, WO 2005000339, EP1460069, WO 2005047253, WO 2005047251, EP1538159, WO 2004072076, WO 2004072077 o WO 2006024390; antagonistas del receptor de orexina (por ejemplo, hidrocloreto de 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea (SB-334867-A) o los descritos, por ejemplo, en los documentos WO 200196302, WO 200185693, WO 2004085403 o WO 2005075458);
- 10 agonistas del receptor de histamina H₃ (por ejemplo, sal de ácido 3-(ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)-propan-1-onoxálico (documento WO 00/63208) o los descritos en los documentos WO200064884, WO2005082893);

antagonistas de CRF (por ejemplo [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafloren-4-il]dipropilamina (WO 00/66585));

- 20 antagonistas de CRF BP (por ejemplo urocortina);

agonistas de urocortina;

agonistas β 3 (tales como, por ejemplo, hidrocloreto de 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)etilamino]etanol (documento WO 01/ 83451)); agonistas de MSH (hormona estimuladora de melanocitos);

- 25 antagonistas del receptor de MCH (hormona concentradora de melanina) (tales como, por ejemplo, NBI-845, A-761, A-665798, A-798, A TC-0175, T-226296, T-71, GW-803430 o los compuestos descritos en los documentos WO 2003/15769, WO 20050 85200, WO 2005 019240, WO 2004011438, WO 20040 12648, WO 2003 015769, WO 2004072025, WO 20050 70898, WO 2005 070925, WO 2006018280, WO 20060 18279, WO 2004 039780, WO 2003033476, WO 2002006245, WO 2002002744, WO 2003004027 o FR2868780);

- 30 agonistas de CCK-A (tales como, por ejemplo, sal del ácido trifluoroacético de ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexiletil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético (documento WO 99/ 15525), SR-146131 (documento WO 0244150) o SSR-125180);

inhibidores de la reabsorción serotoninérgicos (por ejemplo, dexfenfluramina);

compuestos mixtos de serotonina y noradrenérgicos (por ejemplo, documento WO 00/71549);

- 35 agonistas del receptor de 5-HT, por ejemplo sal del ácido 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina oxálico (WO 01/09111);

agonistas del receptor 5-HT_{2C} (tales como, por ejemplo, APD-356, BVT-933 o los descritos en los documentos WO 200077010, WO 20077001-02, WO 2005019180, WO 2003064423, WO 200242304 o WO 2005082859);

antagonistas del receptor 5-HT₆ tales como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2005058858; agonistas del receptor de bombesina (agonistas BRS-3);

- 40 antagonistas del receptor de galanina;

hormona del crecimiento (por ejemplo, hormona del crecimiento humana o AOD-9604);

compuestos de liberación de hormona del crecimiento (6-benciloxi-1-(2-diisopropilamino-etilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (documento WO 01/85695));

- 45 antagonistas del receptor de los secretagogos de la hormona de crecimiento (antagonistas de grelina) tal como, por ejemplo, A-778193 o los descritos en el documento WO2005030734;

agonistas de TRH (véase, por ejemplo, el documento EP 0 462 884);

moduladores 2 ó 3 de la proteína de desacoplamiento;

agonistas de leptina (ver, por ejemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaia-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881);

agonistas de DA (bromocriptina o Doprexin);

5 inhibidores de lipasa/amilasa (como se describe, por ejemplo, en el documento WO 00/40569);

inhibidores de diacilglicerol O-aciltransferasas (DGAT) tales como los descritos, por ejemplo, en los documentos US 2004/0224997, W O 20040 94618, W O 200 058491, W O 2005044250, WO 20050 72740, JP 2005206492 o W O 2005013907;

10 inhibidores de la ácido grasosintetasa (FAS) tal como, por ejemplo, C 75 o los descritos en el documento WO2004005277;

oxintomodulina;

o agonistas del receptor de hormonas tiroideas o oleoil-estrona, tales como, por ejemplo, KB-2115 o los descritos en los documentos WO20058279, W O200172692, W O200194293, W O2003084915, W O2004018421 o WO2005092316.

15 En una realización de la invención, el ingrediente activo adicional es leptina;

véase, por ejemplo, " Perspectives in the therapeutic use of Leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1,615-1,622.

En una realización de la invención, el principio activo adicional es dexanfetamina o anfetamina.

En una realización de la invención, el principio activo adicional es fenfluramina o dexfenfluramina.

20 En otra realización de la invención, el principio activo adicional es sibutramina.

En una realización de la invención, el ingrediente activo adicional es mazindol o fentermina.

En una realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con agentes de carga, preferiblemente agentes de carga insolubles (véase, por ejemplo, algarroba/Caromax[®] Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hipercholesterolemia, *ADVANCES IN THERAPY* (Sep.-Oct. 2001), 18(5), 230-6).
25 Caromax es un producto que contiene algarroba de Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main). Se puede combinar con Caromax[®] en una preparación, o se pueden administrar por separado los compuestos de la fórmula I y Caromax[®]. En relación con esto, Caromax[®] se puede administrar también en forma de productos alimentarios como, por ejemplo, en productos de panadería o barras de muesli.

30 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de PDE (fosfodiesterasa), tal como se describe, por ejemplo, en los documentos WO2003/077949 o WO2005012485.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con agonistas de NAR-1 (receptor de ácido nicotínico) como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2004094429.

35 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con agonistas de CB2 (receptor de cannabinoides) como se describe, por ejemplo, en el documento US2005/143448.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con agonistas de histamina 1 como se describe, por ejemplo, en el documento WO2005101979.

40 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con bupropión, como se describe en el documento WO 2006017504.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con antagonistas de opioides como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2005107806 o WO 2004094429.

45 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de endopeptidasa neutros, tal como se describe, por ejemplo, en las publicaciones internacionales WO200202513, WO2002/06492, WO 2002040008, WO2002040022 o WO2002047670.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de NPY (neuropéptido Y) como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2002047670.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de intercambio de sodio/hidrógeno como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2003092694.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores del receptor de glucocorticoides tales como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2005090336.

- 5 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con agonistas del receptor de nicotina como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2004094429.

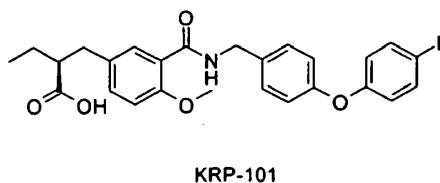
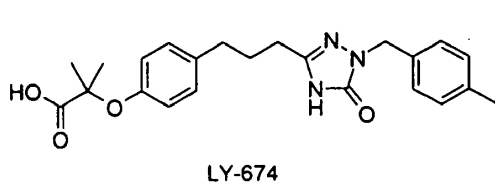
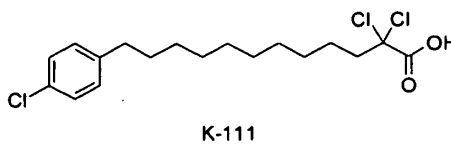
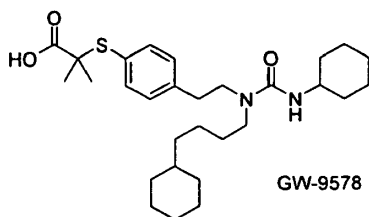
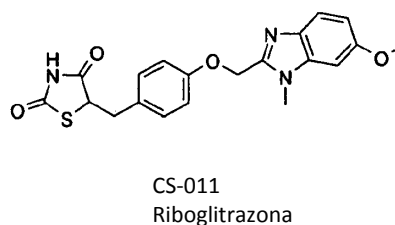
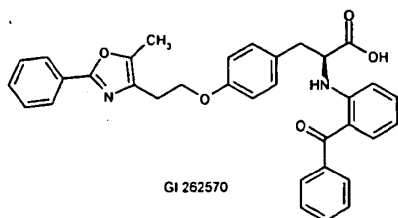
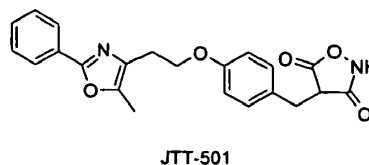
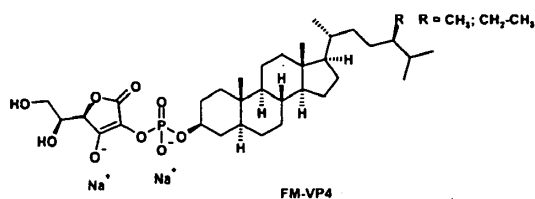
En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con NRI (inhibidores de reabsorción de norepinefrina) como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2002053140.

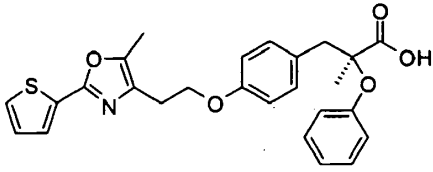
- 10 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con MOA (E-beta-metoxiacrilato) tal como, por ejemplo, segelina, o como se describe, por ejemplo, en el documento WO 2002053140.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con ingredientes activos antitrombóticos tales como, por ejemplo, clopidrogel.

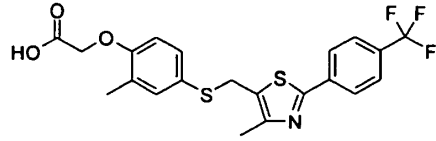
- 15 Se debe entender que cada combinación apropiada de los compuestos de acuerdo con la invención con uno o varios de los compuestos mencionados con anterioridad y opcionalmente un a o más sustancias farmacológicamente activas distintas está incluida en el alcance de la presente invención.

Las fórmulas para algunos de los códigos de desarrollo mencionados con anterioridad se indican a continuación.

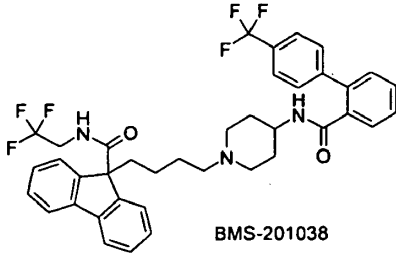




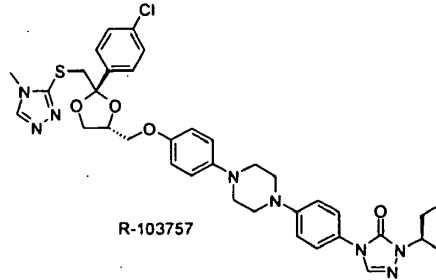
LY-510929



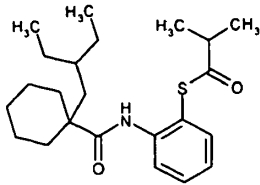
GW-501516



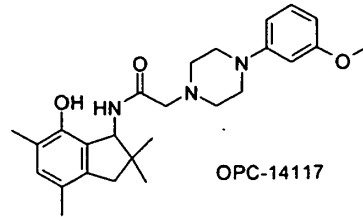
BMS-201038



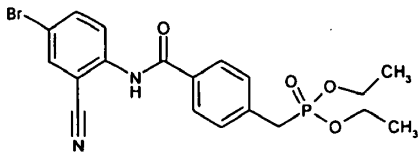
R-103757



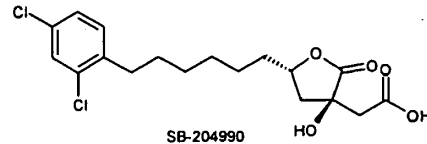
JTT-705



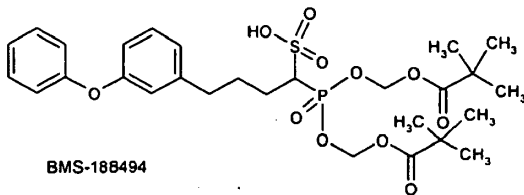
OPC-14117



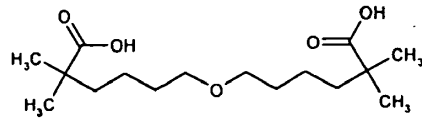
NO-1886



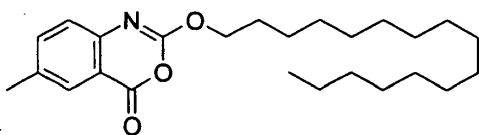
SB-204990



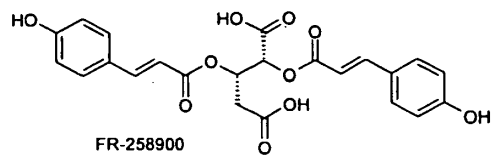
BMS-188494



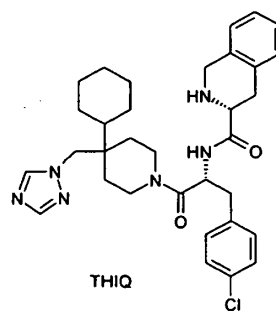
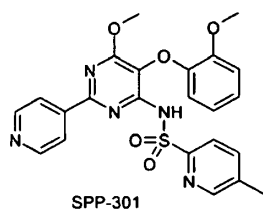
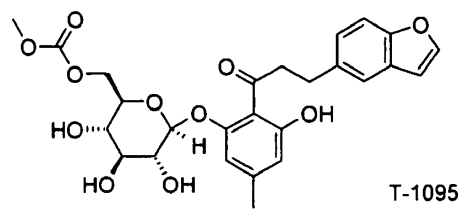
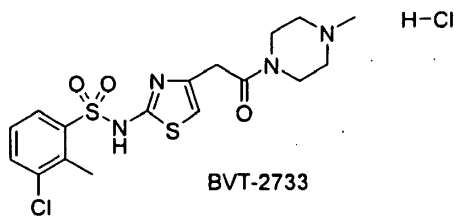
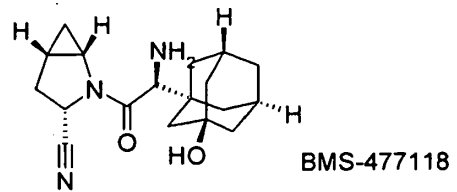
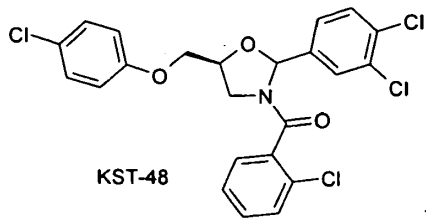
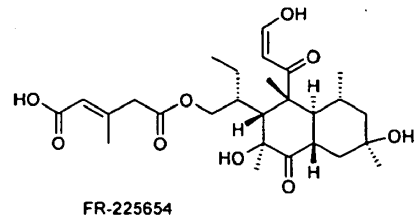
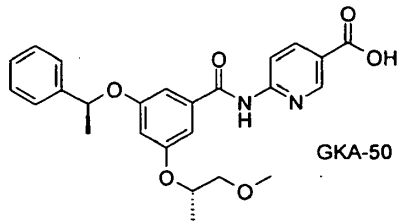
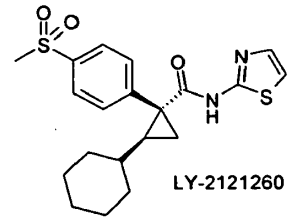
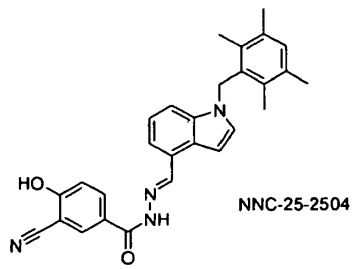
CI-1027

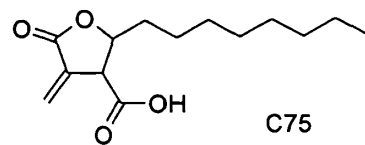
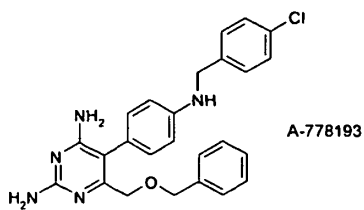
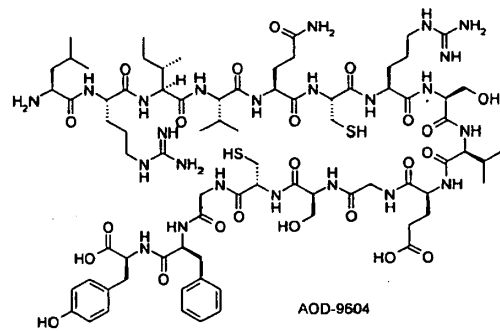
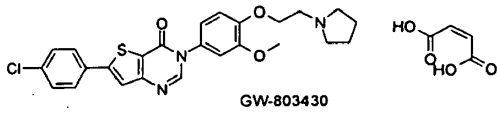
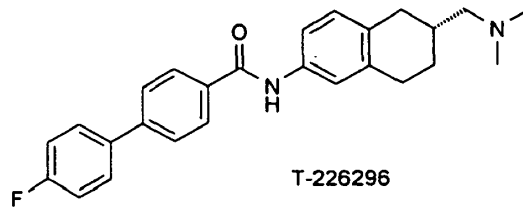
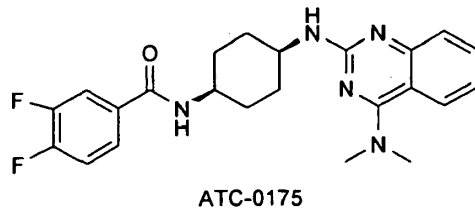
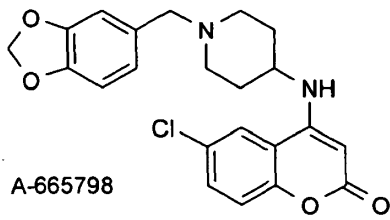
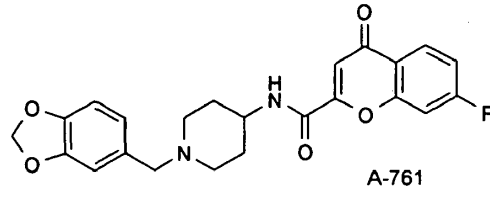
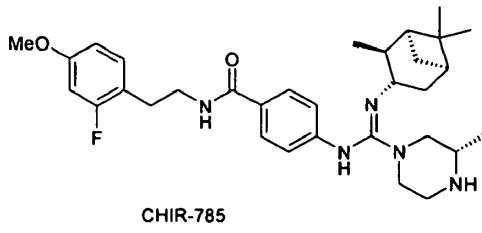
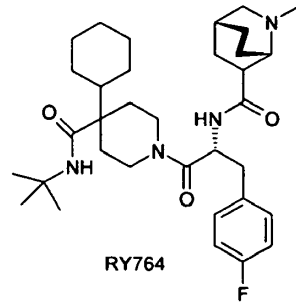
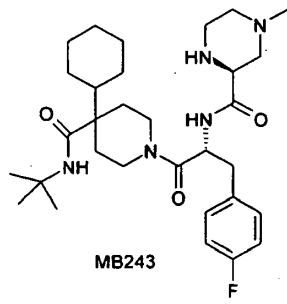


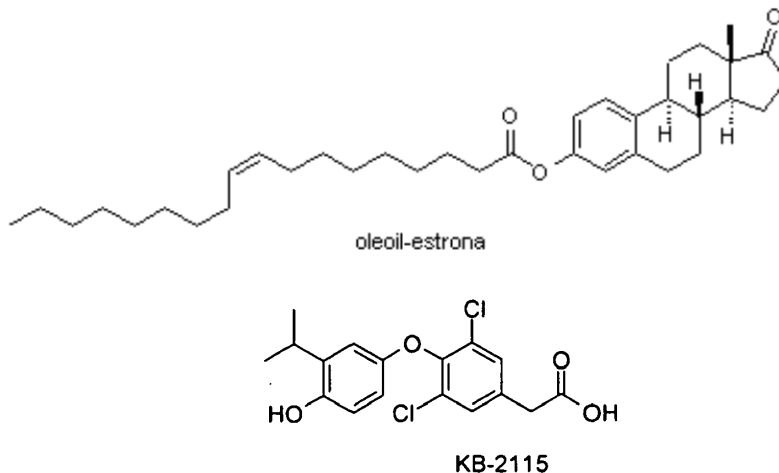
ATL-962



FR-258900







La actividad de los compuestos se ensayó como se indica a continuación:

- 5 Determinación de los valores CE50 de agonistas de PPAR en el ensayo de PPARalfa celular

Principio

La potencia de las sustancias que se unen a PPARalfa humano y lo activan de una manera agonista se analiza usando una línea celular HEK transfectada de manera estable (HEK= riñón embrionario humano) que se denomina en la presente memoria línea celular indicadora de PPARalfa. Contiene dos elementos genéticos, un elemento indicador de luciferasa (pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo) y una proteína de fusión de PPARalfa (GR-GAL4-PPAR-alfa-humano-LBD) que media la expresión del elemento indicador de luciferasa que depende de un ligando del PPARalfa. La proteína de fusión expresada de manera estable y constitutiva GR-GAL4-PPARalfa humano-LBD se une al núcleo celular de la línea celular de indicador de PPARalfa a través de la porción de la proteína GAL4 al motivo de unión al ADN de GAL4 en posición 5' cadena arriba del elemento indicador de luciferasa que se integra de manera estable en el genoma de la línea celular. Sólo hay una débil expresión del gen indicador de luciferasa en ausencia de un ligando de PPARalfa si en el ensayo se usa suero bovino fetal del que se han eliminado los ácidos grasos (cs-FCS). Los ligandos de PPARalfa se unen y activan la proteína de fusión de PPARalfa y de esta manera estimulan la expresión del gen indicador de luciferasa. La luciferasa que se forma puede detectarse por medio de quimioluminiscencia a través de un sustrato apropiado.

20 Construcción de la línea celular indicadora de PPARalfa

La línea celular indicadora de PPARalfa se preparó en dos etapas. En primer lugar, se construyó el elemento indicador de luciferasa y se introdujo por transfección de manera estable en células HEK. Para este fin, se clonaron cinco sitios de unión del factor de transcripción de levadura GAL4 (Nº de acceso AF264724) en posición 5' cadena arriba de un promotor mínimo de MMTV con 68 pb de longitud (Nº de acceso V01175). La sección mínima del promotor de MMTV contiene una caja CCAAT y un elemento TATA para permitir una transcripción suficiente por la ARN polimerasa II. La clonación y secuenciación de la construcción GAL4-MMTV se realizó de manera análoga a la descripción de Sambrook J. et al. (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989). Después se clonó el gen completo de *P. hotinus pyralis* (nº de acceso M15077) 3' cadena abajo del elemento GAL4-MMTV. Después de la secuenciación, el elemento indicador de luciferasa que consistía en cinco sitios de unión de GAL4, promotor de MMTV y gen de luciferasa, se volvió a clonar en un plásmido que confiere resistencia a la zeocina con el fin de obtener el plásmido pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo. Este vector se introdujo por transfección en células HEK de acuerdo con lo expuesto por Ausubel, F.M. et al. (Current protocols in molecular biology, Vol. 1-3, John Wiley & Sons, Inc., 1995). Después se utilizó medio que contenía zeocina (0,5 mg/ml) para seleccionar un clon de células estable adecuado que presentó muy poca expresión basal del gen de luciferasa.

35 En una segunda etapa, la proteína de fusión de PPARalfa (GR-GAL4-PPARalfa-humano-LBD) se introdujo en el clon de células estable descrito. Para este propósito, inicialmente el ADNc que codifica los 76 aminoácidos N-terminales del receptor de glucocorticoides (nº de acceso P04150) se unió a la sección de ADNc que codifica los aminoácidos 1-147 del factor de transcripción de levadura GAL4 (nº de acceso P04386). El ADNc del dominio de unión al ligando del receptor PPARalfa humano (aminoácidos S167-Y468; nº de acceso 74349) se clonó en el extremo 3' de esta construcción GR-GAL4. La construcción de fusión preparada de esta manera (GR-GAL4-PPARalfa humano-LBD) se volvió a clonar en el plásmido pcDNA3 (Invitrogen) para permitir la expresión constitutiva por el promotor de citomegalovirus. Este plásmido se linealizó con una endonucleasa de restricción y se introdujo de forma estable por transfección en el clon celular previamente descrito que contenía el elemento indicador de luciferasa. La línea celular del receptor PPARalfa acabada que contiene un elemento indicador de luciferasa y expresa constitutivamente la

proteína de fusión de PPARalfa (GR-GAL4-PPAR-alfa-humano-LBD) se aisló por selección con zeocina (0,5 mg/ml) y G418 (0,5 mg/ml).

Proceso de ensayo

La actividad de los agonistas de PPAR-alfa se determina en un ensayo de 3 días que se describe a continuación:

5 Día 1

La línea celular indicadora de PPARalfa se cultiva hasta una confluencia de 80 % en DMEM (n° 41965-039, Invitrogen) que se mezcla con las siguientes adiciones: cs-FCS al 10% (suero bovino fetal; #SH--30068.03, Hyclona), 0,5 mg/ml zeocina (#R250-01, Invitrogen), 0,5 mg/ml G418 (#10136-027, Invitrogen), disolución al 1% penicilina-estreptomicina (#15140-122, Invitrogen) y L-glutamina 2 mM (#25030-024, Invitrogen). El cultivo se realiza en frascos de cultivo celular estándar (# 353612, Becton Dickinson) en un incubador de cultivos celulares a 37°C en presencia de 5% CO₂. Las células al 80% de confluencia se lavan una vez con 15 ml de PBS (n° 14190-094, Invitrogen), se tratan con 3 ml de solución de tripsina (n° 25300-054, Invitrogen) a 37°C durante 2 min, se recogen en 5 ml del medio DMEM descrito y se cuentan en un contador de células. Después de diluir a 500.000 células/ml, se siembran 35.000 células en cada pocillo de una placa de microvaloración de 96 pocillos con una base de plástico transparente (n° 3610, Corning Costar). Las placas se incuban en el incubador de cultivos celulares a 37°C y con 5% de CO₂ durante 24 h.

20 Día 2

Los agonistas de PPARalfa a ensayar se disuelven en DMSO en una concentración de 10 mM. Esta solución madre se diluye en DMEM (n° 41965-039, Invitrogen) que se mezcla con cs-FCS al 5% (n° SH-30068.03, Hyclona), L-glutamina 2 mM (n° 25030-024, Invitrogen) y los antibióticos descritos previamente (zeocina, G418, penicilina y estreptomicina).

Las sustancias de ensayo se ensayan en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 10 µM a 100 pM. Los compuestos más potentes se ensayan con concentraciones en el intervalo de 1 µM a 10 pM o entre 100 nM y 1 pM.

El medio de la línea celular indicadora de PPARalfa sembrado el día 1 se retira completamente por aspiración, e inmediatamente se añaden a las células las sustancias de ensayo diluidas en medio. La dilución y la adición de las sustancias se realiza por medio de un robot (Beckman FX). El volumen final de las sustancias de ensayo diluidas en medio es de 100 µl por pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos. La concentración de DMSO en el ensayo es menor de 0,1 % v/v para evitar los efectos citotóxicos del disolvente.

En cada placa se puso un agonista de PPARalfa convencional, que se diluyó de manera similar en 11 concentraciones diferentes, para demostrar el funcionamiento del ensayo en cada placa individual. Las placas de ensayo se incuban en un incubador a 37°C y con 5% de CO₂ durante 24 h.

30 Día 3

Las células indicadoras de PPARalfa tratadas con las sustancias de ensayo se retiran del incubador, y el medio se retira por aspiración. Las células se lisan introduciendo 50 µl de reactivo Bright Glo (de Promega) en cada pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos usando una pipeta. Después de incubar a temperatura ambiente en la oscuridad durante 10 minutos, las placas de microtitulación se miden en el luminómetro (Trilux de Wallac). El tiempo de medición para cada pocillo de una placa de microtitulación es de 1 seg.

Evaluación

Los datos de partida del luminómetro se transfieren al archivo Microsoft Excel. Se calculan las gráficas del efecto de la dosis y los valores CE50 de los agonistas del PPAR, usando el programa XL.Fit como especifica el fabricante (IDBS).

Los valores de CE50 del PPAR-alfa para los compuestos de los Ejemplos 1 a 49 en este ensayo están en el intervalo de 5 nM a >33 µM. Los compuestos de la invención de la fórmula I activan el receptor PPARalfa.

Determinación de los valores de CE50 de los agonistas de PPAR en el ensayo de PPARdelta celular

45 **Principio**

La potencia de las sustancias que se unen a PPARalfa humano y lo activan de una manera agonista se analiza usando una línea celular HEK transfectada de manera estable (HEK = riñón embrionario humano) que se denomina en la presente memoria línea celular indicadora de PPARdelta. Análogamente al ensayo descrito para el PPARalfa, la línea celular de indicador de PPARdelta también contiene dos elementos genéticos, un elemento indicador de luciferasa (pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo) y una proteína de fusión de PPARdelta (GR-GAL4-PPARdelta-humano-LBD) que media la expresión del elemento indicador de luciferasa que depende de un ligando de PPARdelta. La proteína de fusión GR-GAL4-PPARdelta humano-LBD expresada de manera constitutiva y estable se une al núcleo

5 celular de la línea celular de indicador de PPARdelta a través de la porción de la proteína GAL4 a los motivos de unión al ADN de GAL4 en posición 5' cadena arriba del elemento indicador de luciferasa que está integrado de forma estable en el genoma de la línea celular. En ausencia de un ligando de PPARdelta sólo hay un poco de expresión del gen indicador de luciferasa, si en este ensayo se usa suero de ternero fetal con reducción de ácidos grasos (cs-FCS). Los ligandos de PPARdelta se unen y activan la proteína de fusión de PPARdelta y de esta manera estimulan la expresión del gen indicador de luciferasa. La luciferasa que se forma puede detectarse por medio de quimioluminiscencia a través de un sustrato apropiado.

Construcción de la línea celular indicadora de PPARdelta

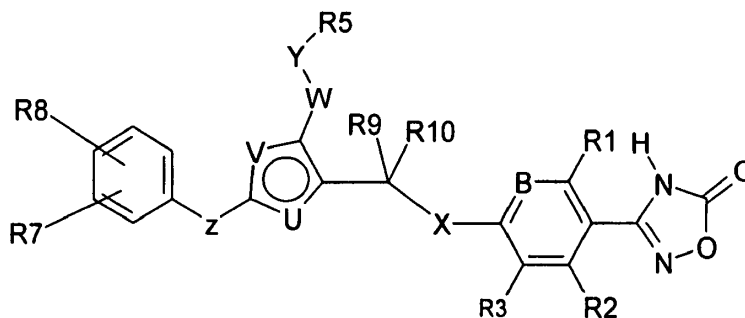
10 La producción de la línea celular indicadora de PPARdelta estable se basa en un clon de células HEK estable que se transfectó de manera estable con un elemento indicador de luciferasa. Este etapa ya se ha descrito anteriormente en la sección "construcción de la línea celular de indicador de PPARalfa". En una segunda etapa, la proteína de fusión de PPARdelta (GR-GAL4-PPARdelta humano-LBD se introdujo de manera estable en este con celular. Para este propósito, el ADNc que codifica los 76 aminoácidos N-terminales del receptor de glucocorticoides (nº de acceso P04150) se unió a la sección de ADNc que codifica los aminoácidos 1-147 del factor de transcripción de levadura GAL4 (nº de acceso P04386). El ADNc del dominio de unión del ligando del receptor PPARdelta (aminoácidos S139-Y411; nº de acceso L07592) se clonó en el extremo 3' de esta construcción GR-GAL4. La construcción de fusión preparada de esta manera (GR-GAL4-PPARdelta humano-LBD) se volvió a clonar en el plásmido pcDNA3 (Invitrogen) para permitir la expresión constitutiva por el promotor de citomegalovirus. Este plásmido se linealizó con una endonucleasa de restricción y se introdujo de forma estable por transfección en el clon celular previamente descrito que contenía el elemento indicador de luciferasa. La línea celular de indicador de PPARdelta que contiene un elemento indicador de luciferasa y expresa constitutivamente la proteína de fusión de PPARdelta (GR-GAL4-PPARdelta-humano-LBD) se aisló por selección con zeocina (0,5 mg/ml) y G418 (0,5 mg/ml).

Proceso de ensayo y evaluación

25 La actividad de los agonistas de PPARdelta se determina en un ensayo de 3 días de manera idéntica al proceso ya descrito para la línea celular indicadora de PPARalfa con la excepción de que se usaron la línea celular indicadora de PPARdelta y un agonista de PPARdelta específico como patrón para controlar la eficacia del ensayo.

Se midieron los valores de CE50 para el PPARdelta en el intervalo de 0,2 nM a >10 µM para los agonistas de PPAR de los Ejemplos 1 a 49 descritos en esta solicitud. Los compuestos de la invención de la fórmula I activan el receptor de PPARdelta.

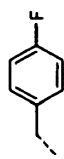
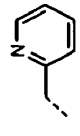
30 Los ejemplos que se dan en la Tabla I sirven para ilustrar la invención, pero sin limitarla.



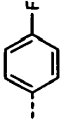







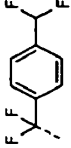
donde R8 y R10 = H y Z es un enlace.

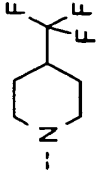
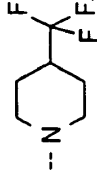
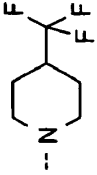
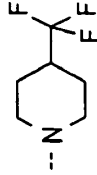
La línea punteada significa el puntó de unión.

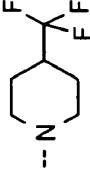
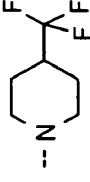
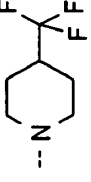
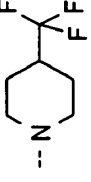
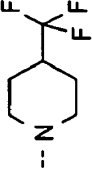
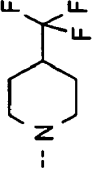
Tabla I

Ejemplo	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R2	R3	R7	B	R9
1	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CH3
2	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CH(CH3)2
3	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH(CH3)2
4	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
Ejemplo	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R2	R3	R7	B	R9
5	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CH2-Ph
6	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-Ph
7	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-(CH2)2Ph
8	O	-CH2-	enlace	H	-	O	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-(CH2)2Ph
9	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	
10	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	
11	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	Br	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
12	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	-CH2OCH2CF3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
13	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	-CH2OCH3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3

Ejemplo	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R2	R3	R7	B	R9
14	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	-CH2OCH2CH3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
15	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	-CH2CH3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
16	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N		H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
Ejemplo	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R2	R3	R7	B	R9
17	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	H			p-CF3	CH	-CH2CH3
18	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	-CF3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
19	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N		H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
20	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CF3
21	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
22	-OCH2-	-CH2-	enlace	H	-	S	N	F	H	H	p-CF3	CH	-CF3
23	-OCH2-	-CH2-	enlace	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	CH	-CF3
24	-OCH2-	-CH2-	enlace	H	-	S	N		H	H	p-CF3	CH	-CF3

Ejemplo	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R2	R3	R7	B	R9
25	-OCH2-	-CH2-	enlace	H	-	S	N	H		p-CF3	CH	-CF3	
26	-OCH2-	-CH2-	enlace	H	-	S	N	H		p-CF3	CH	-CF3	
27	-OCH2-	-CH2-	enlace	H	-	S	N	Cl	H	H	p-CF3	N	-CF3
28	-OCH2-	-CH2-	enlace	H	-	S	N	F	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
29	-OCH2-	-CH2-	enlace	H	-	S	N	H		p-CF3	CH	-CH2CH3	
30	-OCH2-	-CH2-	enlace	H	-	S	N	H	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
31	-OCH2-	-CH2-	enlace	H	-	S	N	H	H	H	p-CF3	CH	-CF2CH2CH3
32	-OCH2-	-CH2-	enlace	H	-	S	N	H	H	H	p-CF3	CH	
33	-OCH2-	-CH2-	enlace	H	-	S	N	H	H	H	p-CF3	CH	
34	-CH2-	-CH2-	enlace	H	-	S	N	F	H	H	p-CF3	CH	-(CH2)3CH3

Ejemplo	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R2	R3	R7	B	R9
35	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	F	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
36	O	-CH2-				S	N	F	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
37	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	-OCHF2	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
38	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	-OCH3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
39	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	-OH	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
40	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	-OCH3	H	F	p-CF3	CH	-CH2CH3
41	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	-OCHF2	H	F	p-CF3	CH	-CH2CH3
42	O	-CH2-				S	N	-OCH3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
43	O	-CH2-				S	N	-OCH3	H	F	p-CF3	CH	-CH2CH3
44	O	-CH2-				S	N	-OCH2CF3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3

Ejemplo	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R2	R3	R7	B	R9
45	O	-CH2-				S	N	-OCHF2	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
46	O	-CH2-				S	N	-OCHF2	H	F	p-CF3	CH	-CH2CH3
47	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	-OCH2CF3	H	F	p-CF3	CH	-CH2CH3
48	O	-CH2-	enlace	H	-	S	N	-OCH2CF3	H	H	p-CF3	CH	-CH2CH3
49	O	-CH2-				S	N	-OCH2CF3	H	F	p-CF3	CH	-CH2CH3

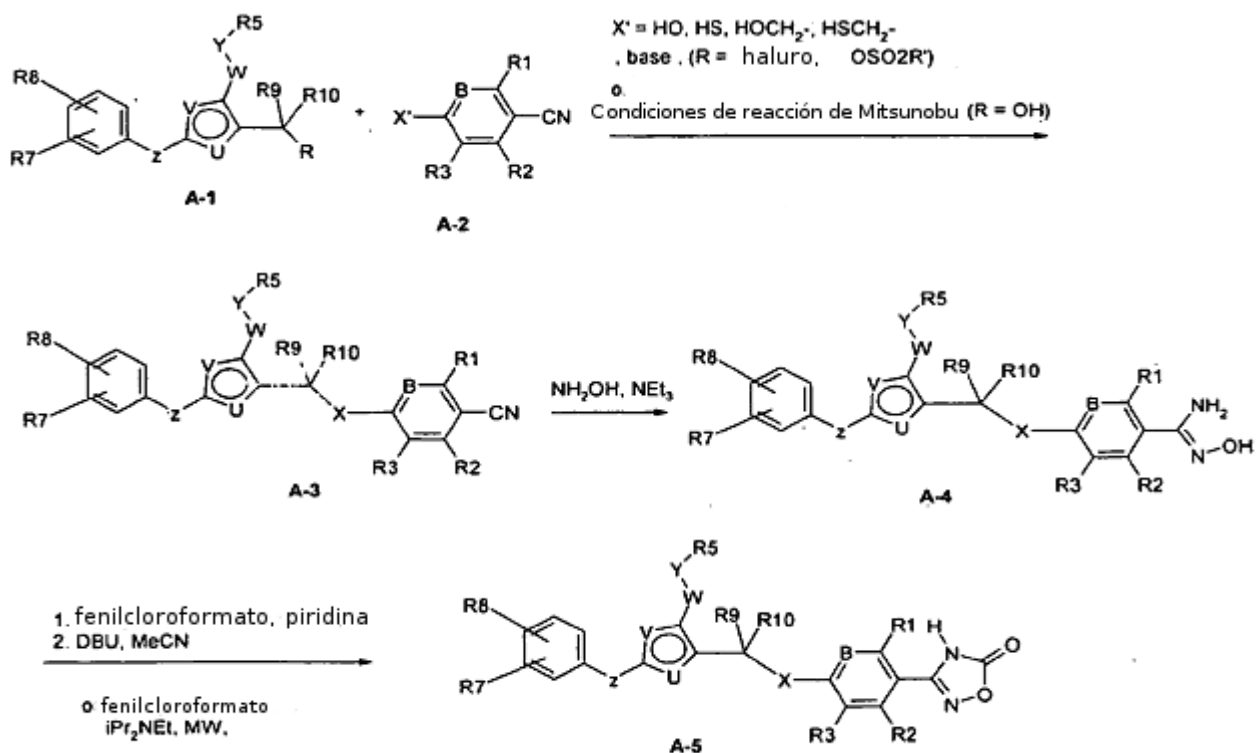
La potencia de algunos de los ejemplos descritos en los ensayos de GAL4 humano se indica en la siguiente tabla:

Ejemplo	PPARdelta EC50 (µM)	PPARalfa CE50 (µM)
4	0,0002	0,012
10	0,006	4,38
16	0,001	0,117
20	0,001	0,307
22	0,017	2,64
25	0,003	0,544
27	0,017	1,21
32	0,127	>33
34	0,001	1,07
35	0,004	0,269
37	0,0005	0,223
(+)-40	0,001	0,677
42	0,008	>33
(+)-45	0,0003	1,23
48	0,001	0,087

Procesos

Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención pueden obtenerse como se indica para los siguientes esquemas de reacción:

5 **Proceso A**



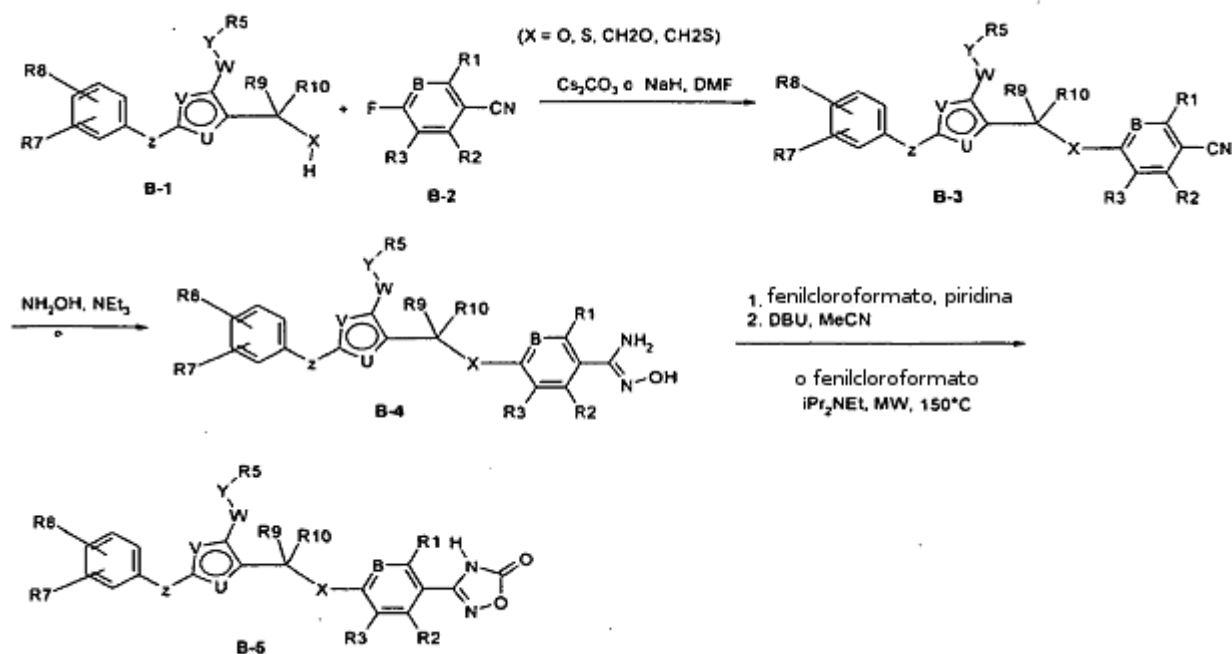
Un compuesto de fórmula general A-2 en el que X' es -OH, -SH, -CH₂OH o -CH₂SH y R1, R2, R3 y B tal como se definió anteriormente, bien se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general A-1 en la que R es haluro (I, Br, Cl) o un sulfonato (OSO₂CH₃, OSO₂C₆H₄CH₃) y R5, R7, R8, R9, R10, U, V, W, Y y Z son tal como se definió

anteriormente en presencia de una base o carbonato de cesio o hidruro de sodio en un disolvente como dimetilformamida o con un alcohol de fórmula general A-1, en la que R = OH, y R5, R7, R8, R9, R10, U, V, W, Y y Z son tal como se definió anteriormente bajo condiciones de reacción Mitsunobu (trifenilfosfina, dietilazodicarboxilato, por ejemplo) en un disolvente apolar como diclorometano para producir un compuesto de fórmula general A-3 en la que X = O, S, -OCH₂- o -SCH₂-. El compuesto de fórmula general A-3 se hace reaccionar con hidrocloreto de hidroxilamina en presencia de una base como trietilamina en un disolvente como tetrahidrofurano y metanol para obtener un compuesto de fórmula general A-4. Esta reacción puede facilitarse calentando la mezcla de reacción mediante radiación con microondas. Este compuesto de la fórmula general A-4 se convierte en el producto de la fórmula general A-5 por reacción con cloroformato de fenilo en presencia de una base tal como piridina o diisopropiletilamina, seguido de calentamiento de la mezcla de reacción por irradiación con microondas para permitir la ciclación, o, como alternativa, el aislamiento del intermedio resultante y su tratamiento con una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en un disolvente tal como acetonitrilo.

Se obtuvieron los Ejemplos 1-10 y 35-36 de acuerdo con el proceso A.

Pueden obtenerse otros compuestos de manera semejante o por procesos conocidos.

15 Proceso B

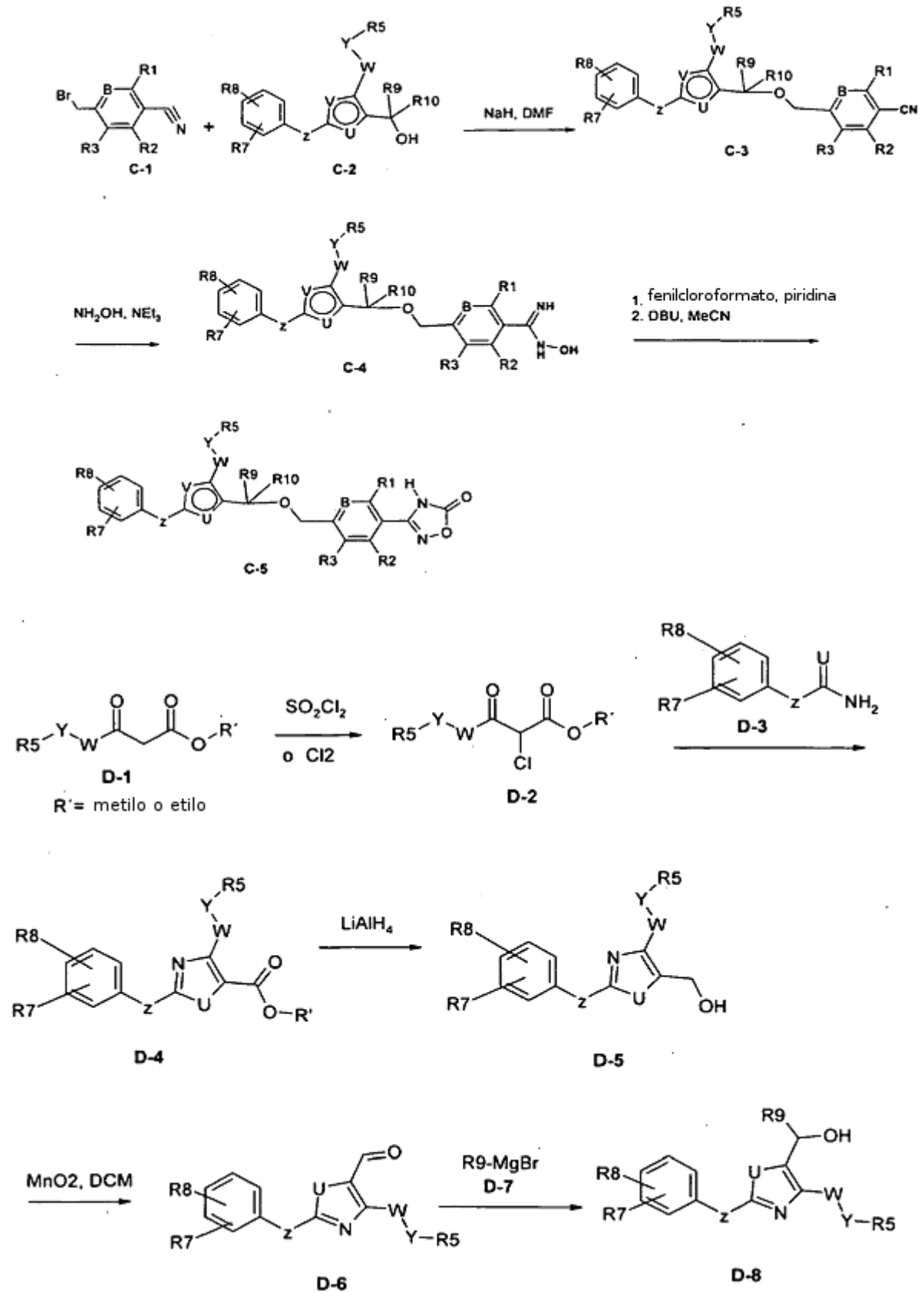


Un compuesto de fórmula general B-1 en la que X es O, S, CH₂O o CH₂S y R5, R7, R8, R9, R10, U, V, W, Y y Z son tal como se definió anteriormente se hace reaccionar con un fluoro-nitrilo de fórmula general B-2, en la que R1, R2, R3 y B son tal como se definió anteriormente en presencia de una base tal como carbonato de cesio, hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio en un disolvente tal como dimetilformamida para producir un compuesto de fórmula general B-3. Tal como se describe en el proceso A, el compuesto B-3 se trata con hidrocloreto de hidroxilamina en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente como tetrahidrofurano y metanol para obtener un compuesto de fórmula general B-4. Esta reacción puede facilitarse calentando la mezcla de reacción mediante radiación con microondas. El compuesto B-4 se convierte al producto de fórmula general B-5 por reacción con fenilcloroformato en presencia de una base como piridina o diisopropiletilamina seguida de calentamiento de la mezcla de reacción bajo irradiación de microondas para permitir la ciclación, o alternativamente por aislamiento del intermedio resultante y tratamiento con una base como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en un disolvente como acetonitrilo.

Se obtuvieron los Ejemplos 11-21 y 37-46 de acuerdo con el proceso B.

Pueden obtenerse otros compuestos de manera semejante o por procesos conocidos.

Proceso C



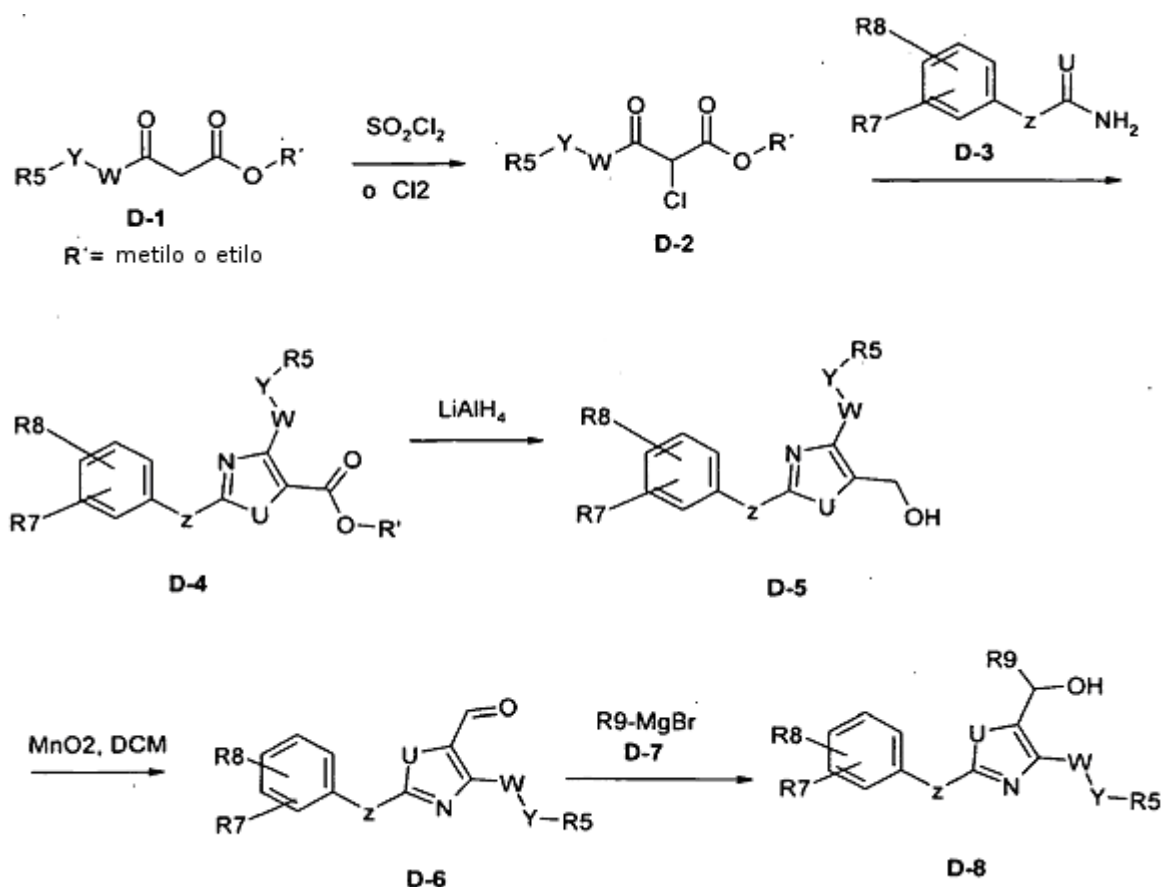
Un
 5 compuesto de la fórmula general C-2 en la que R5, R7, R8, R9, R10, A, U, V, W, Y y Z son como se han definido anteriormente se hace reaccionar con un bromuro bencílico de la fórmula general C-1 en la que B, R1, R2, R3 y R4

son como se han definido anteriormente en presencia de una base tal como hidruro sódico en un disolvente tal como dimetilformamida para dar un compuesto de la fórmula general E-3. Tal como se describe en el proceso A, el compuesto C-3 se trata con hidrocloreuro de hidroxilamina en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente como tetrahidrofurano y metanol para obtener un compuesto de fórmula general C-4. Esta reacción puede facilitarse calentando la mezcla de reacción mediante radiación con microondas. El compuesto C-4 se convierte al producto de fórmula general C-5 por reacción con fenilclorocromato en presencia de una base como piridina o diisopropilamina seguida de calentamiento de la mezcla de reacción bajo irradiación de microondas para permitir la ciclación, o alternativamente por aislamiento del intermedio resultante y tratamiento con una base como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en un disolvente como acetonitrilo.

10 Los Ejemplos 21-33 se obtuvieron de acuerdo con el proceso C.

Proceso D:

Este proceso se usa para sintetizar las unidades estructurales D-8, que corresponden a la fórmula general A-1 del proceso A, fórmula general B-1 del proceso B y fórmula general C-2 del proceso C, donde R = OH, R10 = H, V es N y U, W, Y, Z, R5, R7, R8 y R9 son como se definieron anteriormente.



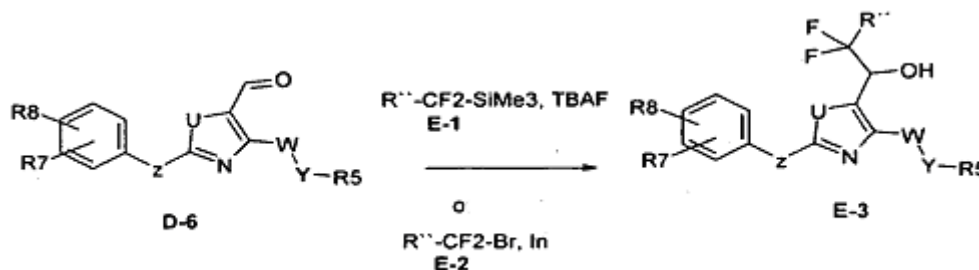
15 Se hace reaccionar éster metílico o etílico del ácido 3-oxo-carboxílico de fórmula general D-1, en la que R5, Y y W son tal como se definió anteriormente, con cloro o cloruro de sulfuro para producir el cloruro correspondiente de fórmula general D-2. Este compuesto de fórmula general D-2 se hace reaccionar con una benzamida o tiobenzamida de fórmula general D-3, en la que U es S u O y R7, R8 y Z son tal como se definió anteriormente para obtener un tiazol u oxazol éster de fórmula general D-4. El éster de la fórmula general D-4 se reduce con un agente reductor, por ejemplo hidruro de litio y aluminio, al alcohol de fórmula general D-5, donde R5, R7, R8, U, W, Y y Z son como se definieron anteriormente.

20 Un compuesto de la fórmula general D-5 se trata con un agente de oxidación tal como dióxido de manganeso en un disolvente apolar tal como diclorometano para obtener un aldehído de la fórmula general D-6 en la que W, Y, U, Z, R5, R7 y R8 son como se han definido anteriormente. El aldehído de la fórmula general D-6 se hace reaccionar con un reactivo de Grignard de la fórmula general D-7, en la que R9 es como se ha definido anteriormente para obtener un alcohol secundario de la fórmula general D-8.

Pueden obtenerse otros compuestos de manera semejante o por procesos conocidos.

Proceso E:

Este proceso se usa para sintetizar las unidades estructurales E-3, que corresponden a la fórmula general A-1 del proceso A, fórmula general B-1 del proceso B y fórmula general C-2 del proceso C, donde R = OH, R9 es CF₂R'', R10 = H, V es N y U, W, Y, Z, R5, R7 y R8 son como se definieron anteriormente.

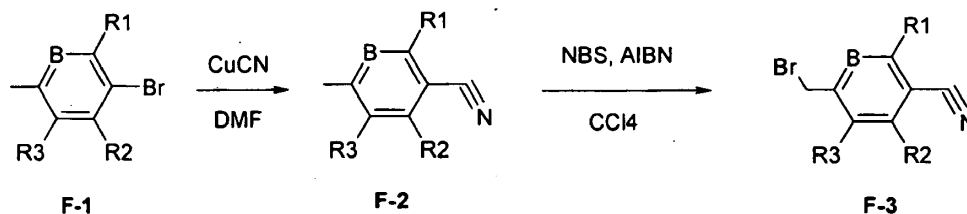


- 5 Un compuesto de fórmula general D-6 (derivado del proceso D) se trata con un reactivo difluorotrimetilsililo de fórmula general E-1 donde R'' es alquilo(C1-C5), alqueno(C2-C5), alquilen(C0-C5)-arilo-(C6-C14), alquilen(C0-C5)-heteroarilo(C5-C15), alquilen(C0-C5) cicloalquilo(C3-C8), alquilen(C0-C5)-cicloalqueno(C3-C8), en donde alquilo y alquilenos son no sustituidos o mono-, di- o trisustituidos con F y arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo son no sustituidos o mono-, di- o trisustituidos con halógeno, alquilo(C1-C4), -CF₃, -CHF₂, o O-alquilo(C1-C4) en un disolvente polar tal como tetrahidrofurano con cantidades catalíticas de una fuente de ión fluoruro tal como KF o fluoruro de tetrabutil amonio o alternativamente con un reactivo bromodifluorometilo de fórmula general E-2 en presencia de indio en un disolvente polar como tetrahidrofurano en un baño de ultrasonidos para obtener un alcohol secundario de fórmula general E-3.

Pueden obtenerse otros compuestos de manera semejante o por procesos conocidos.

15 Proceso F:

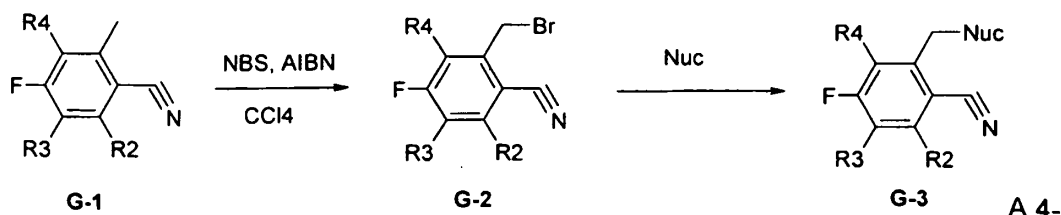
Este proceso se usa para sintetizar las unidades estructurales F-3, que corresponden a la fórmula general C-1 del proceso C.



- 20 Un 1-bromo-4-metil-benceno de la fórmula general F-1, en la que B, R1, R2, R3 y R4 son como se han definido anteriormente se hace reaccionar con cianuro de cobre en un disolvente polar tal como dimetilformamida a temperatura elevada como por ejemplo 150 - 200°C para obtener el 4-metil-benzonitrilo de la fórmula general F-2. El 4-metil-benzonitrilo de la fórmula general F-2 se broma por tratamiento con N-bromosuccinimida en tetraclorometano a la temperatura de reflujo en presencia de un iniciador de radicales tal como AIBN para obtener el 4-bromometil-benzonitrilo de la fórmula general F-3.

25 Proceso G:

Este proceso se usa para sintetizar las unidades estructurales G-3, que corresponden a la fórmula general B-2 del proceso B, donde B = C(R4), R1 = -CH₂-Nuc y R2, R3 y R4 son como se han definido.

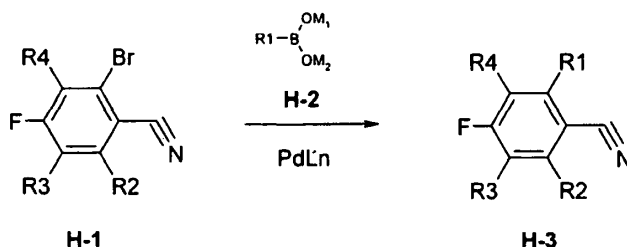


- 30 El fluoro-2-metilbenzonitrilo de la fórmula general G-1 se broma por tratamiento con N-bromosuccinimida en tetraclorometano a la temperatura de reflujo en presencia de un iniciador de radicales tal como AIBN para obtener el 2-bromometil-benzonitrilo de la fórmula general G-2. El compuesto de fórmula general G-2 se hace reaccionar con

un nucleófilo, por ejemplo una amina primaria o secundaria o una sal de sodio de un tiol o un alcohol, en un disolvente polar tal como dimetilformamida para obtener el compuesto de fórmula general G-3.

Proceso H:

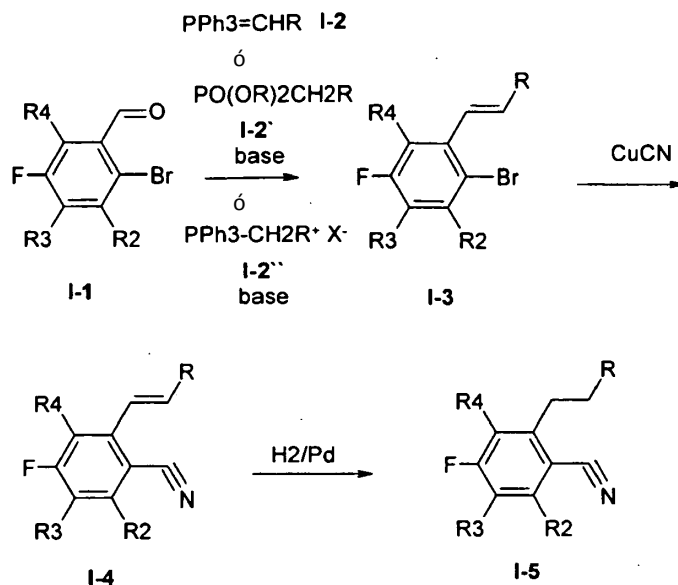
- 5 Este proceso se usa para sintetizar las unidades estructurales H-3, que corresponden a la fórmula general B-2 del proceso B, donde B= C(R4), R1, R2, R3 y R4 son como se han definido.



- 10 Un 4-fluoro-2-bromobenzonitrilo de fórmula general H-1 se convierte en un compuesto de la fórmula general H-3 haciéndolo reaccionar con un ácido borónico o un éster borónico de fórmula general H-2, donde M1 & M2 pueden ser independientemente hidrógeno o alquilo (C1-C8). En el caso de alquilo, M1/M2 pueden formar un sistema de anillo y R1 es como se define anteriormente, usando una cantidad catalítica de un metal de transición como por ejemplo paladio y un ligando como por ejemplo trifenilfosfina en presencia de una base como por ejemplo Cs₂CO₃ es un disolvente como por ejemplo DMF/agua.

Proceso I:

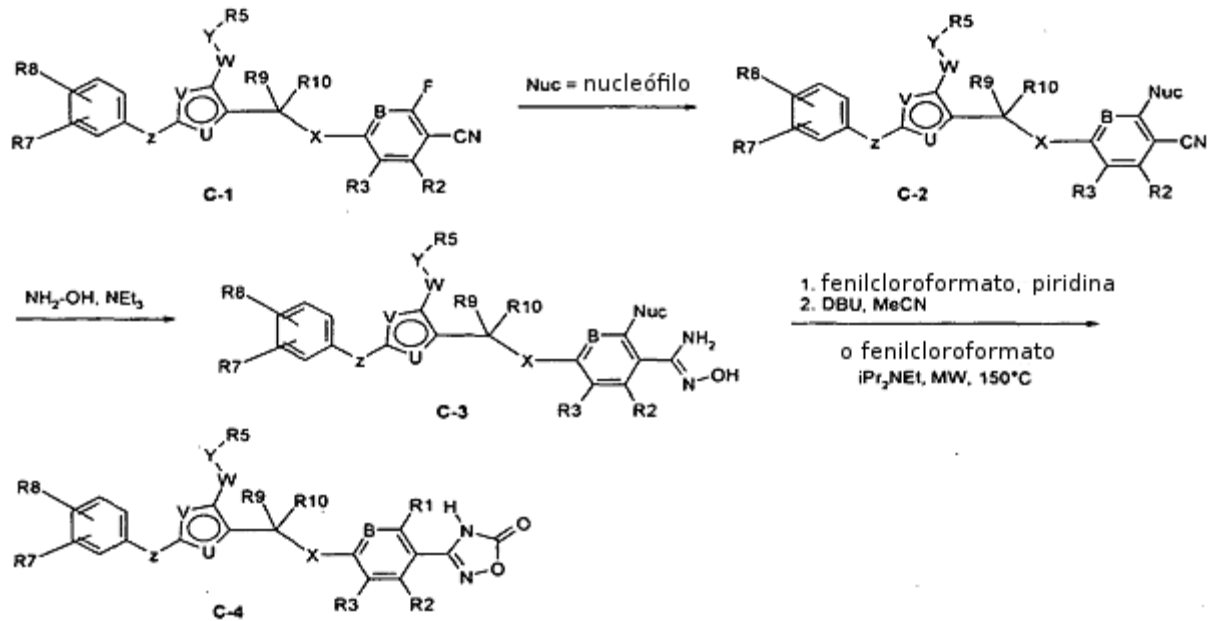
- 15 Este proceso se usa para sintetizar las unidades estructurales I-5, que corresponden a la fórmula general B-2 del proceso B, donde B= C(R4), R1 es -CH₂CH₂R y R2, R3 y R4 son como se han definido.



- 20 Un 2-bromo-5-fluorobenzaldehído de fórmula general I-1 donde R2, R3 y R4 son como se definió anteriormente se hace reaccionar en condiciones de reacción de tipo Wittig bien con un trifenilfosforanilideno de fórmula general I-2 donde R es alquilo (C1-C7), en donde alquilo está de 1 a 5 veces sustituido con F; o con un fosfonato de fórmula general I-2' donde R es alquilo (C1-C7), en donde alquilo está de 1 a 5 veces sustituido con F en presencia de una base como hidruro de sodio o con una sal de fosfonio de fórmula general I-2'' donde R es alquilo (C1-C7), en donde alquilo está de 1 a 5 veces sustituido con F en presencia de una base como n-butil litio en un disolvente polar como tetrahidrofurano para obtener un compuesto de fórmula general I-3 donde R2, R3, R4 y

- 25 R son como se definió anteriormente. El bromuro de fórmula general I-3 donde R2, R3, R4 y R son como se definió anteriormente se hace reaccionar con cianuro de cobre en un disolvente polar como dimetilformamida a temperatura elevada como por ejemplo 150 - 200°C para obtener el 4-fluoro-benzonitrilo de la fórmula general I-4 donde R2, R3, R4 y R son como se definió anteriormente. El nitrilo de fórmula general I-4 puede ser reducido con hidrógeno y un catalizador de paladio en un disolvente polar como metanol para obtener el compuesto de fórmula general I-5 donde R2, R3, R4 y R son como se definió anteriormente.

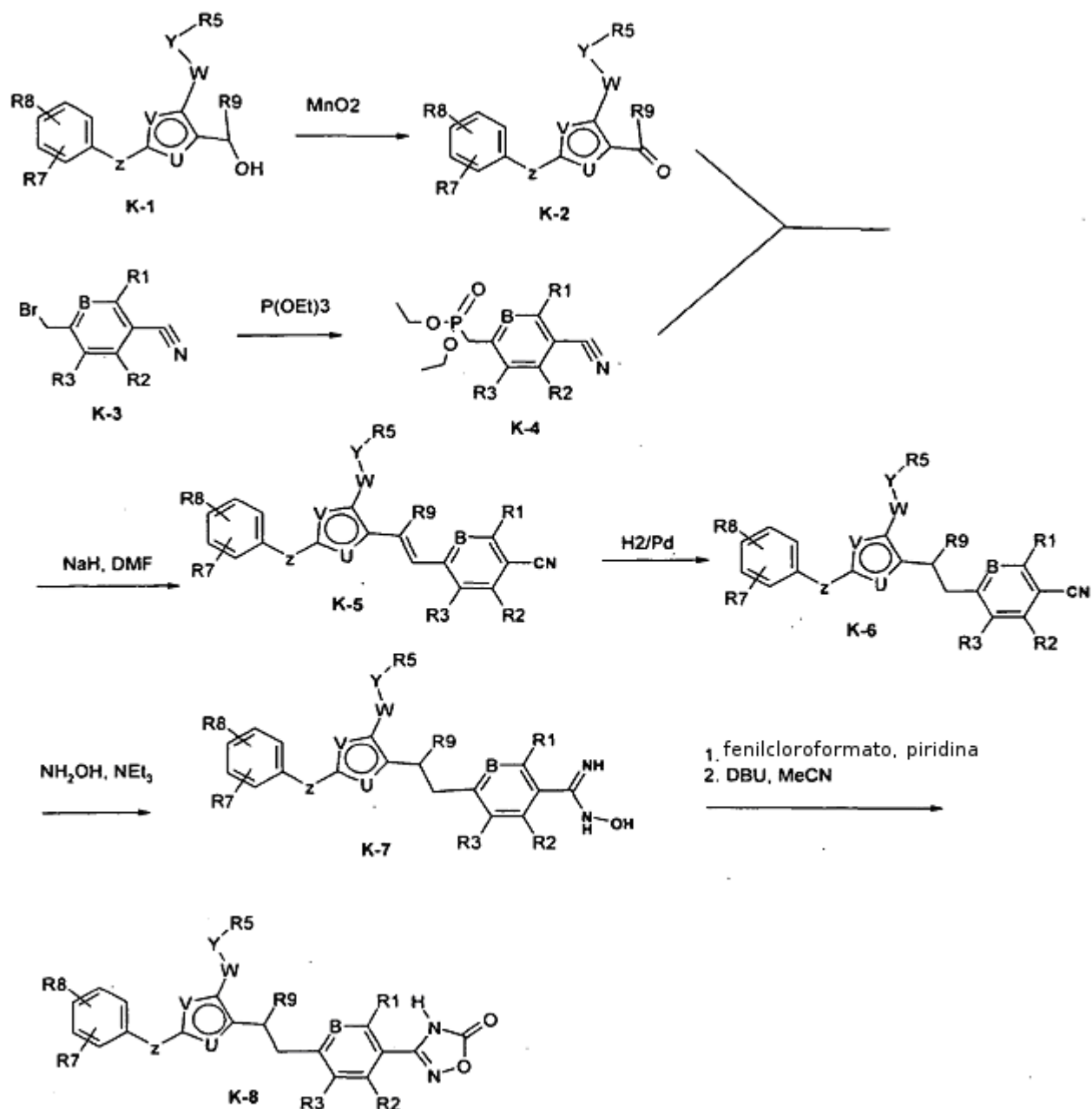
Proceso J



- Se hace reaccionar un compuesto de fórmula general C-1, en la que R1 = F y B, R2, R3, R5, R7, R8, R9, R10, U, V, W, Y y Z son tal como se definió anteriormente, con un nucleófilo, p. ej., metilato de sodio, para obtener un compuesto de fórmula general C-2. Un compuesto de fórmula general C-2 se hace reaccionar con hidroxilamina en presencia de una base como trietilamina en un disolvente como tetrahidrofurano y metanol para obtener un compuesto de fórmula general C-3. Esta reacción puede facilitarse calentando la mezcla de reacción mediante radiación con microondas. Un compuesto de fórmula general C-3 se convierte al producto de fórmula general C-4 por reacción con fenilcloroformato en presencia de una base como piridina o diisopropilamina seguida de calentamiento de la mezcla de reacción con irradiación de microondas para permitir la ciclación, o alternativamente aislando el intermedio resultante y tratándolo con una base como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en un disolvente tal como acetonitrilo.

Los Ejemplos 47-49 se obtuvieron de acuerdo con el proceso J.

Proceso J



Un compuesto de fórmula general K-1 donde R5, R7, R8, R9, U, V, W, Y y Z son como se definió anteriormente se trató con un agente oxidante como dióxido de manganeso en un disolvente apolar como diclorometano para obtener una cetona de fórmula general K-2 donde R5, R7, R8, R9, U, V, W, Y y Z son como se definió anteriormente. Un 4-bromometil-benzonitrilo de fórmula general K-3, donde R1, R2, R3, R4 y B son como se definió anteriormente se hace reaccionar con un fosfito tal como trietilfosfito a temperatura elevada como por ejemplo 120 - 180°C para obtener un fosfonato de fórmula general K-4 donde R1, R2, R3, R4 y B son como se definió anteriormente. El fosfonato de fórmula general K-4 donde R1, R2, R3, R4 y B son como se definió anteriormente y la cetona de fórmula general K-2 donde R5, R7, R8, R9, U, V, W, Y y Z son como se definió anteriormente se hacen reaccionar en condiciones de tipo Wittig en presencia de una base como hidruro de sodio en un disolvente apolar como tetrahidrofurano para obtener el compuesto de fórmula general K-5 donde R1, R2, R3, R4, R5, R7, R8, R9, B, U, V, W, Y y Z son como se definió anteriormente. El enlace doble del compuesto de fórmula general K-5 se hidrogena con hidrógeno y un catalizador de paladio en un disolvente polar como metanol para obtener el compuesto de fórmula general K-6 donde R1, R2, R3, R4, R5, R7, R8, R9, B, U, V, W, Y y Z son como se definió anteriormente. Como se describe en el proceso A, el compuesto K-6 donde R1, R2, R3, R4, R5, R7, R8, R9, B, U, V, W, Y y Z son como se definió anteriormente se trata con hidrocloreuro de hidroxilamina en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente como tetrahidrofurano y metanol para obtener un compuesto de fórmula general K-7

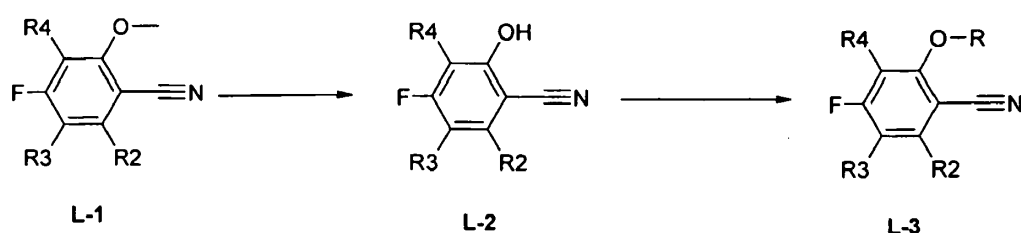
donde R1, R2, R3, R4, R5, R7, R8, R9, B, U, V, W, Y y Z son como se definió anteriormente. Esta reacción puede facilitarse calentando la mezcla de reacción mediante radiación con microondas. El compuesto K-7 se convierte en el producto de fórmula general K-8 donde R1, R2, R3, R4, R5, R7, R8, R9, B, U, V, W, Y y Z son como se definió anteriormente por reacción con fenilclorofornato en presencia de una base como piridina o diisopropiletamina seguido de calentamiento de la mezcla de reacción bajo irradiación de microondas para permitir la ciclación o alternativamente aislar el intermedio resultante y tratarlo con una base como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en un disolvente como acetonitrilo.

5

El ejemplo 34 se obtuvo según el proceso K.

Proceso L:

10 Este proceso se usa para sintetizar las unidades estructurales L-3, que corresponden a la fórmula general B-2 del proceso B, donde B = C(R4), R1 = OR, R es alquilo (C1-C4) o alqueno (C0-C2)-cicloalquilo (C3-C6) donde los grupos alquilo y alqueno están sin sustituir o mono, di- o trisustituidos con F, y donde R2, R3 y R4 son como se han definido anteriormente.



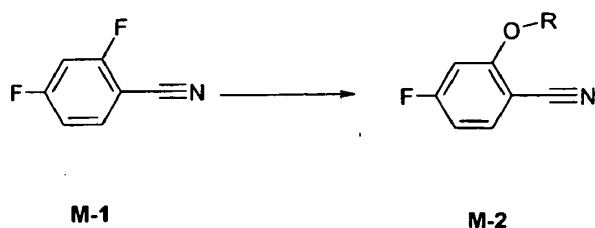
15 El aril metil éter de la fórmula general L-1 en la que R2, R3 y R4 son como se han definido anteriormente, se desmetila por tratamiento con tricloruro de aluminio en dicloroetano a la temperatura de reflujo para dar el fenol de la fórmula general L-2. El fenol de la fórmula general L-2 se hace reaccionar con un electrófilo RX donde X es un grupo saliente tal como haluro o un sulfonato en un disolvente polar tal como dimetilformamida en presencia de una base tal como carbonato potásico para obtener un compuesto de la fórmula general L-3. Cuando se usa clorodifluoroacetato de metilo como electrófilo y la mezcla de reacción se calienta a 60-120°C en un disolvente tal como dimetilformamida o dimetilacetamida, se obtiene el compuesto de la fórmula general L-3 en la que R es CHF2.

20

Pueden obtenerse otros compuestos de manera semejante o por procesos conocidos.

Proceso M:

25 Este proceso se utiliza para sintetizar las unidades estructurales M-2, que corresponde a la fórmula general B-2 del proceso B, en la que B = C(R4), R1 = OR, R es alquilo (C1-C4) o alqueno (C0-C2)-cicloalquilo (C3-C6) donde alquilo y alqueno no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F, y donde R2, R3 y R4 son H.

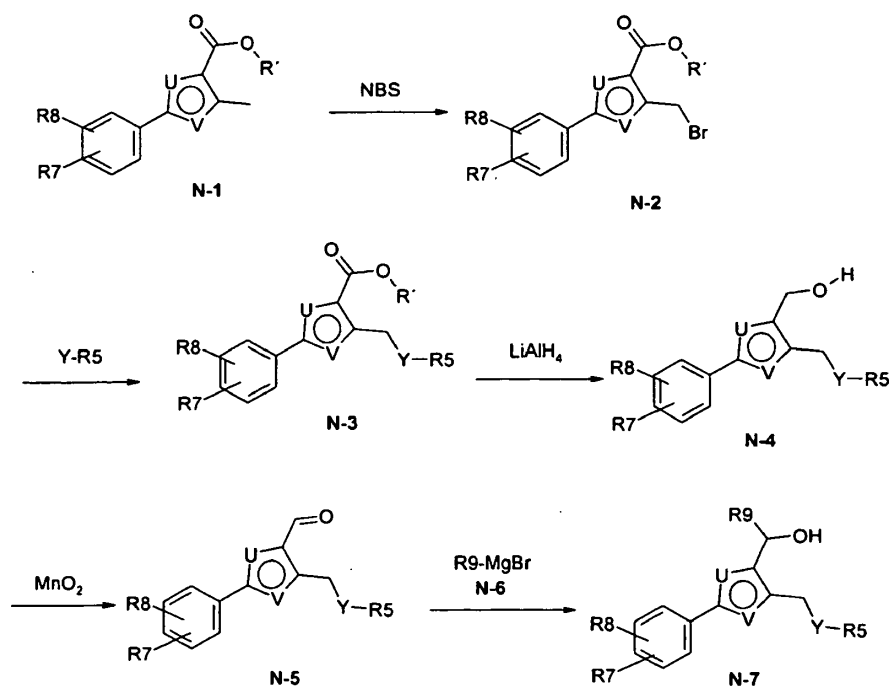


30 Se trata 2,4-difluoro-benzonitrilo de fórmula M-1 con un alcohol ROH en un disolvente tal como tetrahidrofurano en presencia de una base tal como terc-butóxido de potasio a 0-5°C para producir el éter de fórmula general M-2 en la que R es alquilo (C1-C4) o alqueno (C0-C2)-cicloalquilo (C3-C6) en la que alquilo y alqueno no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos con F.

Pueden obtenerse otros compuestos de manera semejante o por procesos conocidos.

Proceso N:

35 Este proceso se usa para sintetizar las unidades estructurales N-4 y N-7, que corresponden a la fórmula general A-1 del proceso A donde R = OH, fórmula general B-1 del proceso B donde X es O, y fórmula general C-2 del proceso C, donde W es CH2, R10 es H, Z es enlace y U, V, Y, R5, R7 y R8 son como se definió anteriormente, y R9 es H para N-4 o como se definió anteriormente para N-7.



El éster de oxazol o tiazol de fórmula general N-1 donde R' es un alquilo inferior, U, V, R7 y R8 son como se definió anteriormente, se broma mediante el tratamiento con N-bromosuccinimida en tetraclorometano o diclorometano a reflujo en presencia de un iniciador radicalico como AIBN o peróxido de benzoilo para proporcionar el producto bromado de fórmula general N-2. El bromuro de alquilo de fórmula general N-2 se hace reaccionar con un nucleófilo Y-R5, donde Y es OH o Y es NH(R6) y R5, R6 son como se definió anteriormente, en un disolvente polar como acetonitrilo en presencia de una base como carbonato de potasio para obtener un compuesto de fórmula general N-3. El éster de fórmula general N-3 se reduce con un agente reductor, tal como hidruro de aluminio y litio, al alcohol de fórmula general N-4. Un compuesto de la fórmula general N-4 se trata con un agente de oxidación tal como dióxido de manganeso en un disolvente apolar tal como diclorometano para obtener un aldehído de la fórmula general N-5 en la que Y, U, V, R5, R7 y R8 son como se han definido anteriormente. El aldehído de la fórmula general N-5 se hace reaccionar con un reactivo de Grignard de la fórmula general N-6, en la que R9 es como se ha definido anteriormente para obtener un alcohol secundario de la fórmula general N-7.

Pueden obtenerse otros compuestos de manera semejante o por procesos conocidos.

15 Lista de abreviaturas:

Ac	acetilo
AiBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
Bn	bencilo
iBu	isobutilo
20 tBu	terc-Butilo
BuLi	n-butillitio
Bz	benzoilo
Cl	Ionización química (MS)
Cy	ciclohexilo
25 DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DEAD	dietilazodicarboxilato
DCI	ionización química directa (MS)
DCM	diclorometano

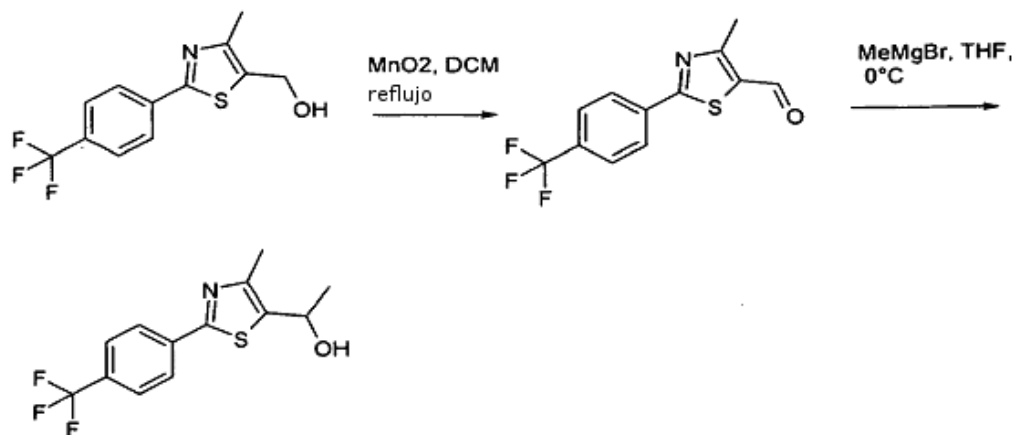
	DMAP	N,N-dimetilaminopiridina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	EE	acetato de etilo
5	eq	equivalentes
	EI	Ionización por impacto de electrones (MS)
	ESI	Ionización por electropulverización (MS)
	FG	Grupo funcional
	F-TEDA	bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano
10	Hal	halógeno
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución;
	LC-MS	cromatografía líquida acoplada con espectrometría de masas
	LG	Grupo saliente
	Me	metilo
15	MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
	MS	espectroscopía de masas
	MsCl	Metanosulfonilcloruro
	MW	microondas
	NBS	N-bromosuccinimida
20	RMN	Resonancia magnética nuclear
	p	para
	Pd/C	Paladio sobre carbono
	PG	grupo protector
	iPr	isopropilo
25	nPr	n-propilo
	pTsOH	ácido p-toluenosulfónico
	R _f	factor de retención (TLC)
	SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
	TBAF	Fluoruro de tetrabutil amonio
30	terc	Terciario
	TLC	cromatografía en capa fina
	TMS	trimetilsililo

Pueden prepararse compuestos de la fórmula I de forma correspondiente o por procesos conocidos.

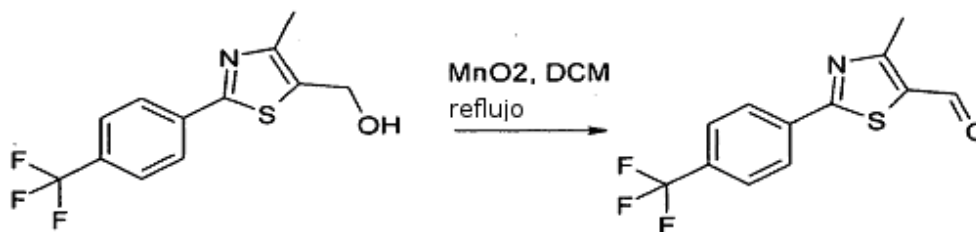
A continuación se describen los procesos experimentales para preparar los ejemplos mencionados anteriormente:

Síntesis de las unidades estructurales según el proceso D:

1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol



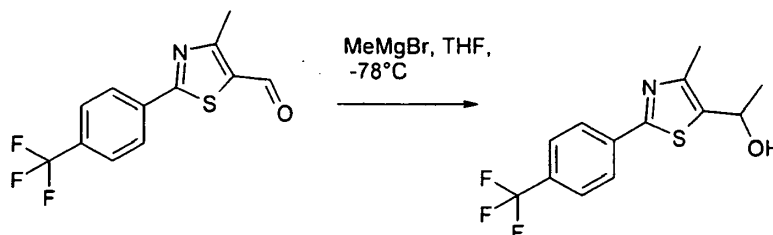
4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído



5 Se disolvieron 18,5 g de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol¹ en 200 ml de di clorometano. Se añadieron 65,3 g de óxido de manganeso(IV) (activado con negro de carbono) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante cuatro horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de un lecho de celita. El filtrado se evaporó a vacío para obtener 17,1 g de 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído como un sólido amarillo claro.

10 $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{NOS}$ (271,26), MS(ESI): 272,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol

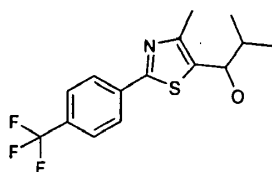


15 Se disolvieron 2,5 g de 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído en 100 ml de tetrahidrofurano. A 0°C , se añadieron gota a gota 3,38 ml de una disolución un molar de bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después la mezcla de reacción se vertió en 100 ml de una disolución de NH_4Cl saturada en hielo y se extrajo cinco veces con porciones de 80 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 100 ml de salmuera y después se secaron sobre MgSO_4 . El disolvente se evaporó para obtener 2,7 g brutos de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol como un sólido amarillo claro que se usa sin purificación adicional.

20 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NOS}$ (287,36), MS(ESI): 288,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

¹EP1586573

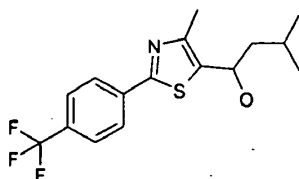
2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol



Según el método descrito para 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol, se obtuvo 2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol a partir de 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído y bromuro de isopropil magnesio.

5 C₁₅H₁₆F₃NOS (315,36), MS (ESI): 316,1 (M+H⁺).

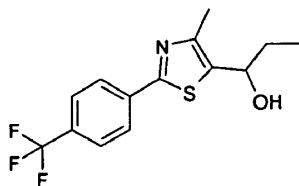
3-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butan-1-ol



10 Según el método descrito para 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol, se obtuvo 3-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butan-1-ol a partir de 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído y bromuro de isobutil magnesio.

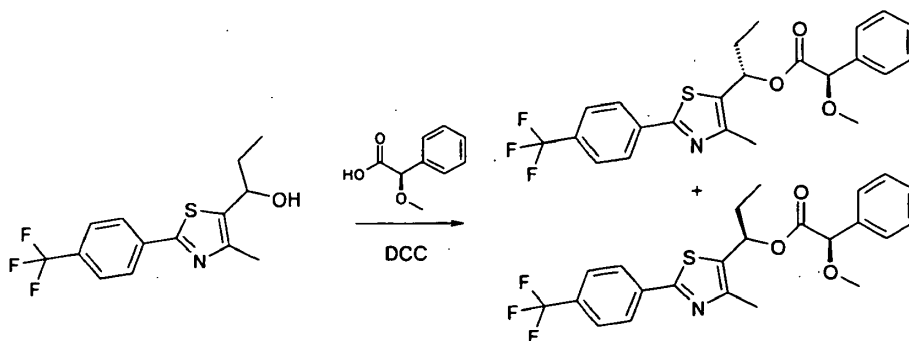
C₁₆H₁₈F₃NOS (329,39), EM (ESI): 330,0 (M+H⁺).

1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol



15 Según el método descrito para 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol, se obtuvo 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol a partir de 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído y bromuro de etil magnesio.

C₁₄H₁₄F₃NOS (301,33), MS(ESI): 302,0 (M+H⁺).

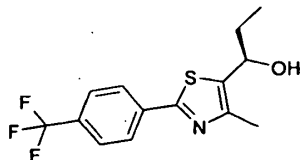


20 A una disolución de 10,48 g de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol racémico en 210 mL de tetrahidrofurano se añadieron 5,9 g de ácido (R)-(-)-α-metoxifenilacético, 40 mL de una disolución molar de N,N-diciclohexilcarbodiimida en di-clorometano y unos pocos mg de N,N-dimetilaminopiridina. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y los diastereómeros se separaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente de heptano 100 a heptano 90/acetato de etilo 10) para dar:

25 4,09 g de éster (S)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propílico del ácido (+)-(R)-metoxi-fenil-acético (menor fracción polar) según el análisis ¹H NMR ²C₂₃H₂₂F₃NO₃S (449,50), MS(ESI): 450,1 (M+H⁺).

y 5,42g de éster (R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propílico del ácido (-)-(R)-metoxi-fenil-acético (más fracción polar) según el análisis $^1\text{H NMR}^2$ $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$ (449,50), MS(ESI): 450,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

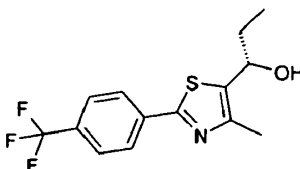
(+)-(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol



- 5 A una disolución de 3,74 g de éster (R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propílico del ácido (-)-(R)-metoxi-fenil-acético en 19 mL de tetrahidrofurano y 19 mL de etanol a 0°C se añadieron gota a gota 24,5 mL de una disolución molar de hidróxido de sodio en 20,4 mL de agua. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos, después se añadieron 24,5 mL de una disolución 5N de ácido clorhídrico en 20,4 mL de agua. Después de separar los disolventes orgánicos a vacío, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se filtró a través de filtro de papel tratado con sílica y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano 90/ acetato de etilo 10) para dar 2,09 g de (+)-(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol.

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NOS}$ (301,33), MS(EI): 301 (M^+).

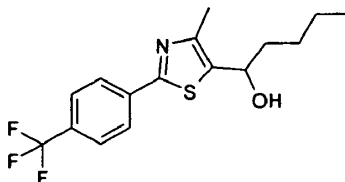
(-)-(S)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol



- 15 Según el método descrito para (+)-(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol, se obtuvo (-)-(S)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol mediante saponificación de éster (S)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propílico del ácido (+)-(R)-metoxi-fenil-acético.

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NOS}$ (301,33), MS(ESI): 302,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

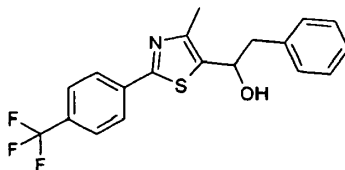
1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-pentan-1-ol



- 20 Según el método descrito para 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol, se obtuvo 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-pentan-1-ol a partir de 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído y bromuro de butilmagnesio.

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NOS}$ (329,39), EM (ESI): 330,1 ($\text{M}+\text{H}^+$), R_f (n-heptano: acetato de etilo = 1:1) = 0,46.

1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etanol

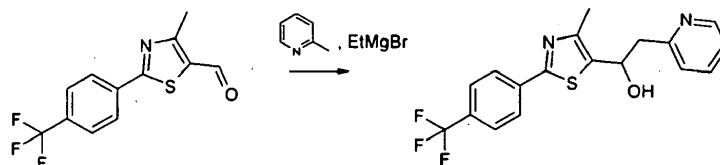


- 25 ² Trost, B.M. ; Belletire, J.L. ; Godleski, S. ; McDougal, P.G. ; Balkovec, J.M.J. Org. Chem. 1986, 51, 2370

Según el método descrito para 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol, se obtuvo 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etanol a partir de 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído y bromuro de bencilmagnesio.

C19H16F3NOS (363,40), MS (ESI): 364,0 (M+H+).

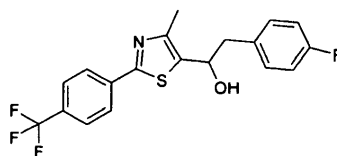
5 **1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-piridin-2-il-etanol**



Se añadieron 1,47 ml de una disolución 3M de bromuro de etilmagnesio a una disolución de 0,44 ml de 2-picolina en 40 ml de dibutiléter. La mezcla de reacción se agitó durante cuarenta minutos a 140°C. Después, se burbujó una atmósfera de argón a través de la mezcla de reacción durante diez minutos. La mezcla se enfrió a 70°C. Se añadieron 1,0 g de 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído, disueltos en 50 ml de tetrahidrofurano y se agitó a temperatura ambiente durante cuarenta minutos. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo tres veces con porciones de 80 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó a vacío para obtener 1,49 g brutos de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-piridin-2-il-etanol en forma de un aceite. Este material se usó sin purificar.

15 C18H15F3N2OS (364,39), MS(ESI): 365,1 (M+H+), Rf (n-heptano:acetato de etilo = 1,1) = 0,08.

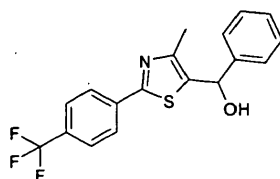
2-(4-Fluoro-fenil)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol



20 Según el método descrito para 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol, se obtuvo 2-(4-Fluoro-fenil)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol a partir de 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído y bromuro de 4-fluorbencilmagnesio.

C13H13F3N2OS (302,32), MS (ESI): 303,1 (M+H+).

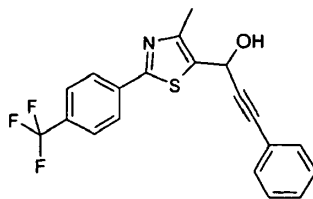
[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-fenil-metanol



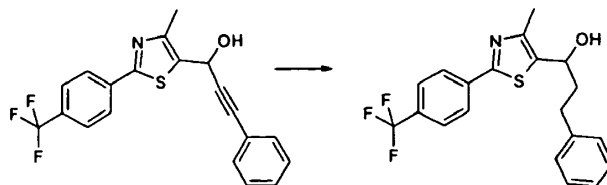
25 Según el método descrito para 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol, se obtuvo [4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-fenil-metanol a partir de 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído y cloruro de fenilmagnesio.

C19H15F4NOS (381,40), MS(ESI): 382,0 (M+H+).

1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-3-fenil-prop-2-in-1-ol

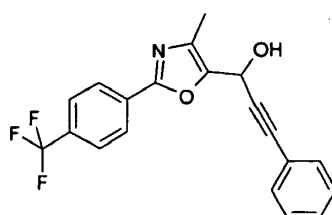


30 Según el método descrito para 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol, se obtuvo 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-3-fenil-prop-2-in-1-ol a partir de 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído y bromuro de feniletilmagnesio. C20H14F3NOS (373,40), MS(ESI): 374,0 (M+H+).

1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-3-fenil-propan-1-ol

5 Se obtuvo 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-3-fenil-propan-1-ol mediante hidrogenación de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-3-fenil-prop-2-in-1-ol en metanol con paladio sobre carbono (10%) en una atmósfera de hidrógeno durante una noche.

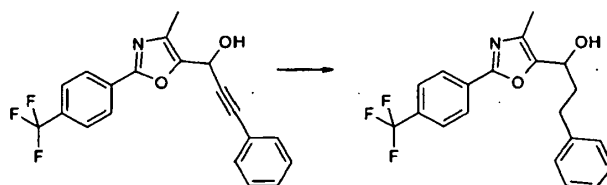
C₂₀H₁₈F₃NOS (377,43), MS(ESI): 376,1 (M+H+).

1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-3-fenil-prop-2-in-1-ol

10 Según el método descrito para 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol, se obtuvo 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-3-fenil-prop-2-in-1-ol a partir de 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-carbaldehído (obtenido de [4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-metanol³ y dióxido de manganeso (IV) de acuerdo con la síntesis descrita para 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído) y bromuro de feniletilmagnesio.

³ Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2003), 13(9), 1517-1521.

C₂₀H₁₄F₃NO₂ (357,34), MS(ESI): 358,1 (M+H+).

15 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-3-fenil-propan-1-ol

Se obtuvo 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-3-fenil-propan-1-ol mediante hidrogenación de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-3-fenil-prop-2-in-1-ol en metanol con paladio sobre carbono (10%) en una atmósfera de hidrógeno toda la noche.

20 C₂₀H₁₈F₃NO₂ (361,37), MS(ESI): 362,0 (M+H+).

Síntesis de las unidades estructurales según el proceso E:

2.2.2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol

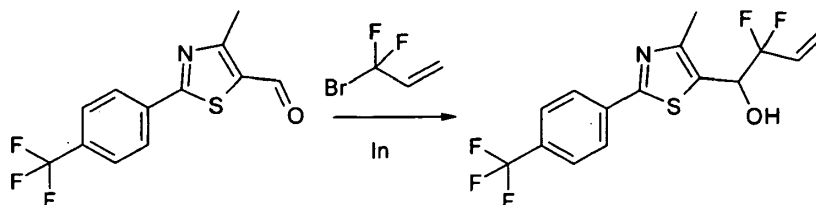
25 A una disolución enfriada con hielo de 1,0 g de 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído y 0,55 ml (trifluorometil)trimetilsilano en 10 ml de tetrahidrofurano se añadieron 100 mg de fluoruro de tetrabutilamonio. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadieron 20 ml de HCl 2 N y

³Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2003), 13(9), 1517-1521

la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante treinta minutos. La mezcla se extrajo tres veces con porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó al vacío para obtener 2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol en forma de un sólido.

C₁₃H₉F₆NOS (341,28), MS(ESI): 342,0 (M+H⁺), R_f (n-heptano: acetato de etilo = 1:1) = 0,54.

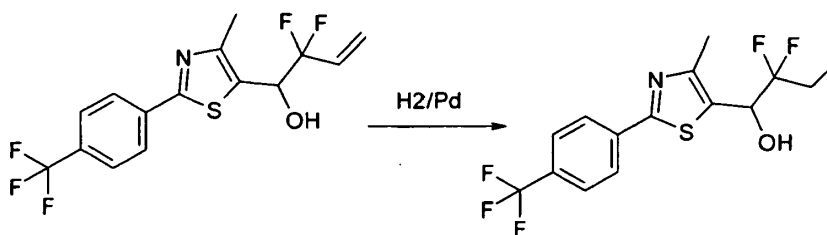
5 **2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-but-3-en-1-ol**



10 A una dilución de 1,0 g de 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído y 868 mg de 3-bromo-3,3-difluoropropeno en 10 ml de dimetilformamida se añaden 425 mg de Iodio y la suspensión resultante se agita en un baño de ultrasonidos durante dos horas. Después, se añaden 20 ml de ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante treinta minutos. La mezcla se extrajo tres veces con porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 740 g de 2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-but-3-en-1-ol en forma de un liofilizado incoloro.

C₁₅H₁₂F₅NOS (349,32), MS(ESI): 350,1 (M+H⁺), R_f (n-heptano: acetato de etilo = 1:1) = 0,52.

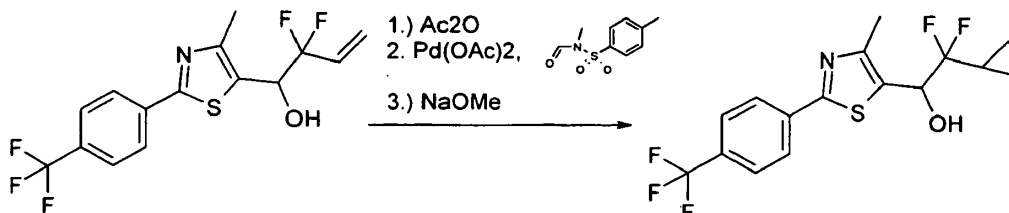
15 **2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butan-1-ol**



20 Se disolvieron 740 mg de 2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-but-3-en-1-ol en 50 ml de acetato de etilo. Se añadieron 50 mg de paladio (al 5% sobre carbono) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Después de tres horas, el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a vacío para obtener 720 mg de 2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butan-1-ol en forma de un sólido blanco.

C₁₅H₁₄F₅NOS (351,34), MS(ESI): 352,1 (M+H⁺).

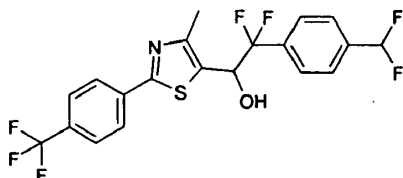
2-Ciclopropil-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol



25 A una dilución enfriada en hielo de 365 mg de 2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-but-3-en-1-ol en 10 ml de piridina se añadieron 5 ml de ácido acético anhidro. Se quitó el baño de hielo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió hielo y la mezcla de reacción se diluyó por adición de 100 ml de diclorometano. La capa orgánica se separó y se lavó con 50 ml de agua, HCl 1M, una dilución saturada de NaHCO₃ y salmuera. Después la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se separó a vacío. El residuo resultante se disolvió en 30 ml de éter dietílico (matraz 1). Se añadieron 246 mg de acetato de paladio(II) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. En un segundo matraz se suspendieron 4,0 g de N-metil-N-nitroso-p-toluenosulfonamida en 30 ml de etanol. Se hizo burbujear permanentemente una corriente de argón a través del matraz 2 y después a través del matraz 1. Se añadió gota a gota NaOH 2N al matraz 2 hasta la disolución de N-metil-N-nitroso-p-toluenosulfonamida, después se detuvo la corriente de argón. La mezcla de reacción (matraz 1) se agitó a 0°C durante una hora adicional. Después se añadieron 10 ml de ácido acético y la mezcla de reacción se diluyó mediante adición de 80 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre

5 MgSO₄. El disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se disolvió en 20 ml de metanol, se añadió 1 ml de disolución de metilato de sodio (30%) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después, la mezcla de reacción se neutralizó por adición de ácido acético, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 120 mg de 2-Ciclopropil-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol como liofilizado. C₁₆H₁₄F₅NOS (363,35), MS(ESI): 364,1 (M+H⁺).

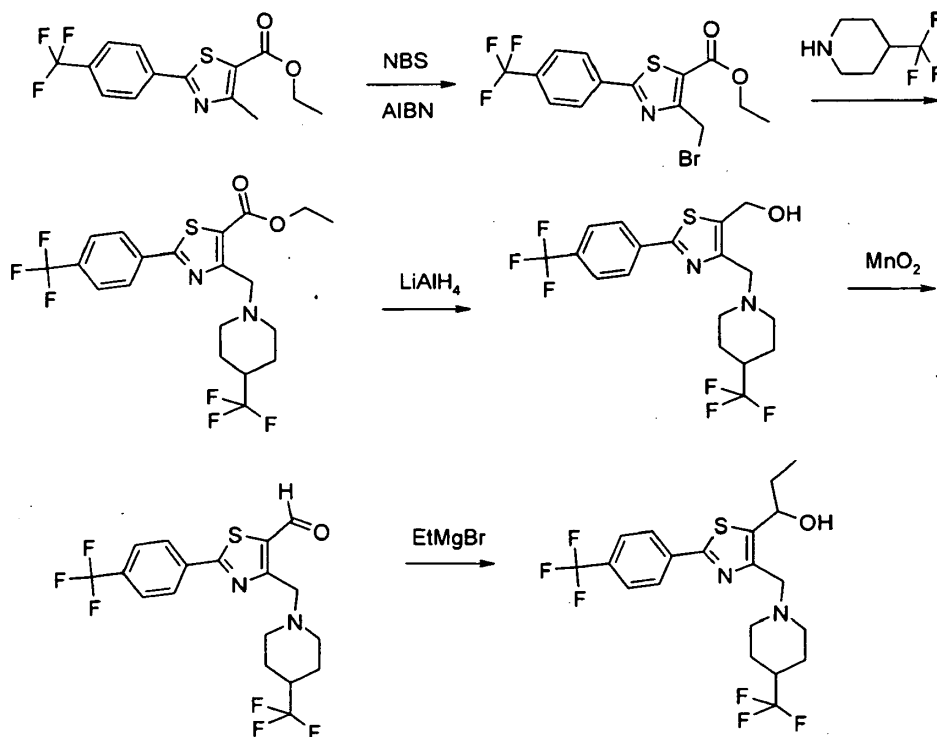
2-(4-Difluorometil-fenil)-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol



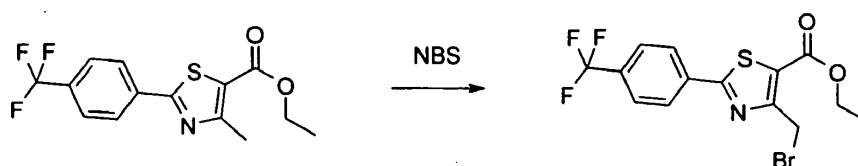
10 A una disolución de 1,0 g de 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído y 1,42 g de 4-(bromodifluorometil)-1-(difluorometil)benceno en 10 ml de dimetilformamida se añadieron 508 mg de indio y la suspensión resultante se agitó en un baño de ultrasonidos durante doce horas. Después se añadieron 1,42 g de 4-(bromodifluorometil)-1-(difluorometil)benceno y 508 mg de indio adicionales y la suspensión resultante se agitó en un baño de ultrasonidos durante otras doce horas más. Después, se añaden 20 ml de ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante treinta minutos. La mezcla se extrajo tres veces con porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se evapora al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 620 g de 2-(4-difluorometil-fenil)-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol en forma de un liofilizado incoloro. C₁₆H₁₄F₅NOS (449,39), MS(ESI): 450,1 (M+H⁺).

Síntesis de las unidades estructurales según el proceso N:

1-[2-(4-Trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol



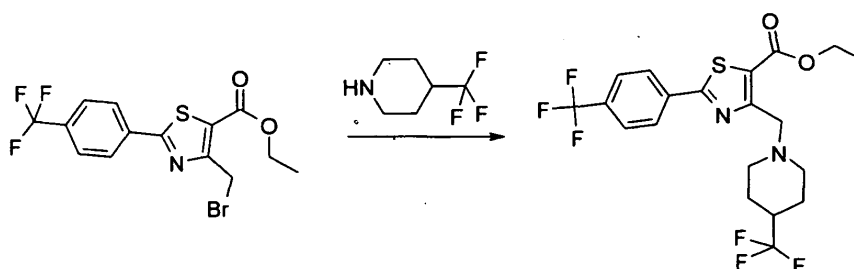
Éster etílico del ácido 4-Bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico⁴



A una disolución de 200 g de éster etílico del ácido 4-bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico comercialmente disponible en 1,6 L diclorometano se añadieron 20,5 g de peróxido de benzoilo y 124 g de NBS. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo en la oscuridad durante 22 h. Después de enfriar a 0°C, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a la mitad de su volumen a presión reducida, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un sólido blanco. El sólido se recrystalizó en 900 mL de éter diisopropílico 80/ diclorometano 20 para dar un primer cultivo de 101 g de éster etílico de ácido 4-bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico. El filtrado se concentró a presión reducida después se recrystalizó en 300 mL de éter diisopropílico 90/ diclorometano 10 para dar un segundo cultivo de 72 g. Se obtuvieron un total de 173 g de éster etílico del ácido 4-bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico como un sólido blanco.

10 C₁₄H₁₁BrF₃NO₂S (394,21), MS(EI): 394 (M⁺).

éster etílico del ácido 2-(4-Trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-carboxílico

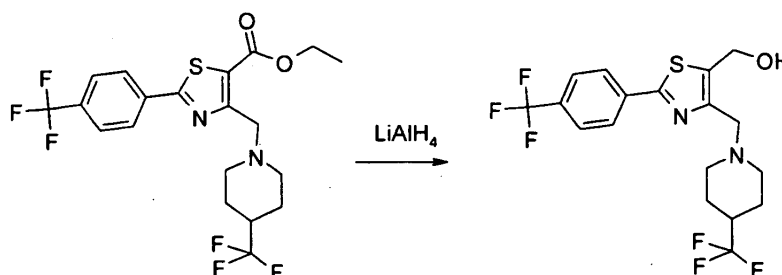


A una disolución de 107,7 g de hidrocloreto de 4-trifluorometil piperidina en 450 mL de agua se añadieron 2,7 L de acetonitrilo, 224 g de éster etílico del ácido 4-bromometil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico y 157 g de carbonato de potasio. La mezcla resultante se calentó a 40°C durante 2h, dejando enfriar a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en 2L de diclorometano y después se lavó dos veces con 500 mL de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/etanol de 100/0 a 90/10) seguido de lavado del sólido recogido con éter diisopropílico para dar 212 g de éster etílico del ácido 2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-carboxílico como un sólido blanco.

15
20

C₂₀H₂₀F₆N₂O₂S (466,45), MS(EI): 466 (M⁺).

[2-(4-Trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-metanol

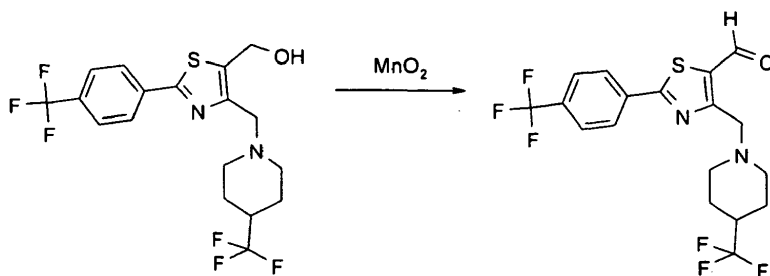


A una disolución de 220 g de éster etílico del ácido 2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-carboxílico en 2,2 L de tetrahidrofurano a 0°C se añade gota a gota 250 mL de una disolución 2M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano. La mezcla resultante se agitó durante 1 h dejando que se enfriase hasta temperatura ambiente y después se vertió despacio en 1 L de agua fría y se extrajo dos veces con 1,5 L de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se lavó con 500 mL de éster diisopropílico caliente y después se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de diclorometano/etanol de 100/0 a 90/10) para dar 163 g de [2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-metanol como un sólido blanco.

25
30

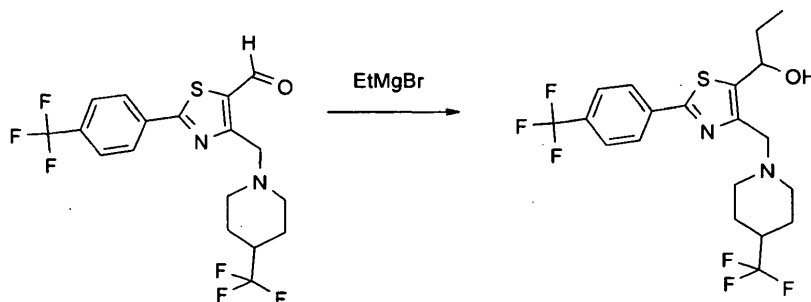
C₁₈H₁₈F₆N₂O₂S (424,41), MS(ESI): 425 (M+H⁺).

⁴ WO02067912

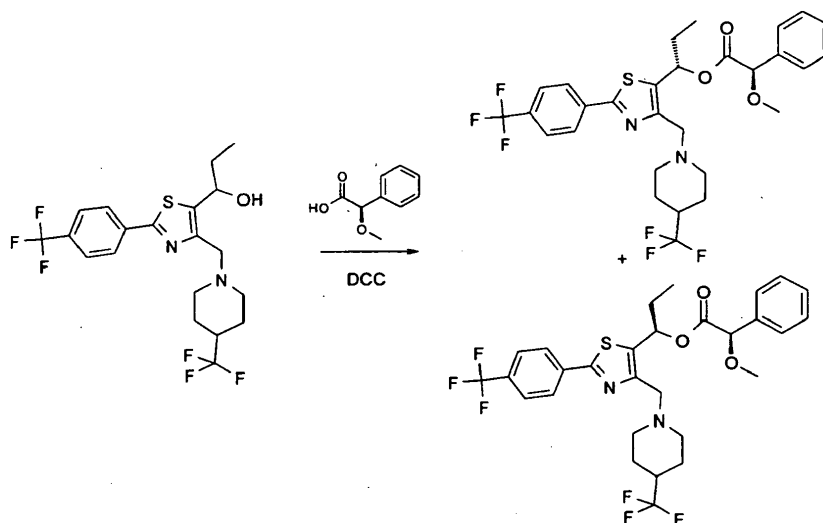
2-(4-Trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-carbaldehído

5 A una disolución de 1 g de [[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-metanol en 7 ml de diclorometano se añadieron 2,35 g de óxido de manganeso(IV) (activado con carbón). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante cuatro horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de un lecho de celita. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (heptano 80/acetato de etilo 20) para dar 0,53 g de 2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-carbaldehído.

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_2\text{OS}$ (422,39), MS(ESI): 423,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

1-[2-(4-Trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol

10 A una disolución de 530 mg de 2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-carbaldehído en 43 ml de tetrahidrofurano a 0°C se añadieron lentamente 2,2 ml de una disolución molar de bromuro de etilmagnesio en terc-butil metil éter. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora, después se vertió en una disolución acuosa de KH_2PO_4 y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 545 mg de 1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol que se usó sin más purificación. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_2\text{OS}$ (452,47), MS(ESI): 453 ($\text{M}+\text{H}^+$).



20 A una disolución de 3,78 g de 1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol racémico en 66 mL de tetrahidrofurano se añadieron 1,5 g de ácido (R)-(-)- α -metoxifenilacético, 9 mL de una disolución molar de N,N-diciclohexilcarbodiimida en diclorometano y un poco de N,N-dimetilaminopiridina. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se filtró. El filtrado se concentró a presión

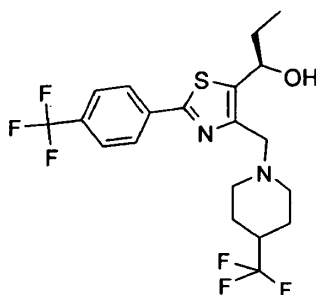
reducida y los diastereómeros se separaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano 100 a diclorometano 90/ acetato de etilo 10) para dar:

1,06g (S)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propil éster del ácido (-)-(R)-metoxi-fenil-acético (menor fracción polar) según el análisis ^1H NMR

- 5 C₂₉H₃₀F₆N₂O₃S (600,62), M S(ESI): 601, 2 (M+H⁺), y 0, 67g (R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propil éster de ácido (+)-(R)-metoxi-fenil-acético (más fracción molar) según el análisis NMR

C₂₉H₃₀F₆N₂O₃S (600,62), MS(ESI): 601,2 (M+H⁺).

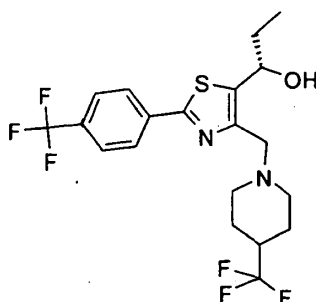
(R)-1-[2-(4-Trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol



- 10 A una disolución de 0, 67 g de (R)-1-[2-(4-trifluorometilfenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propil éster del ácido (R)-metoxi-fenil-acético en 2,5 mL de tetrahidrofurano y 2,5 mL de etanol a 0°C se añadieron gota a gota 3,5 mL de una disolución molar de hidróxido de sodio en 2,7 mL de agua. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos, después se añadieron 0,6 mL de una disolución 5N de ácido clorhídrico en 2,7 mL de agua.
- 15 Después de separar los disolventes orgánicos a vacío, la mezcla se extrajo con diclorometano, se filtró a través de un filtro de papel tratado con sílica y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano 90/ acetato de etilo 10) para dar 270 mg de (R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol.

C₂₀H₂₂F₆N₂O₂S (452,46), MS(ESI): 453,2 (M+H⁺).

- 20 **(S)-1-[2-(4-Trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol**

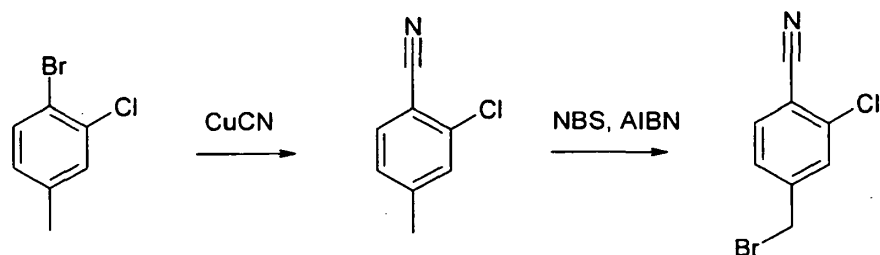


- 25 Según el método descrito para (R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol, se obtuvo (S)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol mediante saponificación del éster (S)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propílico del ácido (R)-metoxi-fenil-acético.

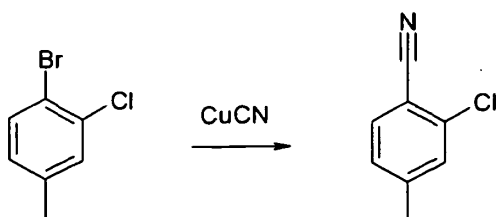
C₂₀H₂₂F₆N₂O₂S (452,46), MS(ESI): 453,1 (M+H⁺).

Síntesis de las unidades estructurales de acuerdo con el proceso F:

4-Bromometil-2-cloro-benzonitrilo



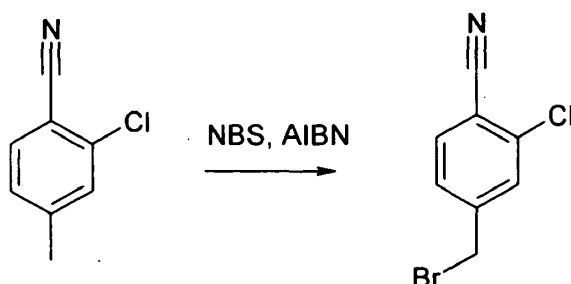
2-Cloro-4-metil-benzonitrilo



- 5 Se disolvieron 25,0 g de 4-bromo-3-clorotolueno y 21,8 g de cianuro de cobre (I) en 200 ml de dimetilformamida y la mezcla se agitó a 150°C durante tres horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó mediante la adición de 300 ml de acetato de etilo y se lavó tres veces con porciones de 150 ml de una solución saturada de NH₄Cl. Los precipitados se retiraron por filtración y el filtrado se secó sobre MgSO₄ y después se redujo al vacío para obtener 17,3 g de 2-cloro-4-metil-benzonitrilo. Este material se usó sin purificación en la siguiente etapa.

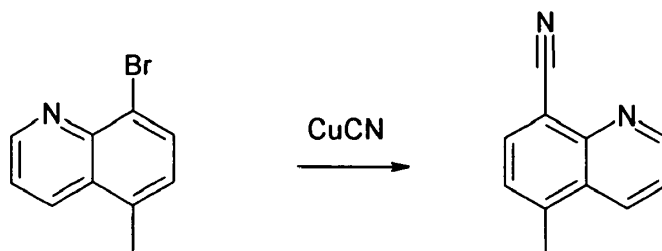
10 C₈H₆ClN (151,60).

4-Bromometil-2-cloro-benzonitrilo



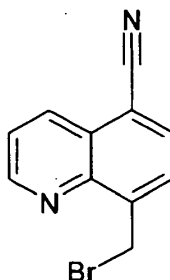
- 15 Se disolvieron 17,3 g de 2-cloro-4-metil-benzonitrilo en 50 ml de tetraclorometano y la mezcla se calentó a reflujo. Se añadió en cinco porciones una mezcla de 24,3 g de N-bromosuccinimida y 7,48 g de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) durante un periodo de una hora. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante tres horas más. Después, la mezcla de reacción enfriada se filtró a través de una capa de celita. El filtrado se lavó con 100 ml de una solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se disolvió en 200 ml de tetrahidrofurano y se enfrió en un baño de hielo a 0°C. Se añadieron 88,0 ml de fosfito de dietilo, seguido de la adición de 117,0 ml de N,N-diisopropiletilamina. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La mezcla de reacción se vertió en 400 ml de una solución al 50% de NaHCO₃ y se extrajo con 400 ml de éter dietílico. La capa orgánica se separó y se lavó con 200 ml de una solución al 50% de NaHCO₃ y 200 ml de agua y después se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice con el eluyente n-heptano: acetato de etilo = 19:1 para obtener 13,0 g de 4-Bromometil-2-cloro-benzonitrilo como un sólido.

25 C₈H₅BrClN (230,49), R_f(n-heptano : acetato de etilo = 4:1) = 0,31.

8-Metil-quinolina-5-carbonitrilo

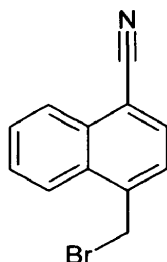
5 Se disolvieron 4,0 g de 8-bromo-5-metil-quinolina y 1,69 g de cianuro de cobre (I) en 16 ml de dimetilformamida y la mezcla se agitó a 200°C durante treinta minutos por irradiación con microondas. La mezcla de reacción enfriada se vertió en 50 ml de HCl 2 N y se extrajo con 100 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 50 ml HCl 2 N y 30 ml de salmuera y después se secó sobre MgSO₄. El disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice con el eluyente n-heptano acetato de etilo = 2:1 para obtener 3,0 g de 8-metil-quinolina-5-carbonitrilo.

C₁₁H₈N₂ (168.20), Rf(n-heptano : acetato de etilo = 4:1) = 0,20.

10 **8-Bromometil-quinolina-5-carbonitrilo**

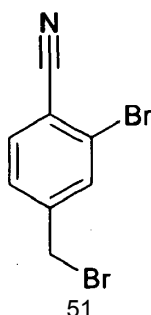
De acuerdo con el método descrito para 4-bromometil-2-cloro-benzonitrilo, se obtuvo 8-bromometil-quinolina-5-carbonitrilo a partir de 8-metil-quinolina-5-carbonitrilo.

C₁₁H₇BrN₂ (247,10), Rf (n-heptano: acetato de etilo = 4:1) = 0,24.

15 **4-Bromometil-naftaleno-1-carbonitrilo**

De acuerdo con el método descrito para 4-bromometil-2-cloro-benzonitrilo, se obtuvo 4-bromometil-naftaleno-1-carbonitrilo a partir de 1-ciano-4-metilnaftaleno disponible en el mercado.

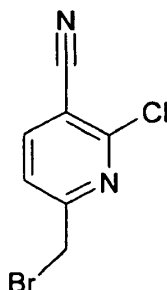
C₁₂H₈BrN (246.11), Rf(n-heptano : acetato de etilo = 4:1) = 0,38.

20 **2-Bromo-4-bromometil-benzonitrilo**

De acuerdo con el método descrito para 4-bromometil-2-cloro-benzonitrilo, se obtuvo 2-bromo-4-bromometil-benzonitrilo a partir de 2-bromo-4-metil-benzonitrilo disponible en el mercado.

C₈H₅Br₂N (274,94), R_f (n-heptano: acetato de etilo = 4:1) = 0,30.

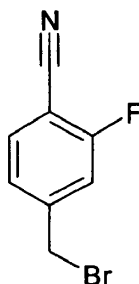
6-Bromometil-2-cloro-nicotinonitrilo



- 5 De acuerdo con el método descrito para 4-bromometil-2-cloro-benzonitrilo, se obtuvo 6-bromometil-2-cloro-nicotinonitrilo a partir de 2-cloro-6-metil-nicotinonitrilo disponible en el mercado.

C₇H₄BrClN₂ (231,48), R_f (n-heptano: acetato de etilo = 1:1) = 0,48.

4-Bromometil-2-fluoro-benzonitrilo

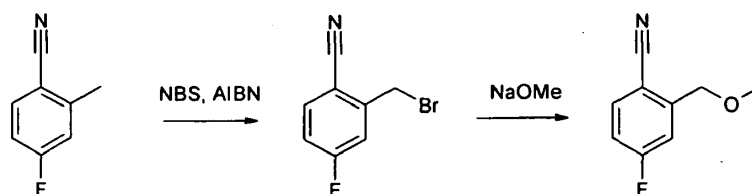


- 10 De acuerdo con el método descrito para 4-bromometil-2-cloro-benzonitrilo, se obtuvo 4-bromometil-2-fluoro-benzonitrilo a partir de 2-fluoro-4-metil-benzonitrilo disponible en el mercado.

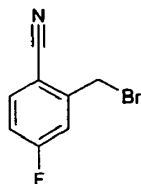
C₈H₅BrFN (214,04), R_f (n-heptano: acetato de etilo = 4:1) = 0,25.

Síntesis de las unidades estructurales de acuerdo con el proceso G:

4-Fluoro-2-metoximetil-benzonitrilo

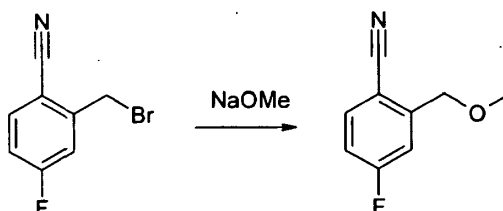


- 15 2-Bromometil-4-fluoro-benzonitrilo

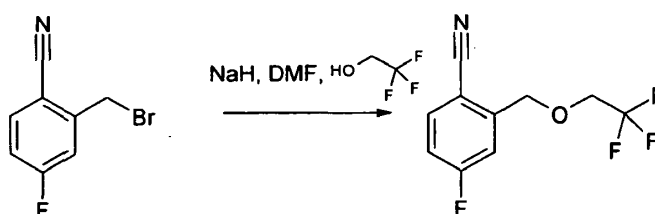


De acuerdo con el método descrito para 4-bromometil-2-cloro-benzonitrilo, se obtuvo 2-bromometil-4-fluoro-benzonitrilo a partir de 4-fluoro-2-metil-benzonitrilo disponible en el mercado.

C₈H₅BrFN (214,04), R_f (n-heptano: acetato de etilo = 4:1) = 0,25.

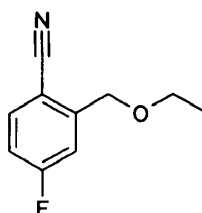
4-Fluoro-2-metoximetil-benzonitrilo

Se disolvieron 1,0 g de 2-Bromometil-4-fluoro-benzonitrilo en una mezcla de 10 ml de metanol y 10 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 500 g de metilato de sodio y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre 30 ml de agua y se extrajo cinco veces con porciones de 25 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron a sobre MgSO₄, se eliminó el disolvente a vacío y el residuo resultante se purificó sobre gel de sílice con el eluyente heptano => n-heptano: acetato de etilo = 9:1 para obtener 526 mg de 4-Fluoro-2-metoximetil-benzonitrilo como un aceite. C₉H₈FNO (165.17), Rf(n-heptano : acetato de etilo = 9:1) = 0,25.

4-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-benzonitrilo

336 µl de 2,2,2-Trifluoroetanol se disolvieron en 10 ml de dimetilformamida. Se añadieron 243 mg de hidruro de sodio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después se añadieron 1,0 g de 2-Bromometil-4-fluoro-benzonitrilo en una porción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se vertió sobre 50 ml de agua y se extrajo cinco veces con porciones de 25 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron a sobre MgSO₄, se eliminó el disolvente a vacío y el residuo resultante se purificó sobre gel de sílice con el eluyente heptano => n-heptano: acetato de etilo = 4:1 para obtener 750 mg de 4-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-benzonitrilo.

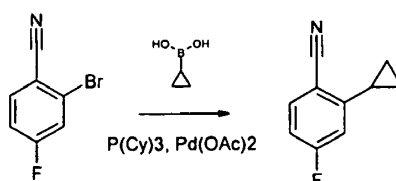
C₁₀H₇F₄NO (233.17), Rf(n-heptano : acetato de etilo = 4:1) = 0,31.

2-Etoximetil-4-fluoro-benzonitrilo

Según el método descrito para 4-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-benzonitrilo, se obtuvo 2-Etoximetil-4-fluoro-benzonitrilo a partir de 2-Bromometil-4-fluoro-benzonitrilo y etanol.

C₁₀H₁₀FNO (179,20).

25 Síntesis de las unidades estructurales de acuerdo con el proceso H:

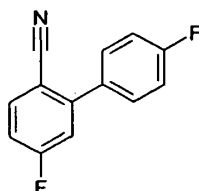
2-Ciclopropil-4-fluoro-benzonitrilo

500 mg de 2-Bromo-4-fluorobenzonitrilo, 70 mg de triciclohexilfosfina, 2,04 g de fosfato de tri potasio monohidratado y 278 mg de ácido ciclopropilborónico comercialmente disponibles se colocaron en un recipiente de reacción y se

- añadieron 11 ml de tolueno. La mezcla se desgasificó con argón, después se añadieron 561 mg de acetato de paladio(II) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción enfriada se añadieron 30 ml de agua y la mezcla se extrae cinco veces con porciones de 30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron a sobre MgSO₄, se eliminó el disolvente a vacío y el residuo resultante se purificó sobre gel de sílice con el eluyente heptano => n-heptano: acetato de etilo = 5:1 para obtener 310 mg de 2-Ciclopropil-4-fluorobenzonitrilo como un sólido amarillo.

C₁₀H₈FN (161,18), Rf(n-heptano : acetato de etilo = 4:1) = 0,48.

5,4'-Difluoro-bifenil-2-carbonitrilo

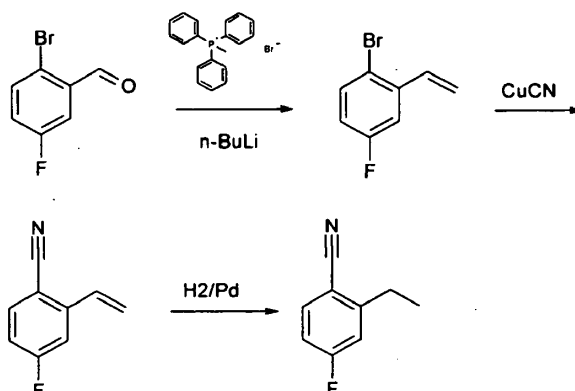


- 10 Según el método descrito para 2-Ciclopropil-4-fluorobenzonitrilo, se obtuvo 5,4'-Difluoro-bifenil-2-carbonitrilo a partir de 2-Bromo-4-fluorobenzonitrilo y ácido 4-fluorobencenoborónico.

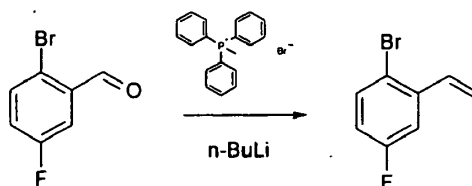
C₁₃H₇F₂N (215,20).

Síntesis de las unidades estructurales según el proceso K:

2-Etil-4-fluoro-benzonitrilo

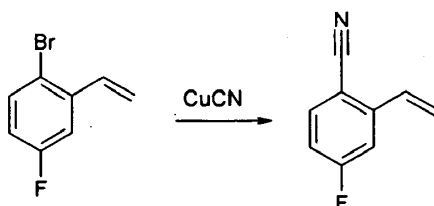


- 15 1-Bromo-4-fluoro-2-vinil-benceno

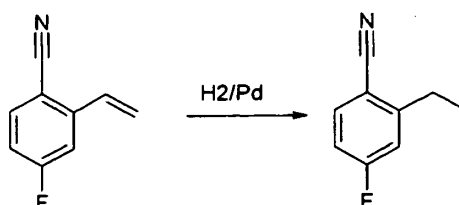


- Se suspendieron 21,12 g de bromuro de metiltrifenilfosfonio en 150 ml de tetrahidrofuran y se enfriaron en un baño de hielo. Después, se añadieron gota a gota 21,68 ml de n-butilitio (2,5 M en n-heptano) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante treinta minutos. Después se añadieron lentamente 10,0 g de 2-bromo-5-fluorobenzaldehído comercialmente disponible de forma que la temperatura de la reacción no excediese +5°C. Después de completar la adición, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción enfriada se diluyó por adición de 300 ml de acetato de etilo y se lavó tres veces con porciones de 120 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se eliminó el disolvente a vacío y el residuo resultante se purificó sobre gel de sílice con el eluyente heptano => n-heptano: acetato de etilo = 9:1 para obtener 7,9 g de 1-Bromo-4-fluoro-2-vinil-benceno como un aceite.

C₈H₆BrF (201,04), Rf(n-heptano : acetato de etilo = 9:1) = 0,61.

4-Fluoro-2-vinil-benzonitrilo

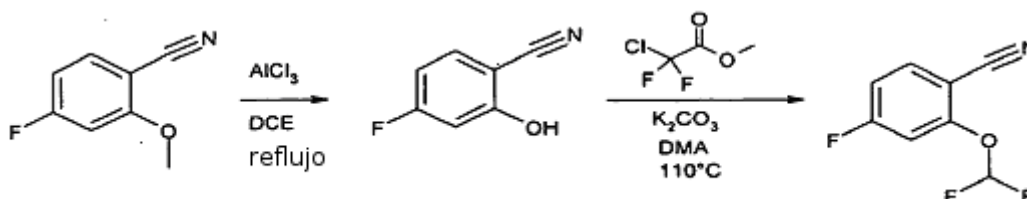
- 5 Se disolvieron 4,0 g de 1-Bromo-4-fluoro-2-vinil-benceno y 1,87 g de cianuro de cobre(I) en 16 ml de dimetilformamida y se calentaron con radiación de microondas a 200°C durante 25 minutos. La mezcla de reacción enfriada se vertió sobre 200 ml de HCl 1M y se extrajo cinco veces con porciones de 60 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 100 ml de HCl 1N, se secaron sobre MgSO₄, después el disolvente se eliminó a vacío y el residuo resultante se purificó sobre gel de sílice con el eluyente heptano => n-heptano: acetato de etilo = 6:1 para obtener 1,77 g de 4-Fluoro-2-vinil-benzonitrilo como un sólido. C₉H₆FN (147,15), R_f(n-heptano : acetato de etilo = 4:1) = 0,33.

2-Etil-4-fluoro-benzonitrilo

- 15 Se disolvieron 800 mg de 4-Fluoro-2-vinil-benzonitrilo en 5 ml de metanol. Se añadieron 80 mg de paladio (al 10% sobre carbón) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una hora. Se eliminó el catalizador por filtración a través de una almohadilla de celita. El filtrado se evaporó para obtener 625 mg de 2-Etil-4-fluoro-benzonitrilo.

C₉H₈FN (149,17), R_f(n-heptano : acetato de etilo = 4:1) = 0,37.

Síntesis de las unidades estructurales de acuerdo con el proceso L:

2-Difluorometoxi-4-fluoro-benzonitrilo

- 20 Se preparó 4-Fluoro-2-metoxi-benzonitrilo según una publicación previa:⁵

- 25 A una disolución de 1 g de 4-fluoro-2-metoxi-benzonitrilo en 15 mL de dicloroetano se añadieron 1,1 g de tricloruro de aluminio. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 día, luego se vertió lentamente en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron dos veces con disolución acuosa al 10% de hidróxido de sodio. Las capas básicas combinadas se lavaron dos veces con acetato de etilo, se acidificaron con disolución acuosa de ácido clorhídrico y se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 0,78 g de 4-fluoro-2-hidroxi-benzonitrilo como un sólido blanco.

C₇H₄FNO (137,11), MS(ESI): 138,17 (M+H⁺).

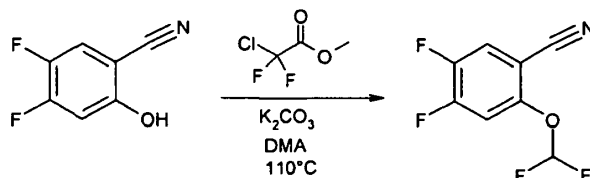
- 30 A una disolución de 4,6 g de 4-fluoro-2-hidroxi-benzonitrilo en 15 mL de dimetilacetamida anhidra se le añadieron 6,8 g de clorodifluoroacetato de metilo y 6,5 g de carbonato de potasio. La mezcla resultante se desgaseó burbujeando argón a través de ella y se calentó hasta 110°C durante 2 h, luego se añadieron 6,5 g adicionales de clorodifluoroacetato de metilo y 6,5 g de carbonato de potasio. La mezcla resultante se calentó hasta 110°C durante

⁵ JP9143139

otra hora, luego se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió en acetato de etilo, se lavó dos veces con una disolución acuosa molar de hidróxido de sodio, con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de heptano 100 a heptano 80/ acetato de etilo 20) para proveer 4,78 g de 2-difluorometoxi-4-fluorobenzonitrilo como un líquido amarillento. C₈H₄F₃NO (187,12), MS(ESI): 188,0 (M+H⁺).

5

2-Difluorometoxi-4,5-difluoro-benzonitrilo



A una disolución de 1 g de 4,5-difluoro-2-hidroxi-benzonitrilo existente en el mercado, en 5 mL de dimetilacetamida anhidra, se le añadieron 1,3 g de clorodifluoroacetato de etilo y 1,28 g de carbonato de potasio. La mezcla resultante se desgasó burbujeando argón a través de ella y se calentó hasta 110°C durante 1,5h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió en acetato de etilo, se lavó dos veces con una disolución acuosa molar de hidróxido de sodio, con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de heptano 100 a heptano 80/ acetato de etilo 20) para producir 0,42 g de 2-difluorometoxi-4,5-difluorobenzonitrilo como un líquido amarillento.

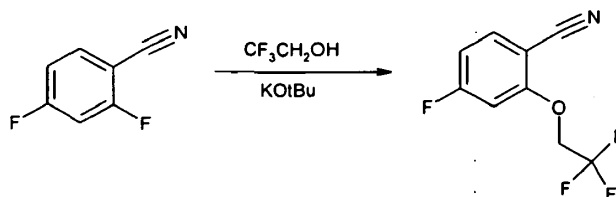
10

15

C₈H₃F₄NO (205,11), MS(EI): 205 (M⁺).

Síntesis de las unidades estructurales según el proceso M:

4-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzonitrilo



20

A una disolución de 359 mg de trifluoroetanol en 3 mL de tetrahidrofurano anhidro a 5°C se le añadieron lentamente 3,6 mL de una disolución molar de terc-butóxido de potasio en terc-butanol. La disolución resultante se agitó durante 30 minutos a 5°C y se añadió lentamente a una disolución de 500 mg de 2,4-difluoro-benzonitrilo en 3 mL de tetrahidrofurano anhidro a 5°C. La mezcla resultante se agitó durante 1h a 5°C, luego se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de heptano 100 a heptano 90/ acetato de etilo 10) para producir 640 mg de 4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzonitrilo como un sólido blanco. C₉H₅F₄NO (219,14), MS(ESI): 220 (M+H⁺).

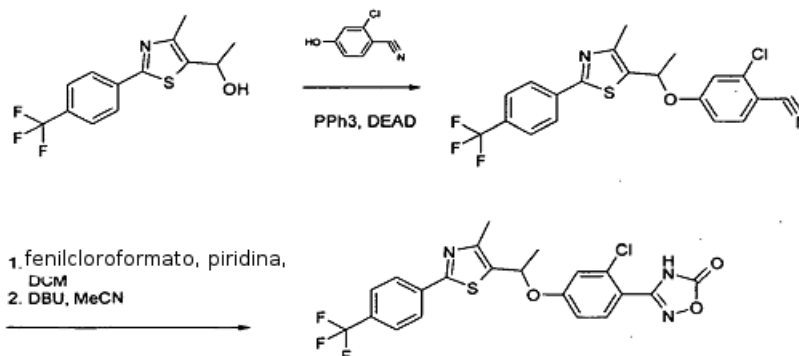
25

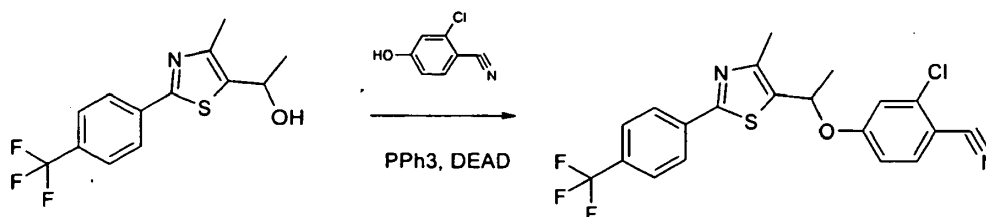
Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el proceso A:

Ejemplo 1

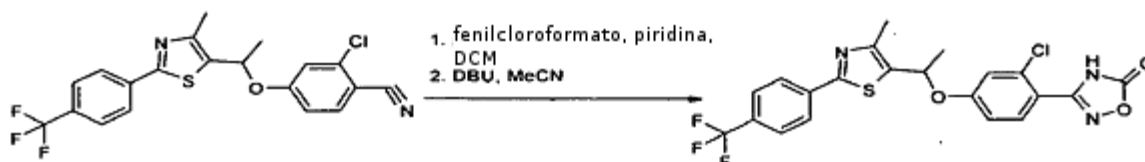
30

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}- benzonitrilo

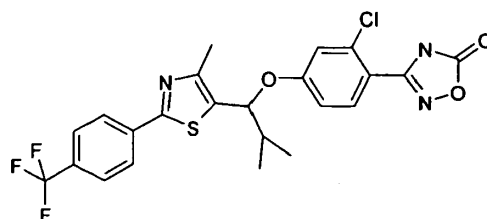
5 2,0 g de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol y 1,18 g de 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo se disolvieron en 50 ml de tetrahidrofurano. A -20°C se añadieron 2,74 g de trifetilfosfina y 1,82 g de dietilazodicarboxilato. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Después la mezcla de reacción se vertió en 100 ml de una disolución de NH₄Cl saturada en hielo y se extrajo cinco veces con porciones de 80 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 100 ml de salmuera y después se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con los eluyentes n-heptano: acetato de etilo = 4: 1 para obtener 2,1 g de 2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}- benzonitrilo como un sólido amarillo claro. C₂₀H₁₄ClF₃N₂O₂S (422,86), MS(ESI): 422,9 (M+H⁺).

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

15 2.1 g de 2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-benzonitrilo se disolvieron en una mezcla de 20 ml de tetrahidrofurano y 20 ml de metanol. Se añadieron 3,29 g de hidrocloreto de hidroxilamina seguido de la adición de 5,74 ml de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó a 60°C toda la noche. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo resultante se vertió en agua y se extrajo cinco veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se disolvió en 10 ml de diclorometano. Se añadieron 0,50 ml de piridina y 0,77 ml de fenilcloroformato y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante quince minutos. La mezcla se diluyó mediante la adición de 25 ml de acetonitrilo y se añadieron 3,54 ml de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante treinta minutos. La mezcla se evaporó a vacío y el material bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 0,50 g de 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.

25 Los racémicos se separaron en sus enantiómeros por cromatografía sobre fase quiral (Chiralpak AD-H/40) con el eluyente n-heptano: propanol = 5+1, Tr = 5,4 min y 7,4 min.

C₂₁H₁₅ClF₃N₃O₃S (481,88), MS(ESI): 482.1.

Ejemplo 2**3-(2-Cloro-4-{2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona**

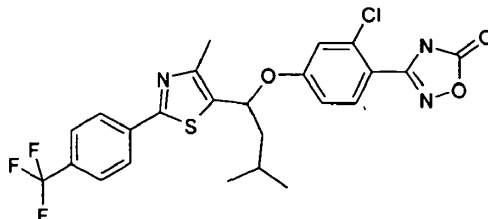
30 Según el método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-cloro-4-{2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo.

35 Los racémicos se separaron en sus enantiómeros por cromatografía sobre fase quiral (Chiralpak AD-H/40) con el eluyente n-heptano: propanol = 5+1, Tr = 6,3 min y 11,3 min.

C23H19CIF3N3O3S (509,94), MS(ESI): 510,1 (M+H⁺).

Ejemplo 3

3-(2-Cloro-4-{3-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



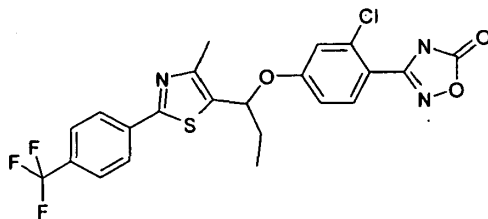
- 5 Según el método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-cloro-4-{3-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 3-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-butan-1-ol y 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo.

10 Los racémicos se separaron en sus enantiómeros por cromatografía sobre fase quiral (Chiralpak AD-H/40) con el eluyente n-heptano: propanol = 5+2, Tr = 3,5 min y 5,4 min.

C24H21CIF3N3O3S (523,97), EM (ESI): 524,2 (M+H⁺).

Ejemplo 4

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



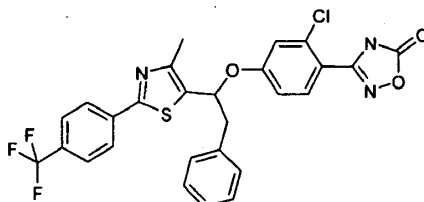
- 15 Según el método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo.

20 Los racémicos se separaron en sus enantiómeros por cromatografía sobre fase quiral (Chiralpak AD-H/40) con el eluyente n-heptano: propanol = 5+2, Tr = 6,0 min y 9,7 min.

C22H17CIF3N3O3S (495,91), MS(ESI): 496,1 (M+H⁺).

Ejemplo 5

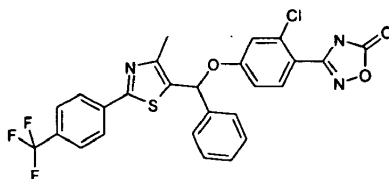
3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



- 25 Según el método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etanol y 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo.

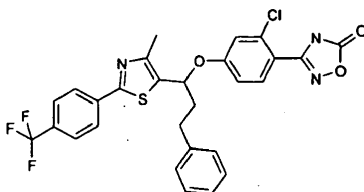
30 Los racematos se separaron en sus enantiómeros mediante cromatografía en fase quiral (Chiralpak AD-H/40) con el eluyente etanol:metanol = 1+1 + 0,1% de ácido trifluoroacético, Tr = 4,5 min y 7,3 min.

C27H19CIF3N3O3S (557,98), MS(ESI): 558,1 (M+H⁺).

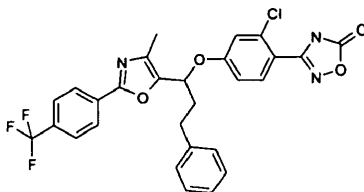
Ejemplo 6**3-(2-Cloro-4-{[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-fenil-metoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona**

5 Según el método descrito para 3-(2-cloro-4-{[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-cloro-4-{[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-fenil-metoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de [4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-fenil-metanol y 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo. El racemato se puede separar en sus enantiómeros mediante el método descrito antes en la presente memoria.

C₂₆H₁₇ClF₃N₃O₃S (543,96), MS(ESI): 544,1 (M+H⁺).

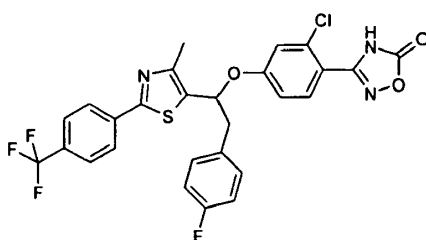
10 Ejemplo 7**3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-3-fenil-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona**

15 Según el método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-3-fenil-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-3-fenil-propan-1-ol y 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo. El racemato se puede separar en sus enantiómeros mediante el método descrito antes en la presente memoria. C₂₈H₂₁ClF₃N₃O₃S (572,01), MS(ESI): 572,4 (M+H⁺).

Ejemplo 8**3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-3-fenil-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona**

20 Según el método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-3-fenil-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-3-fenil-propan-1-ol y 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo. El racemato se puede separar en sus enantiómeros mediante el método descrito antes en la presente memoria. C₂₈H₂₁ClF₃N₃O₄ (555,95), MS(ESI): 556,2 (M+H⁺).

25

Ejemplo 9**3-(2-Cloro-4-{2-(4-fluoro-fenil)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona**

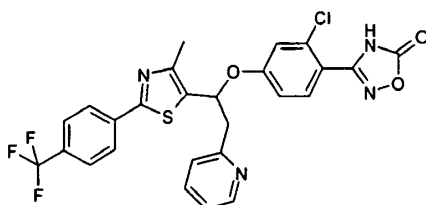
Según el método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Cloro-4-{2-(4-fluoro-fenil)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-(4-Fluoro-fenil)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol y 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo.

- 5 El racemato se separó en sus enantiómeros mediante cromatografía sobre fase quiral (Chiralpak AD-H/39) con el eluyente n-heptano:iso-propanol = 2:1, Tr = 5,75 min y 14,84 min.

C₂₇H₁₈ClF₄N₃O₃S (575,97), MS(ESI): 576,2 (M+H⁺).

Ejemplo 10

3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-piridin-2-il-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



10 Según el método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-piridin-2-il-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-piridin-2-il-etanol y 2-cloro-4-hidroxibenzonitrilo.

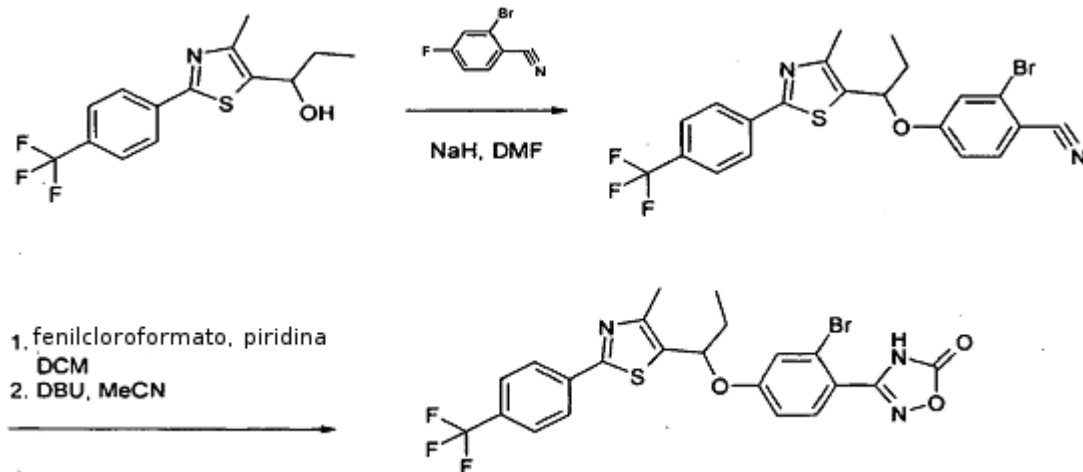
- 15 El racemato se separó en sus enantiómeros mediante cromatografía sobre fase quiral (Chiralpak AD-H/40) con el eluyente n-heptano:iso-propanol = 2:1, Tr = 6,87 min y 12,04 min.

C₂₆H₁₈ClF₃N₄O₃S (558,97), MS(ESI): 559,2 (M+H⁺), R_f (acetato de etilo) = 0,18.

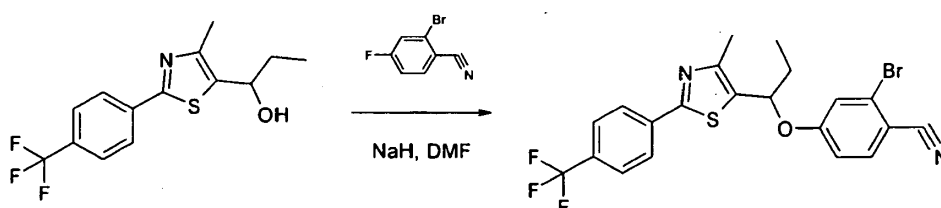
Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el proceso B:

Ejemplo 11

20 **3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona**



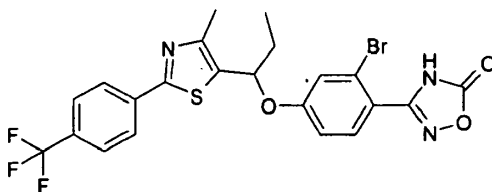
2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo



- 5 Se disolvieron 500 mg de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol en 5 ml de di metilformamida. Se añadieron 108 mg de hidruro de sodio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de treinta minutos, se añadieron mg de 2 -cloro-4-fluorobenzonitrilo c omercialmente disponible y la m ezcla d e r eacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después, se añadieron 5 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces con porciones de 30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinados se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 375 mg de 2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo como un aceite.

C₂₁H₁₆BrF₃N₂O₅ (481,34), MS(ESI): 481,0(M+H⁺).

3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



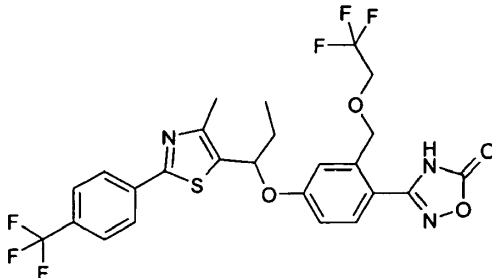
- 10 Según el método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo.

El racemato se puede separar en sus enantiómeros mediante el método descrito antes en la presente memoria.

C₂₂H₁₇BrF₃N₃O₃S (540,36), MS(ESI): 540,0 (M+H⁺).

15 **Ejemplo 12**

3-[4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



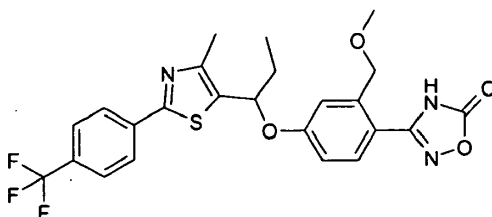
- 20 Según el método descrito para 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-[4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-benzonitrilo.

El racemato se puede separar en sus enantiómeros mediante el método descrito antes en la presente memoria.

C₂₅H₂₁F₆N₃O₄S (573,52), MS(ESI): 574,1 (M+H⁺).

25 **Ejemplo 13**

3-(2-Metoximetil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



- Según el método descrito para 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Metoximetil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-

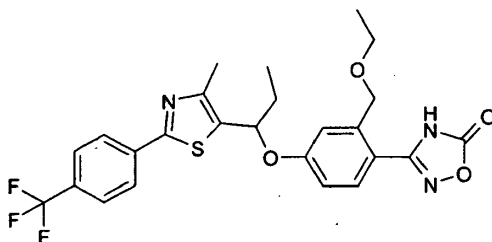
[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4-Fluoro-2-metoximetil-benzonitrilo.

El racemato se puede separar en sus enantiómeros mediante el método descrito antes en la presente memoria.

C₂₄H₂₂F₃N₃O₄S (505,52), EM (ESI): 506,1 (M+H⁺).

5 Ejemplo 14

3-(2-Etoximetil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



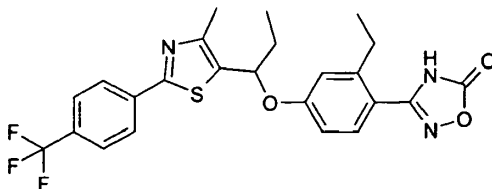
Según el método descrito para 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Etoximetil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2-Etoximetil-4-fluorobenzonitrilo.

El racemato se puede separar en sus enantiómeros mediante el método descrito antes en la presente memoria.

C₂₅H₂₄F₃N₃O₄S (519,55), MS(ESI): 520,1 (M+H⁺).

Ejemplo 15

3-(2-Etil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



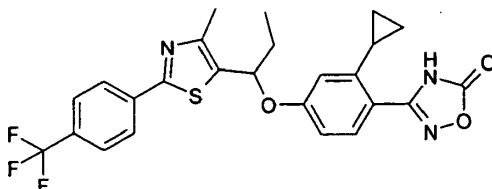
Según el método descrito para 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Etil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2-Etil-4-fluorobenzonitrilo.

El racemato se puede separar en sus enantiómeros mediante el método descrito antes en la presente memoria.

C₂₄H₂₂F₃N₃O₃S (489,52), EM (ESI): 490,1 (M+H⁺).

Ejemplo 16

3-(2-Ciclopropil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



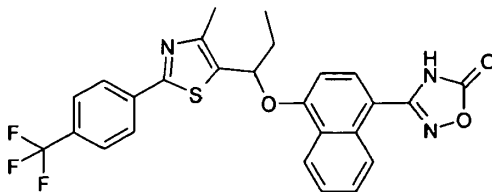
Según el método descrito para 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Ciclopropil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2-Ciclopropil-4-fluorobenzonitrilo.

El racemato se puede separar en sus enantiómeros mediante el método descrito antes en la presente memoria.

C25H22F3N3O3S (501,53), MS(ESI): 502,1 (M+H⁺).

Ejemplo 17

3-(4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



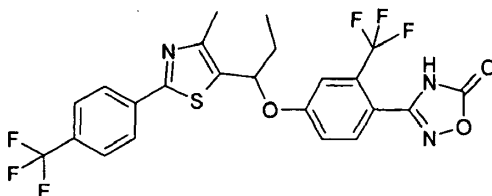
- 5 Según el método descrito para 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 1-Ciano-4-fluoronaftaleno comercialmente disponible.

El racemato se puede separar en sus enantiómeros mediante el método descrito antes en la presente memoria.

- 10 C26H20F3N3O3S (511,53), MS(ESI): 512,2 (M+H⁺).

Ejemplo 18

3-(4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-trifluorometilfenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



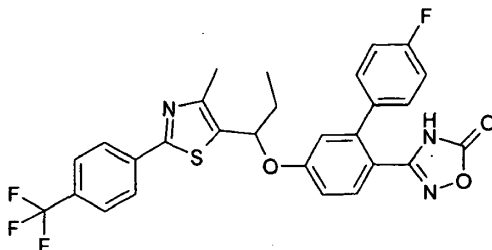
- 15 Según el método descrito para 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-trifluorometil-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo comercialmente disponible.

El racemato se puede separar en sus enantiómeros mediante el método descrito antes en la presente memoria.

C23H17F6N3O3S (529,46), MS(ESI): 530,1 (M+H⁺).

- 20 **Ejemplo 19**

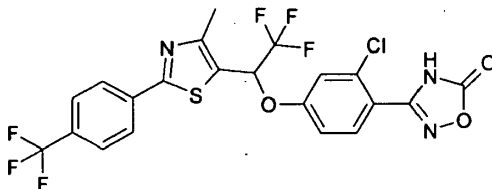
3-(4'-Fluoro-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-bifenil-2-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



- 25 Según el método descrito para 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(4'-Fluoro-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-bifenil-2-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 5, 4'-Difluoro-bifenil-2-carbonitrilo.

El racemato se puede separar en sus enantiómeros mediante el método descrito antes en la presente memoria.

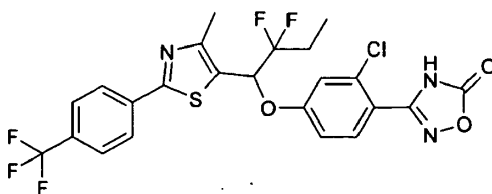
C28H21F4N3O3S (555,56), MS(ESI): 556,1 (M+H⁺).

Ejemplo 20**3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona**

- 5 Según el método descrito para 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2, 2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol y 2-Cloro-4-fluoro-benzonitrilo.

El racemato se puede separar en sus enantiómeros mediante el método descrito antes en la presente memoria.

- 10 C₂₁H₁₂ClF₆N₃O₃S(535,86), MS(ESI): 536,1(M+H⁺).

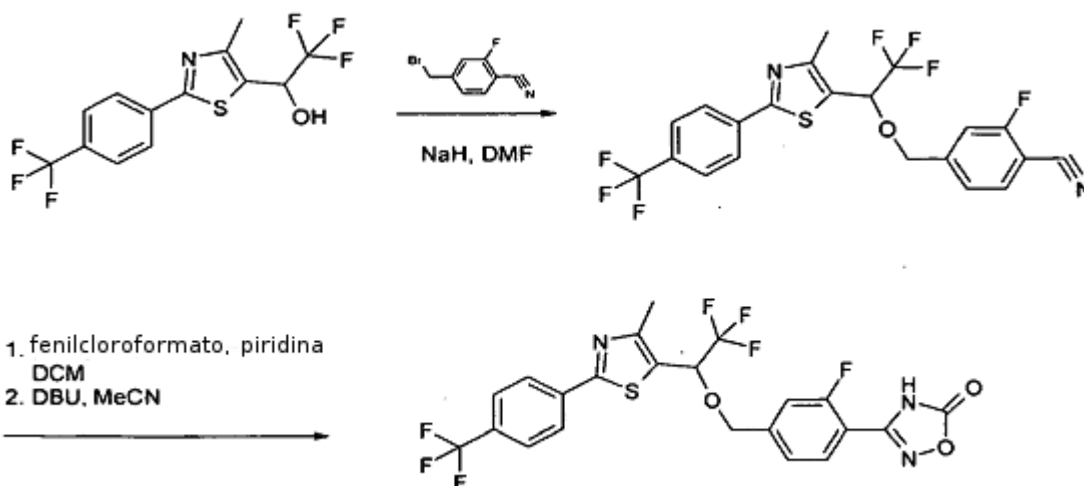
Ejemplo 21**3-(2-Cloro-4-{2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona**

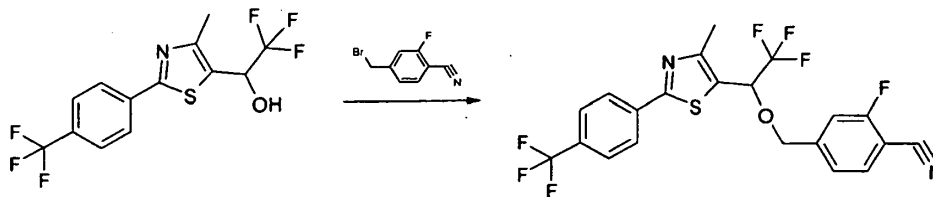
- 15 Según el método descrito para 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Cloro-4-{2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2, 2-Difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-butan-1-ol y 2-Cloro-4-fluoro-benzonitrilo.

El racemato se puede separar en sus enantiómeros mediante el método descrito antes en la presente memoria.

C₂₃H₁₇ClF₅N₃O₃S (545,92), MS(ESI): 546,1 (M+H⁺).

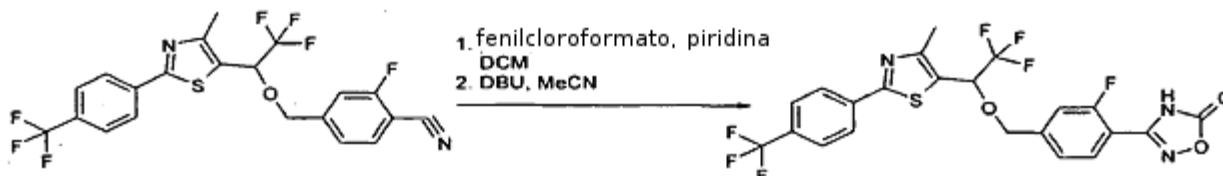
- 20 Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el proceso C:

Ejemplo 22**3-(2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona**

2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo

1,30 g de 2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol y 815 mg de 4-Bromometil-2-fluoro-benzonitrilo se disolvieron en 40 ml dimetilformamida. Se añadieron 192 mg de hidruro de sodio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después, se añadieron 15 ml de agua y la mezcla se extrajo tres veces con porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 840 mg de 2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo como un aceite.

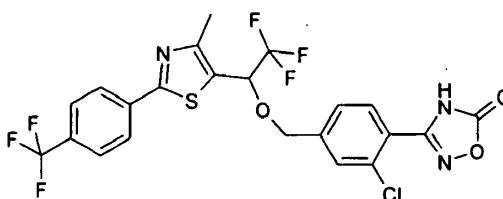
$C_{21}H_{13}F_7N_2OS$ (474,40), MS(ESI): 475,1 ($M+H^+$), R_f (n-heptano : acetato de etilo = 1:1) = 0,57.

3-(2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

Según el método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo.

Los racémicos se separaron en sus enantiómeros por cromatografía sobre fase quiral (Chiralpak AD-H/39) con el eluyente n-heptano : iso-propanol : etanol = 8:1:1, T_r = 8,13 min y 11,09 min.

$C_{22}H_{14}F_7N_3O_3S$ (533,43), MS(ESI): 534,1 ($M+H^+$), R_f (n-heptano: acetato de etilo = 1:1) = 0,14.

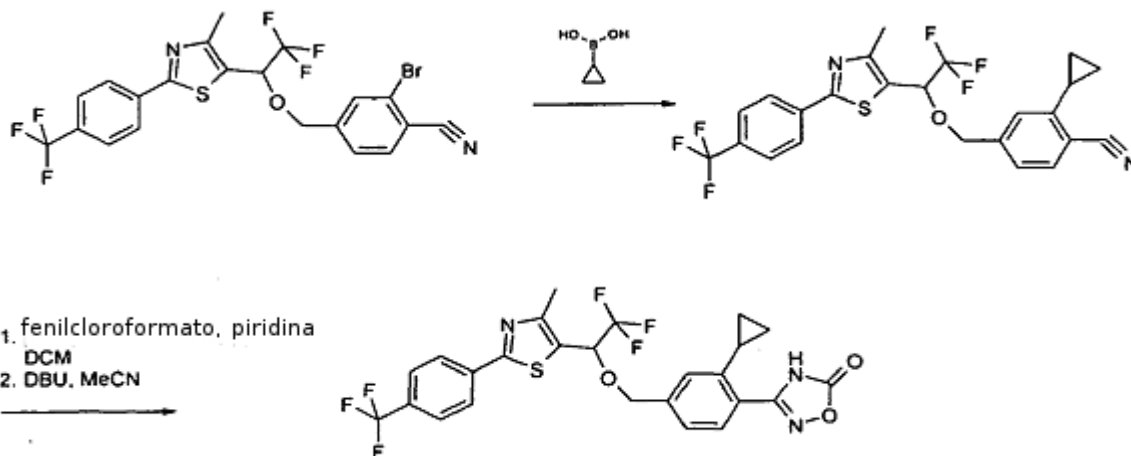
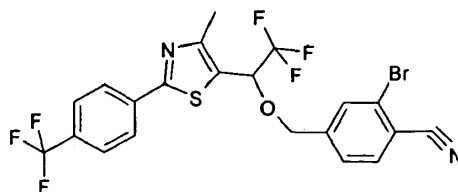
Ejemplo 23**3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona**

Según el método descrito para 3-(2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol y 4-Bromometil-2-cloro-benzonitrilo.

El racemato se puede separar en sus enantiómeros mediante el método descrito antes en la presente memoria.

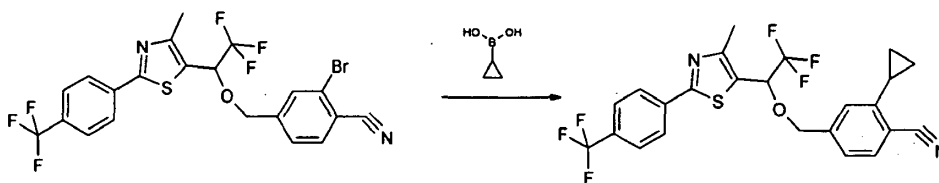
$C_{22}H_{14}ClF_6N_3O_3S$ (549,88), MS(ESI): 550,0 ($M+H^+$).

Ejemplo 24

3-(2-Ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona5 **2-Bromo-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo**

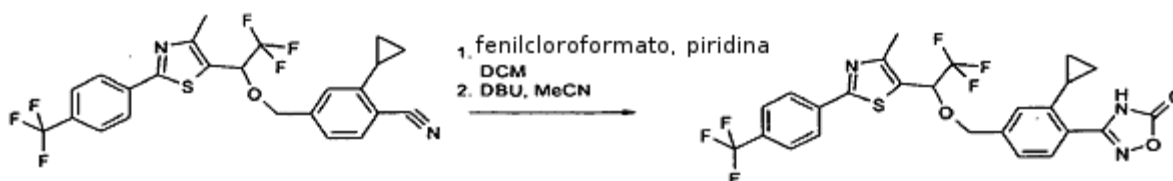
Según el método descrito para 2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo, se obtuvo 2-Bromo-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo a partir de 2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol y 2-Bromo-4-bromometil-benzonitrilo.

10 C₂₁H₁₃BrF₆N₂O₅ (535,3), MS(ESI): 335,0 (M+H⁺), R_f (n-heptano: acetato de etilo = 4:1) = 0,10.

2-Ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo

15 147 mg 2-Bromo-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo, 15 mg Triciclohexilfosfina, 71 mg de ácido ciclopropilborónico y 224 mg de Tripotasiofosfato monohidratado se disolvieron en una mezcla de 2 ml de tolueno y 0,2 ml de agua. La mezcla de reacción se desgasificó y se añadieron 62 mg de acetato de paladio(II) y la mezcla de reacción se calentó con radiación de microondas a 100°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó por adición de 50 ml de acetato de etilo y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 97 mg de 2-Ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-benzonitrilo como un aceite. C₂₄H₁₈F₆N₂O₅ (496,48), MS(ESI): 497,2

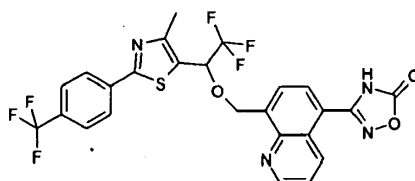
20 (M+H⁺), R_f (n-heptano: acetato de etilo = 4:1) = 0,16.

3-(2-Ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil)-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

- 5 Según el método descrito para 3-(2-Cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil)-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil)-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-Ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil)-benzonitrilo.

El racemato se puede separar en sus enantiómeros mediante el método descrito antes en la presente memoria.

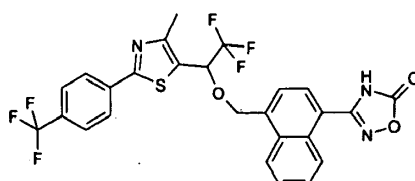
C₂₅H₁₉F₆N₃O₃S (555,50), MS(ESI): 556,1 (M+H⁺).

10 **Ejemplo 25****3-(8-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-quinolin-5-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona**

- 15 Según el método descrito para 3-(2-Cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil)-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(8-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-quinolin-5-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol y 8-Bromometil-quinolin-5-carbonitrilo.

El racemato se puede separar en sus enantiómeros mediante el método descrito antes en la presente memoria.

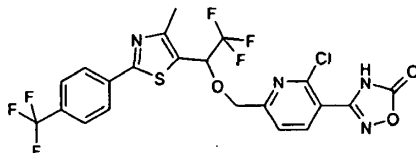
C₂₅H₁₆F₆N₄O₃S (566,49), MS(ESI): 567,1 (M+H⁺).

20 **Ejemplo 26****3-(4-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-naftalen-1-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona**

- 25 Según el método descrito para 3-(2-Cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil)-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(4-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-naftalen-1-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol y 5-Bromometil-naftaleno-1-carbonitrilo.

El racemato se puede separar en sus enantiómeros mediante el método descrito antes en la presente memoria.

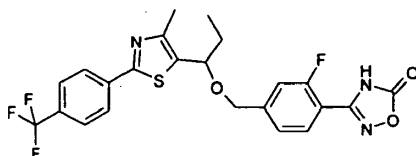
C₂₆H₁₇F₆N₃O₃S (565,50), MS(ESI): 566,0 (M+H⁺).

Ejemplo 27**3-(2-Cloro-6-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-piridin-3-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona**

- 5 Según el método descrito para 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Cloro-6-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-piridin-3-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2, 2, 2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol y 6-Bromometil-2-cloro-nicotinonitrilo.

El racemato se puede separar en sus enantiómeros mediante el método descrito antes en la presente memoria.

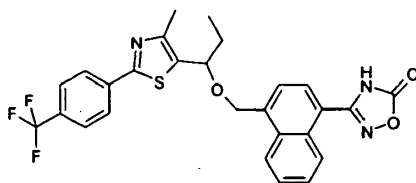
- 10 C₂₁H₁₃ClF₆N₄O₃S (550,87), MS (ESI): 551,3 (M+H⁺).

Ejemplo 28**3-(2-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona**

- 15 Según el método descrito para 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4-Bromometil-2-fluoro-benzonitrilo.

El racemato se puede separar en sus enantiómeros mediante el método descrito antes en la presente memoria.

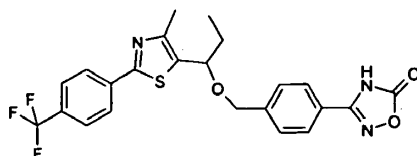
C₂₃H₁₉F₄N₃O₃S (493,48), MS(ESI): 494,2 (M+H⁺).

Ejemplo 29**3-(4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoximetil}-naftalen-1-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona**

- 25 Según el método descrito para 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoximetil}-naftalen-1-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 5-Bromometil-naftaleno-1-carbonitrilo.

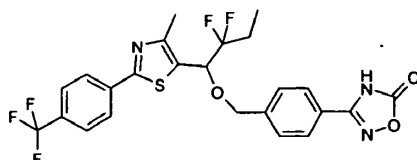
El racemato se puede separar en sus enantiómeros mediante el método descrito antes en la presente memoria.

C₂₇H₂₂F₃N₃O₃S (525,55), MS(ESI): 526,1 (M+H⁺).

Ejemplo 30**3-(4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona**

5 Según el método descrito para 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4-Bromometil-benzonitrilo comercialmente disponible. El racemato se puede separar en sus enantiómeros mediante el método descrito antes en la presente memoria.

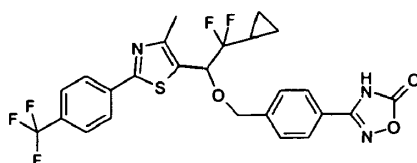
C₂₃H₂₀F₃N₃O₃S (475,49), MS(ESI): 476.1.1 (M+H⁺).

10 Ejemplo 31**3-(4-{2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona**

15 Según el método descrito para 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(4-{2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butan-1-ol y 4-Bromometil-benzonitrilo comercialmente disponible.

El racemato se puede separar en sus enantiómeros mediante el método descrito antes en la presente memoria.

C₂₄H₂₀F₅N₃O₃S (525,50), MS(ESI): 526,0 (M+H⁺).

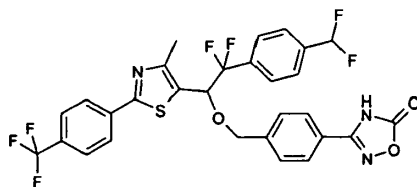
Ejemplo 32**20 3-(4-{2-Ciclopropil-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona**

25 Según el método descrito para 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(4-{2-Ciclopropil-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-Ciclopropil-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol y 4-Bromometil-benzonitrilo comercialmente disponible.

El racemato se puede separar en sus enantiómeros mediante el método descrito antes en la presente memoria.

C₂₅H₂₀F₅N₃O₃S (537,51), MS(ESI): 538,0 (M+H⁺).

Ejemplo 33

3-(4-{2-(4-Difluorometil-fenil)-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

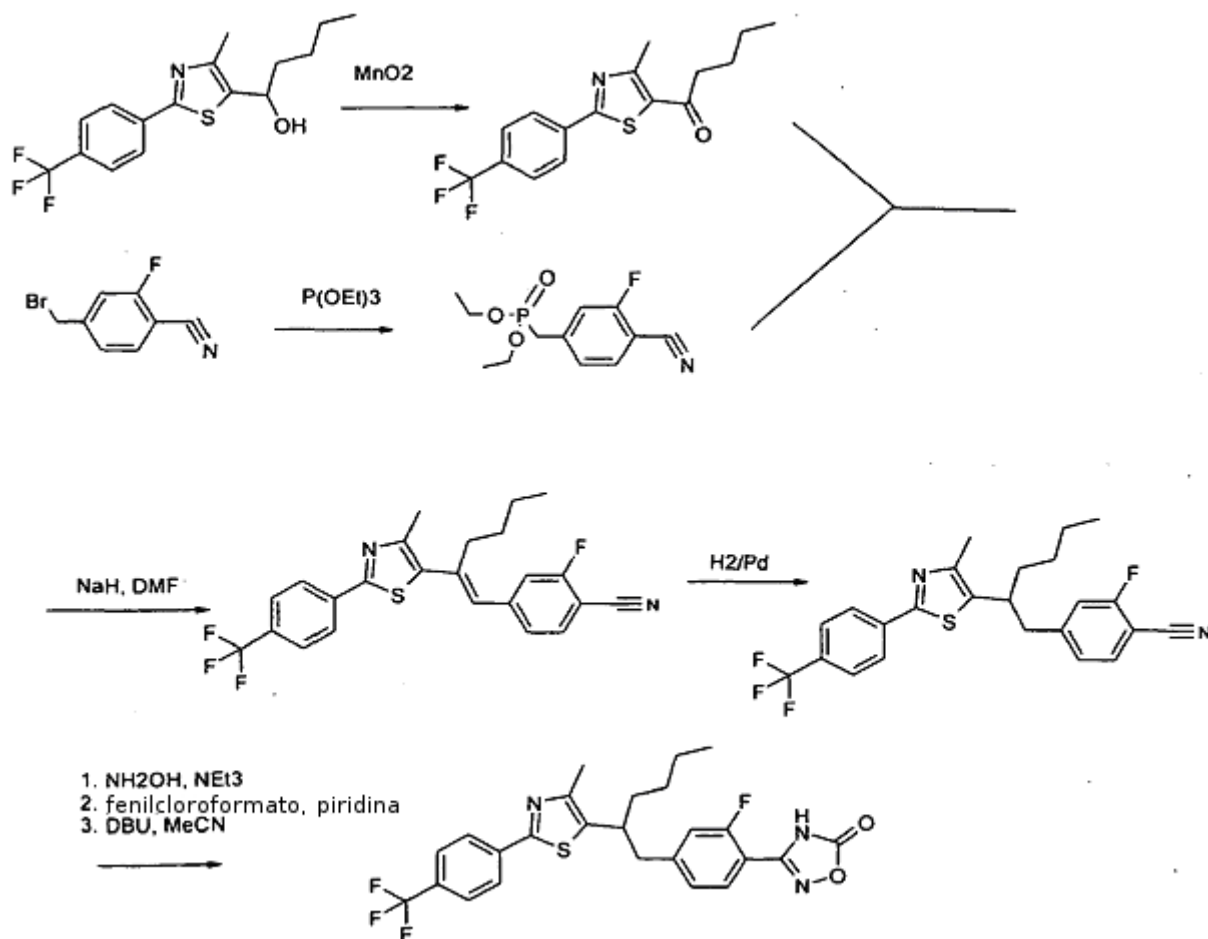
- 5 Según el método descrito para 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(4-{2-(4-Difluorometil-fenil)-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-(4-Difluorometil-fenil)-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol y 4-Bromometil-benzonitrilo comercialmente disponible.

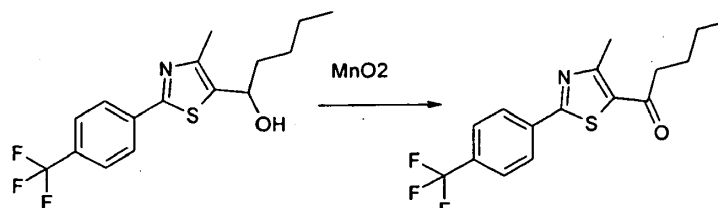
El racemato se puede separar en sus enantiómeros mediante el método descrito antes en la presente memoria.

- 10 C₂₉H₂₀F₇N₃O₃S (623,55), MS(ESI): 624,4 (M+H⁺).

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el proceso K:

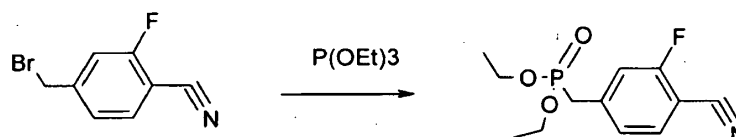
Ejemplo 34

3-(2-Fluoro-4-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-hexil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

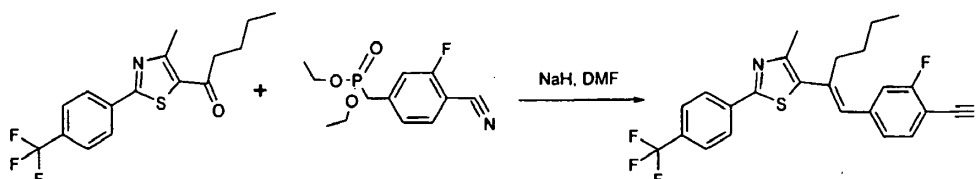
1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-pentan-1-ona

5 Se disolvieron 1,50 g de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-pentan-1-ol en 30 ml de diclorometano. Se añadieron 5,46 g de óxido de manganeso(IV) (activado sobre carbón) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de un lecho de celita. El filtrado se evaporó a vacío para obtener 1,2 g de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-pentan-1-ona como un aceite.

C₁₆H₁₆F₃NOS (327,37), MS(ESI): 328,1 (M+H⁺).

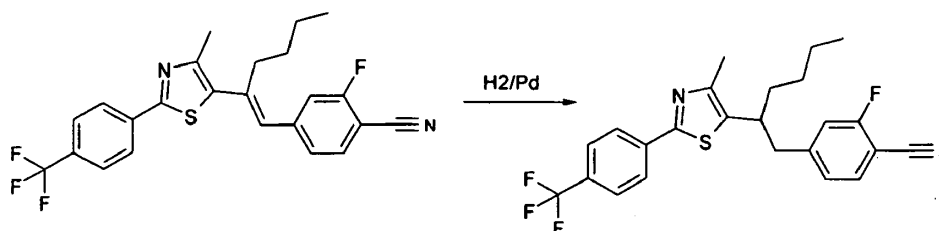
Éster dietílico del ácido (4-Ciano-3-fluoro-bencil)-fosfónico

10 Se disolvieron 2,2 g de 4-Bromometil-2-fluoro-benzonitrilo en 2,0 ml de trietil fosfito y se agitaron a 150°C durante cuatro horas. Después el trietil fosfito se eliminó a vacío para obtener 2,5 g de éster dietílico del ácido (4-Ciano-3-fluoro-bencil)-fosfónico como un aceite. C₁₂H₁₅FNO₃P (271,23), MS(ESI): 272,1 (M+H⁺).

2-Fluoro-4-{(E)-2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-hex-1-enil}-benzonitrilo

15 Se disolvieron 1,0 g de éster dietílico del ácido (4-Ciano-3-fluoro-bencil)-fosfónico en 50 ml de tetrahidrofurano y se enfriaron en un baño de hielo. Se añadieron a 0°C 103 mg de hidruro sódico y la mezcla se agitó durante quince minutos. Después se añadieron gota a gota 1,2 g de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-pentan-1-ona, disueltos en 20 ml de tetrahidrofurano. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Después se añadieron 1,0 g de éster dietílico del ácido (4-Ciano-3-fluoro-bencil)-fosfónico y 103 mg de hidruro de sodio y la mezcla de reacción se agitó una hora más. Después, se añadieron 20 ml de agua y la mezcla se extrajo cinco veces con porciones de 25 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, después el disolvente se eliminó a vacío para obtener 1,6 g de 2-Fluoro-4-{(E)-2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-hex-1-enil}-benzonitrilo como un aceite amarillo.

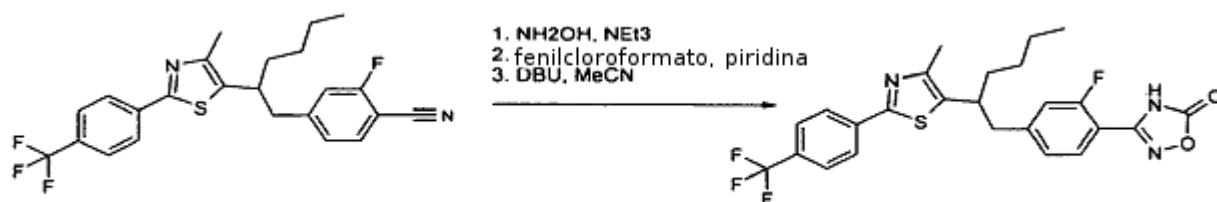
C₂₄H₂₀F₄N₂S (444,50), MS(ESI): 445,1 (M+H⁺), R_f (n-heptano:acetato de etilo = 1:1) = 0,65.

2-Fluoro-4-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-hexil}-benzonitrilo

30 Se disolvieron 1,6 g de 2-Fluoro-4-{(E)-2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-hex-1-enil}-benzonitrilo en una mezcla de 10 ml de metanol y 10 ml de acetato de etilo. Se añadieron 300 mg de paladio (al 5% sobre carbón) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Después de tres horas el catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de celita y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para obtener 1,2 g de 2-Fluoro-4-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-hexil}-benzonitrilo como un liofilizado.

C24H22F4N2S (446,51), MS(ESI): 447,2 (M+H⁺).

3-(2-Fluoro-4-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-hexil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



5 Según el método descrito para 3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-Fluoro-4-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-hexil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona a partir de 2-Fluoro-4-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-hexil}-benzonitrilo.

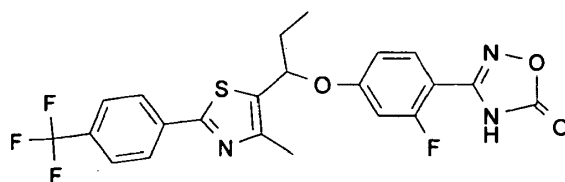
El racemato se puede separar en sus enantiómeros mediante el método descrito antes en la presente memoria.

C25H23F4N3O2S (505,54), MS(ESI): 506,1 (M+H⁺).

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el proceso A:

10 **Ejemplo 35**

3-(2-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



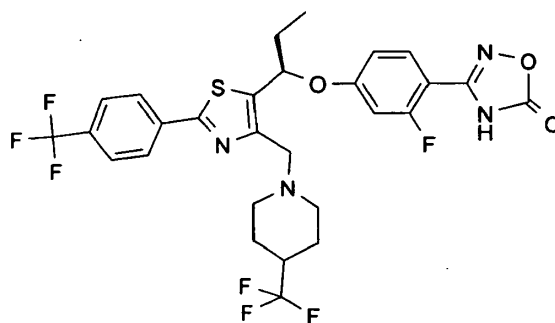
15 Según el método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo.

C22H17F4N3O3S (479,46), MS(ESI): 480,0 (M+H⁺).

20 El racemato se separó en sus enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos sobre fase quiral (Chiralpak AD, columna 350x50 mm, 20 μm) con 25% metanol/75% dióxido de carbono como eluyente (120 bares, caudal: 230 ml/min, UV 230 nm). El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó por cromatografía analítica de fluidos supercríticos sobre fase quiral (Chiralpak AD, columna de 250 x 4,6 mm, 20 μm) con 10% metanol / 90% dióxido de carbono como eluyente (100 bares, caudal: 3 ml/min, UV 230 nm): enantiómero levorrotatorio: >99% de ee, Tr = 5,22 min; enantiómero dextrorrotatorio: >99% de ee, Tr = 6,81 min.

Ejemplo 36

25 **(+)-3-(2-Fluoro-4-{(R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona**



Según el método descrito para 3-(2-cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, se obtuvo (+)-3-(2-fluoro-4-{(R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-

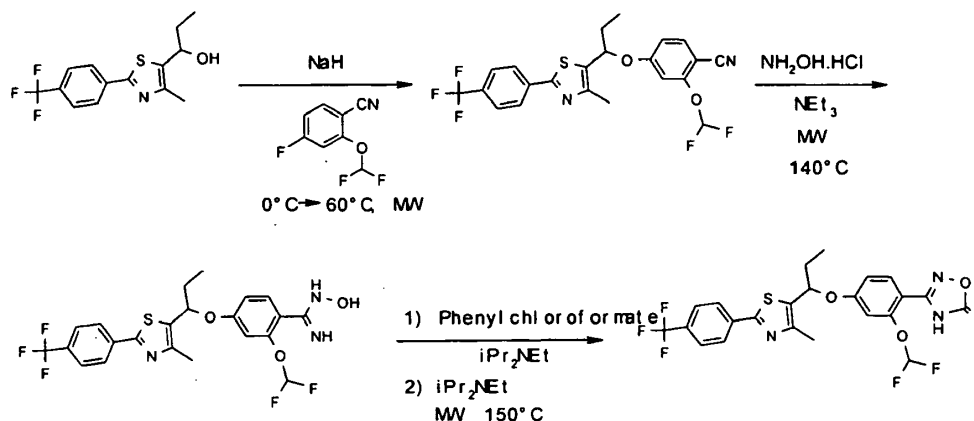
ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi)-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de (S)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo.

C₂₈H₂₅F₇N₄O₃S (630,59), MS(ESI): 631,2 (M+H⁺).

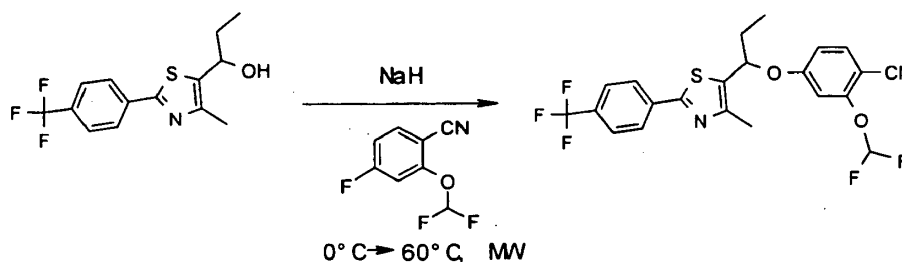
Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el proceso B:

5 Ejemplo 37

3-(2-Difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

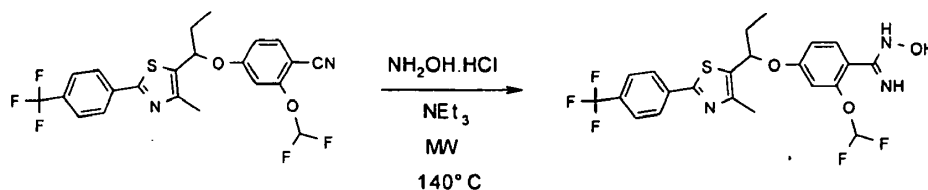


2-Difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo



- 10 A una disolución de 1,7 g de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol en 4,7 mL de dimetilformamida a 5°C se añadieron 250 mg de una suspensión al 55% de hidruro de sodio en aceite mineral. El volumen de reacción se completó con dimetilformamida a aproximadamente 8,5 mL. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 5°C. Se añadieron lentamente 4,3 mL de la mezcla resultante a una disolución de 450 mg de 2-difluorometoxi-4-fluoro-benzonitrilo en 2 mL de dimetilformamida a 5°C. La mezcla resultante se agitó a 5°C dejando que la
- 15 temperatura se calentara hasta temperatura ambiente. Luego se calentó en un tubo sellado hasta 60°C bajo irradiación de microondas durante 15 minutos. Después de dejar enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de heptano 100 a heptano 50/acetato de etilo 50) para dar 490 mg de 2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo. C₂₂H₁₇F₅N₂O₂S (468,45), MS(ESI): (M+H⁺) 469,0 (M+H⁺).
- 20

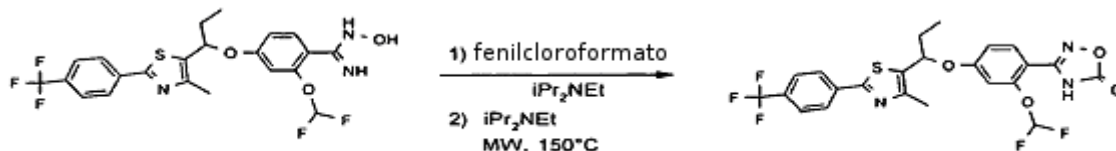
2-Difluorometoxi-N-hidroxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzamidina



- 25 A una disolución de 485 mg de 2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo en 10 mL de metanol se añadieron 4,166 mL de trietilamina seguido de 316 mg de hidrocloreto de hidroxilamina. La mezcla resultante se calentó en un tubo sellado hasta 140°C bajo irradiación de microondas durante 30 minutos. Después de dejar enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de heptano 100 a heptano

60/acetato de etilo 40) para dar 320 mg de 2-difluorometoxi- N-hidroxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzamidina. C₂₂H₂₀F₅N₃O₃S (501,48), MS(ESI): 502,0 (M+H⁺).

3-(2-Difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



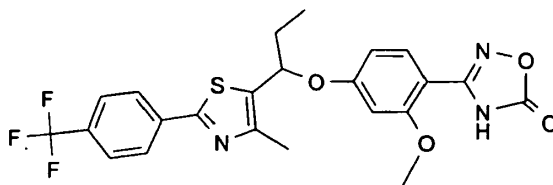
5 A una disolución de 315 mg de 2-difluorometoxi-N-hidroxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzamidina en 6,5 mL de tetrahidrofurano a 0°C se añadió 1,5 mL de N,N-diisopropiletamina seguido de 0,08 mL de cloroformato de fenilo. La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos a 0°C, luego se vertió en agua y se extrajo con di-clorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre su lfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en 6.5 ml de tetrahidrofurano y 0,3 ml de N,N-diisopropiletamina. La disolución resultante se calentó en un tubo sellado hasta 150°C bajo irradiación de microondas durante 15 minutos. Después de dejar enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con di-clorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre su lfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel (diisopropil éter 100 seguido de un gradiente de diclorometano 100 a diclorometano 90/ metanol 10) para dar 31 mg de 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona.

C₂₃H₁₈F₅N₃O₄S (527,47), MS(ESI): 528,0 (M+H⁺).

El racemato se separó en sus enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos sobre fase quiral (Chiralpak AD, columna 350x50 mm, 20 µm) con 25% metanol/75% dióxido de carbono como eluyente (108 bares, caudal: 200 ml/min, UV 254 nm). El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó por cromatografía analítica de fluidos supercríticos sobre fase quiral (Chiralpak AD, columna de 250 x 6 mm, 5 µm) con 20% metanol /80% dióxido de carbono como eluyente (100 bares, caudal: 3 ml/min, UV 220 nm): enantiómero levorrotatorio: >99% de ee, Tr = 3,20 min; enantiómero dextrorrotatorio: >99% de ee, Tr = 6,30 min.

Ejemplo 38

3-(2-Metoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

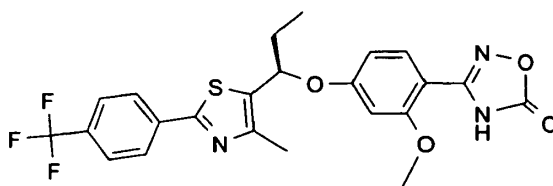


25 Según el método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4-fluoro-2-metoxibenzonitrilo.

C₂₃H₂₀F₃N₃O₄S (491,49), MS(ESI): 492 (M+H⁺).

30 El racemato se separó en sus enantiómeros mediante HPLC sobre fase quiral (Chiralcel OJ-H, columna 210x20 mm, 5 µm) con 30% etanol/70% heptano como eluyente (caudal: 25 ml/min, UV 254 nm). El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó mediante HPLC analítica sobre fase quiral (Chiralcel OJ-H, columna 250x4,6mm, 5 µm) con 30% etanol/70% heptano como eluyente (caudal: 1 ml/min, UV 254nm): enantiómero levorrotatorio: >99% de ee, Tr = 8,06 min; enantiómero dextrorrotatorio: >99% de ee, Tr = 11,66 min.

35 **(+)-3-(2-Metoxi-4-{(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona**



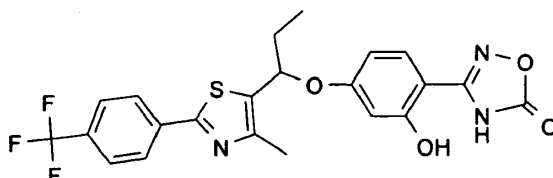
Según el método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo (+)-3-(2-metoxi-4-{(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona.

4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de (+)-(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4-fluoro-2-metoxibenzonitrilo. C₂₃H₂₀F₃N₃O₄S (491,49), MS(ESI): 492,1 (M+H⁺).

El exceso enantiomérico de este enantiómero dextrorrotatorio se determinó mediante HPLC analítica sobre fase quiral (Chiralcel OJ-H, columna 250x4,6mm, 5 μm) con 30% etanol/70% heptano como eluyente (caudal: 1 mL/min, UV 254nm) por comparación con la mezcla racémica: >96% de ee, Tr = 10,43 min.

Ejemplo 39

3-(2-Hidroxi-4-(1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi)-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

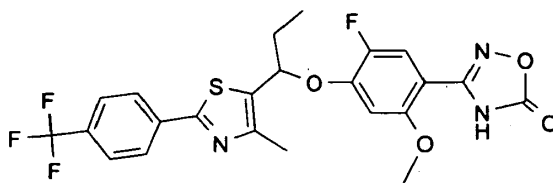


10 A una solución agitada de 136 mg de 3-(2-metoxi-4-(1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi)-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona en 5 mL de diclorometano a -70°C se añadieron 0,6 mL de una disolución 1M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de 1h a -60°C, la mezcla de reacción se vertió en metanol y se extrajo entonces una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol de 100/0 a 90/10) para dar 22 mg de 3-(2-hidroxi-4-(1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi)-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona.

15 C₂₂H₁₈F₃N₃O₄S (477,47), MS(ESI): 478 (M+H⁺).

Ejemplo 40

3-(5-Fluoro-2-metoxi-4-(1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi)-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

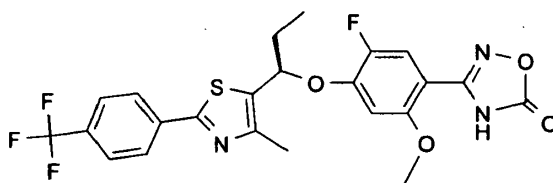


20 Según el método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-(1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi)-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(5-fluoro-2-metoxi-4-(1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi)-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4,5-difluoro-2-metoxibenzonitrilo comercialmente disponible.

C₂₃H₁₉F₄N₃O₄S (509,48), MS(ESI): 509,9 (M+H⁺).

25 El racemato se separó en sus enantiómeros por cromatografía de fluidos supercríticos sobre fase quiral (Chiralpak OJ, columna de 250 x 21 mm, 5 μm) con metanol al 15%/dióxido de carbono al 85% como eluyente (caudal: 90 mL/min, UV 210nm). El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó por cromatografía analítica de fluidos supercríticos sobre fase quiral (Chiralpak OJ, columna de 250 x 6 mm, 10 μm) con 10% metanol/90% dióxido de carbono como eluyente (100 bares, caudal: 3 mL/min, UV 210nm): enantiómero levorrotatorio: >99% de ee, Tr = 8,67 min; enantiómero dextrorrotatorio: >99% de ee, Tr = 11,42 min.

(+)-3-(5-Fluoro-2-metoxi-4-(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi)-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



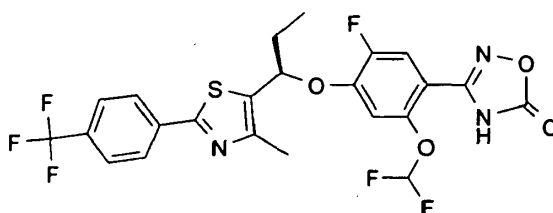
35 Según el método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-(1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi)-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo (+)-3-(5-fluoro-2-metoxi-4-(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi)-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de (+)-(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4,5-difluoro-2-metoxibenzonitrilo.

C23H19F4N3O4S (509,48), MS(ESI): 510,0 (M+H⁺).

El exceso enantiomérico de este enantiómero dextrorrotatorio se determinó mediante HPLC analítica sobre fase quiral (Chiralcel OJ-H, columna 250x4,6mm, 5 μm) con 30% etanol/70% heptano como eluyente (caudal: 1 mL/min, UV 254nm) por comparación con la mezcla racémica: 96% de ee, Tr = 8,63 min.

5 Ejemplo 41

(+)-3-(2-Difluorometoxi-5-fluoro-4-{(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

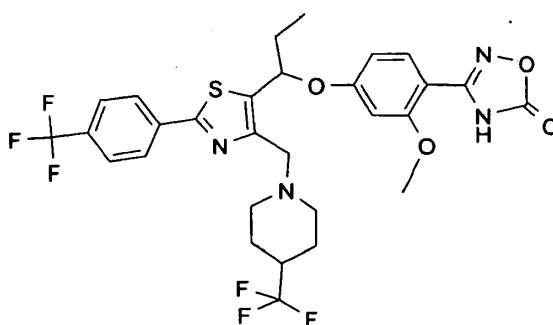


10 Según el método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo (+)-3-(2-difluorometoxi-5-fluoro-4-{(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de (+)-(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2-difluorometoxi-4,5-difluoro-benzonitrilo.

C23H17F6N3O4S (545,46), MS(ESI): 546,0 (M+H⁺).

Ejemplo 42

15 3-(2-Metoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

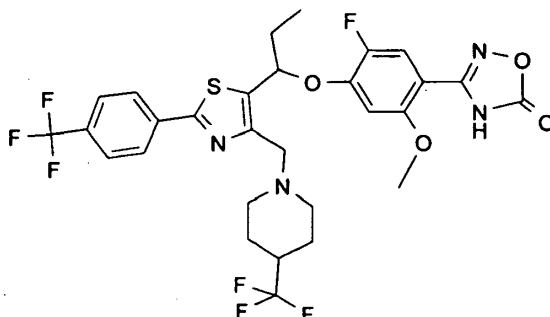


20 Según el método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-metoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4-fluoro-2-metoxi-benzonitrilo.

C29H28F6N4OS (642,63), MS(ESI): 643,2 (M+H⁺).

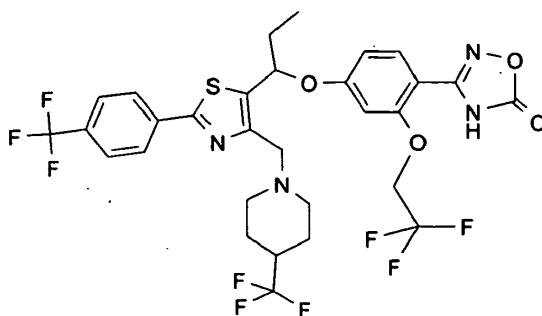
25 El racemato se separó en sus enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos sobre fase quiral (Chiralpak AD, columna 250x50 mm, 20 μm) con 35% metanol/65% dióxido de carbono como eluyente (70 bares, 30°C, caudal: 250 mL/min, UV 254 nm). El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó por cromatografía analítica de fluidos supercríticos sobre fase quiral (Chiralpak AD, columna de 250 x 6 mm, 10 μm) con 35% metanol / 65% dióxido de carbono como eluyente (100 bares, caudal: 3 mL/min, UV 254 nm): enantiómero levorrotatorio: >99% de ee, Tr = 2,7 min; enantiómero dextrorrotatorio: >99% de ee, Tr = 5,7 min.

Ejemplo 43

3-(5-Fluoro-2-metoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxil-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

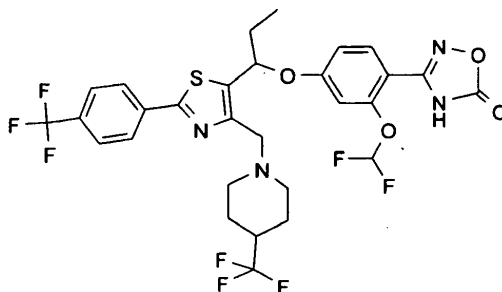
- 5 Según el método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(5-fluoro-2-metoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4,5-difluoro-2-metoxi-benzonitrilo comercialmente disponible. C₂₉H₂₇F₇N₄O₄S (660,62), MS(ESI): 661,0 (M+H⁺).
- 10 El racemato se separó en sus enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos sobre fase quiral (Chiralpak AD, columna 250x50 mm, 20 μm) con 10% metanol/90% dióxido de carbono como eluyente (140 bares, caudal: 250 ml/min, UV 254 nm). El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó por cromatografía analítica de fluidos supercríticos sobre fase quiral (Chiralpak AD, columna de 250 x 4,6 mm, 20 μm) con 10% metanol / 90% dióxido de carbono como eluyente (100 bares, caudal: 3 ml/min, UV 254nm): enantiómero levorrotatorio: >99% de ee, Tr = 11,89 min; enantiómero dextrorrotatorio: >99% de ee, Tr = 16,92 min.

Ejemplo 44

3-(2-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

- 20 Según el método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzonitrilo. C₃₀H₂₇F₉N₄O₄S (710,62), MS(ESI): 712,1 (M+H⁺).
- 25 El racemato se separó en sus enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos sobre fase quiral (Chiralpak AD-H, columna 20mm de diámetro, 5 μm) con 15% metanol/85% dióxido de carbono como eluyente (70 bares, 30°C, caudal: 100 ml/min, UV 254 nm). El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó por cromatografía analítica de fluidos supercríticos sobre fase quiral (Chiralpak AD-H, columna de 250 x 6 mm, 5 μm) con 15% metanol / 85% dióxido de carbono como eluyente (100 bares, caudal: 3 ml/min, UV 254nm): primer enantiómero: >99% de ee, Tr = 2,85 min; segundo enantiómero: >99% de ee, Tr = 5,74 min.

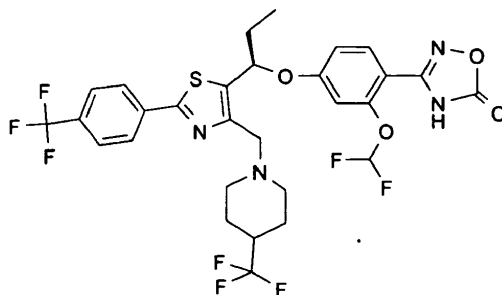
Ejemplo 45

3-(2-Difluorometoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

- 5 Según el método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2-difluorometoxi-4-fluoro-benzonitrilo.

C₂₉H₂₆F₈N₄O₄S (678,61), MS(ESI): 680,4 (M+H⁺).

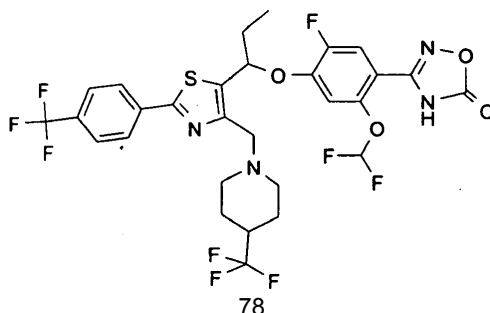
- 10 El racemato se separó en sus enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos sobre fase quiral (Chiralpak AD, columna 250x50 mm, 20 μm) con 20% acetoneitrilo/80% dióxido de carbono como eluyente (105 bares, caudal: 200 mL/min, UV 254 nm). El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó por cromatografía analítica de fluidos supercríticos sobre fase quiral (Chiralpak AD-H, columna de 250 x 6 mm, 5 μm) con 15% metanol /85% dióxido de carbono como eluyente (100 bares, caudal: 3 mL/min, UV 254nm): enantiómero levorrotatorio: >99% de ee, Tr = 3,14 min; enantiómero dextrorrotatorio: >99% de ee, Tr = 5,34 min.

(+)-3-(2-Difluorometoxi-4-{(R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

- 20 Según el método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona (excepto para la etapa de adición de hidroxilamina que se realizó con radiación de microondas a 100°C durante 2h), se obtuvo (+)-3-(2-difluorometoxi-4-{(R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de (R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2-difluorometoxi-4-fluoro-benzonitrilo.

C₂₉H₂₆F₈N₄O₄S (678,61), MS(ESI): 679,3 (M+H⁺).

25 Ejemplo 46

3-(2-Difluorometoxi-5-fluoro-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxil-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

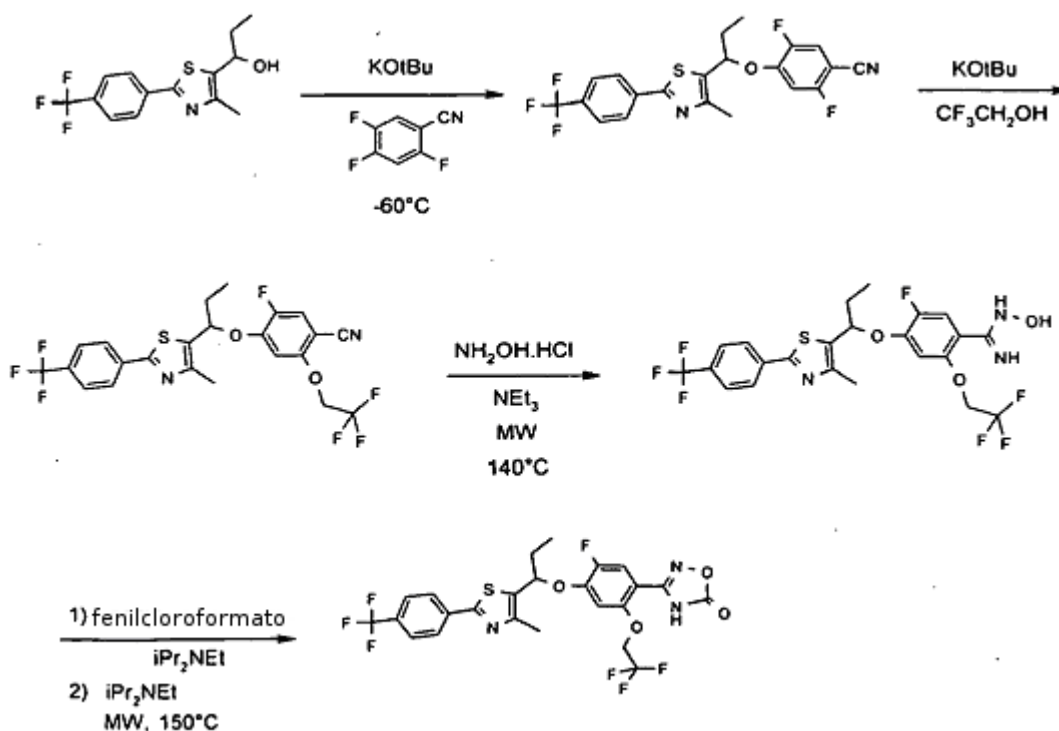
Según el método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(2-difluorometoxi-5-fluoro-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2-difluorometoxi-4,5-difluoro-benzonitrilo. C₂₉H₂₅F₉N₄O₄S (696,60), MS(ESI): 698,5 (M+H⁺).

El racemato se separó en sus enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos sobre fase quiral (Chiralpak AD-H, columna 250x50 mm, 5 μm) con 5% metanol/95% dióxido de carbono como eluyente (129 bares, caudal: 100 ml/min, UV 254 nm). El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó por cromatografía analítica de fluidos supercríticos sobre fase quiral (Chiralpak AD-H, columna de 250 x 6 mm, 5 μm) con 5% metanol/95% dióxido de carbono como eluyente (100 bares, caudal: 3 ml/min, UV 254 nm): enantiómero levorrotatorio: >99% de ee, Tr = 10,1 min; enantiómero dextrorrotatorio: >99% de ee, Tr = 15,5 min.

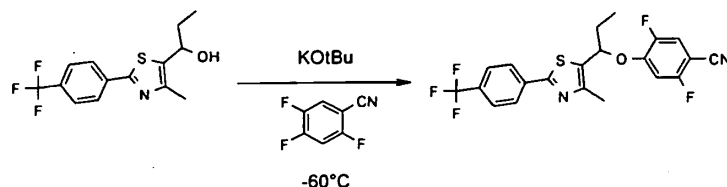
Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el proceso J:

Ejemplo 47

3-[5-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



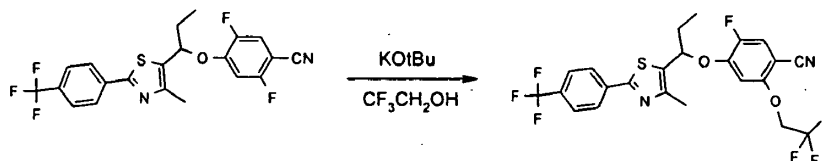
2,5-Difluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo



A una disolución de 900 mg de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol en 2 mL de tetrahidrofurano a 5°C se añadieron lentamente 3,3 mL de una disolución molar de terc-butoxido de potasio en terc-butanol. Después de agitar a 5°C durante 30 minutos, la disolución resultante se añadió lentamente a una disolución de 469 mg de 2,4,5-trifluoro-benzonitrilo en 2 mL de tetrahidrofurano a -60°C. La mezcla resultante se agitó durante 1h a -60°C, luego se agitó durante la noche, dejando calentar hasta temperatura ambiente. Se vertió luego en agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de heptano 100 a heptano 80/ acetato de etilo 20) para dar 1,25 g de 2,5-difluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo.

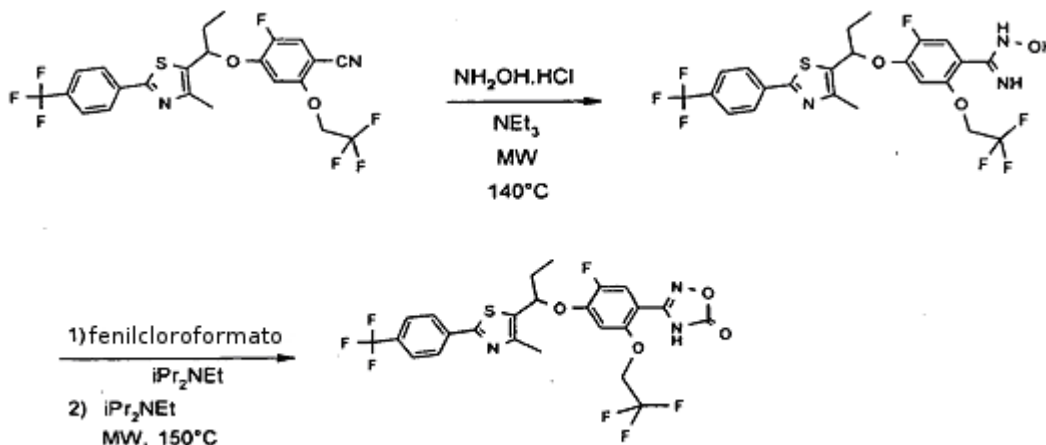
C21H15F5N2OS (438,42), MS(ESI): 439,0 (M+H⁺).

5-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzonitrilo



5 A una disolución de 342 mg de trifluoroetanol en 2,1 mL de tetrahidrofurano a 5°C se le añadieron lentamente 4 mL de una disolución molar de terc-butóxido de potasio en terc-butanol. Después de agitar a 5°C durante 30 minutos, la disolución resultante se añadió lentamente a una disolución de 1,25 g de 2,5-difluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo en 5,6 mL de tetrahidrofurano a -60°C. La mezcla resultante se agitó durante toda la noche dejando que la temperatura subiera hasta temperatura ambiente. Se vertió luego en agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de heptano 100 a heptano 70/ acetato de etilo 30) para dar 1,09 g de 5-fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzonitrilo. C23H17F7N2O2S (518,45), MS(ESI): 519,0 (M+H⁺).

3-[5-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona



15 Según el método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-[5-fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 5-fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzonitrilo.

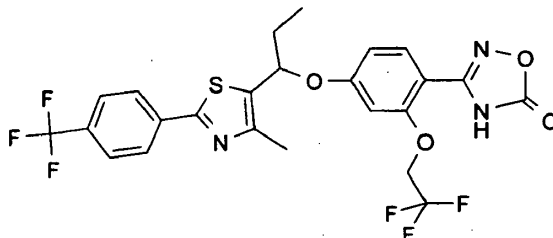
20 C24H18F7N3O4S (577,48), MS(ESI): 578,0 (M+H⁺).

El racemato se separó en sus enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos sobre fase quiral (Chiralpak AD, columna 350x50 mm, 20 μm) con 15% metanol/85% dióxido de carbono como eluyente (123 bares, caudal: 250 mL/min, UV 230nm). El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó por cromatografía analítica de fluidos supercríticos sobre fase quiral (Chiralpak AD, columna de 250 x 6 mm, 205 μm) con 10% metanol /90% dióxido de carbono como eluyente (100 bares, caudal: 3 ml/min, UV 230 nm): enantiómero levorrotatorio: >99% de ee, Tr = 5,22 min; enantiómero dextrorrotatorio: >99% de ee, Tr = 6,81 min.

3-[5-fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona se puede preparar también según el método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona partiendo de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4,5-difluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzonitrilo.⁶

⁶WO2005/111003

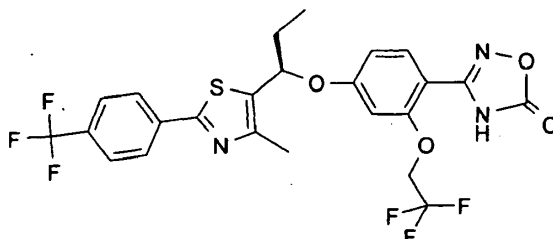
Ejemplo 48

3-[4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

- 5 Según el método descrito para 3-[5-fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-[4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de 1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2-fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-benzonitrilo que se preparó según el proceso A.

C₂₄H₁₉F₆N₃O₄S (559,49), MS(ESI): 560 (M+H⁺).

- 10 El racemato se separó en sus enantiómeros mediante cromatografía de fluidos supercríticos sobre fase quiral (Chiralpak AD-H, columna 250x50 mm, 5 μm) con 25% MeOH y 0,1% de trietilamina en dióxido de carbono como eluyente (130 bares, caudal: 90 ml/min, UV 205 nm). El exceso enantiomérico de cada enantiómero se determinó por cromatografía analítica de fluidos supercríticos sobre fase quiral (Chiralpak AD, columna de 250 x 6 mm, 5 μm) con 20% MeOH y 0,1% de trietilamina en dióxido de carbono como eluyente (100 bares, caudal: 3 mL/min, UV 205nm): enantiómero levorrotatorio: >99% de ee, Tr = 2,94 min; enantiómero dextrorrotatorio: >99% de ee, Tr = 5,11 min.

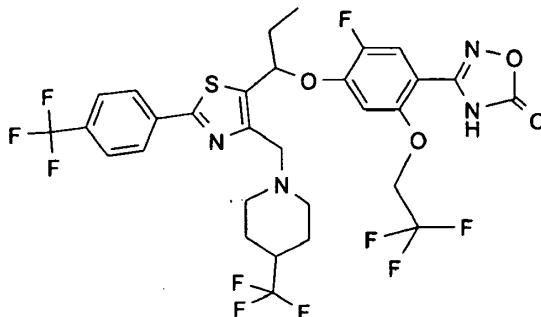
(+)-3-[4-{{(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

- 20 Siguiendo el proceso B, según el método descrito para 3-(2-difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo (+)-3-[4-{{(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a partir de (+)-(R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzonitrilo.

C₂₄H₁₉F₆N₃O₄S (559,49), MS(ESI): 560,1 (M+H⁺).

- 25 El exceso enantiomérico de este enantiómero dextrorrotatorio se determinó por cromatografía analítica de fluidos supercríticos sobre fase quiral (Chiralpak AD, columna de 250 x 6 mm, 5 μm) con 20% metanol / 80% dióxido de carbono como eluyente (100 bares, caudal: 3 mL/min, UV 254 nm) por comparación con la mezcla racémica: ee >99%, Tr = 5.49 min.

Ejemplo 49

3-(5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

- 5 Según el método descrito para 3-[5-fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona, se obtuvo 3-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxil}fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona a par tir de 1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol y 2,4,5-trifluoro-benzonitrilo. C₃₀H₂₆F₁₀N₄O₄S (728,61), MS(ESI): 730,6 (M+H⁺).

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la serie seleccionada de

- 3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Cloro-4-12-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi)-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 5 3-(2-Cloro-4-{3-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Cloro-4-{4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-fenil-metoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-3-fenil-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 10 3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-3-fenil-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Cloro-4-{2-(4-fluoro-fenil)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-piridin-2-il-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Bromo-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-[4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-fenil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 15 3-(2-Metoximetil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Etoximetil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Etil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Ciclopropil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 20 3-(4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-naftalen-1-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-trifluorometilfenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(4'-Fluoro-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-bifenil-2-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Cloro-4-{2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 25 3-(2-Fluoro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Cloro-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Ciclopropil-4-{2,2,2-trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(8-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-quinolin-5-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 30 3-(4-{2,2,2-Trifluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-naftalen-1-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoximetil}-naftalen-1-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(4-{2,2-Difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 35 3-(4-{2-Ciclopropil-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(4-{2-(4-Difluorometil-fenil)-2,2-difluoro-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoximetil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

- 3-(2-Fluoro-4-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-hexil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Fluoro-4-((R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 5 3-(2-Difluorometoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Metoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Metoxi-4-((R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Hidroxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 3-(5-Fluoro-2-metoxi-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 10 3-(5-Fluoro-2-metoxi-4-((R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Difluorometoxi-5-fluoro-4-((R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Metoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 15 3-(5-Fluoro-2-metoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 3-(2-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 20 3-(2-Difluorometoxi-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Difluorometoxi-4-((R)-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Difluorometoxi-5-fluoro-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 25 3-[5-Fluoro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 3-[4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 3-[4-((R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi)-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona
- 30 3-(5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-4-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-1,2,4-oxadiazol-5-ona.
- 2. Compuestos de la serie según la reivindicación 1 seleccionados de**
- 3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Cloro-4{2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Cloro-4-{3-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 35 3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-2-fenil-etoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Cloro-4-[[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-fenil-metoxi]-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-3-fenil-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-(2-Cloro-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-il]-3-fenil-propoxi}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.
- 40 **3. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos según se reivindica en la reivindicación 1 ó 2.**

4. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos según se reivindica en la reivindicación 1 ó 2 y una o más sustancias activas que tienen efectos favorables sobre las alteraciones o los trastornos frecuentemente asociados con los mismos.
- 5 5. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos según se reivindica en la reivindicación 1 ó 2 y uno o más agentes antidiabéticos.
6. Un producto farmacéutico que comprende uno o más compuestos según se reivindica en la reivindicación 1 ó 2 y uno o más moduladores de lípidos.
7. Compuestos según se reivindica en la reivindicación 1 ó 2 para uso en el tratamiento y/o la prevención de trastornos del metabolismo de los ácidos grasos y trastornos de la utilización de la glucosa.
- 10 8. Compuestos según se reivindica en la reivindicación 1 ó 2 para uso en el tratamiento y/o la prevención de trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina.
9. Compuestos según se reivindica en la reivindicación 1 ó 2 para uso en el tratamiento y/o la prevención de la diabetes mellitus que incluyen la prevención de las secuelas asociadas con la misma.
- 15 10. Compuestos según se reivindica en la reivindicación 1 ó 2 para uso en el tratamiento y/o la prevención de dislipidemias y sus secuelas.
11. Compuestos según se reivindica en la reivindicación 1 ó 2 para uso en el tratamiento y/o la prevención de afecciones que pueden estar asociadas con el síndrome metabólico.
12. Compuestos según se reivindica en la reivindicación 1 ó 2 para uso en el tratamiento y/o la prevención de la desmielinización y otros trastornos neurodegenerativos del sistema nervioso central y periférico.
- 20 13. Compuestos según se reivindica en la reivindicación 1 ó 2 en combinación con al menos otro compuesto activo para uso en el tratamiento de trastornos del metabolismo de ácidos grasos y trastornos de utilización de la glucosa.
14. Compuestos según se reivindica en la reivindicación 1 ó 2 en combinación con al menos otro compuesto activo para uso en el tratamiento de trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina.
- 25 15. Un proceso para preparar una sustancia farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos según se reivindica en la reivindicación 1 ó 2, que comprende mezclar el compuesto activo con un vehículo farmacéuticamente adecuado y llevar esta mezcla a una forma adecuada para la administración.