

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 483 992**

51 Int. Cl.:

**C07D 263/34** (2006.01)

**C07D 263/32** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**A61K 31/422** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2006 E 06823467 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 1954684**

54 Título: **Compuesto oxazol y composición farmacéutica**

30 Prioridad:

**15.11.2005 JP 2005330590**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**08.08.2014**

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
9, KANDA-TSUKASAMACHI 2-CHOME CHIYODA-  
KU  
TOKYO 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

**OKADA, MINORU;  
KATO, MASAYA;  
SATO, NORIFUMI;  
UNO, TETSUYUKI;  
KITAGAKI, HIDEKI;  
HARUTA, JUNPEI;  
HIYAMA, HIDETAKA y  
SHIBATA, TOMONORI**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 483 992 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

Compuesto oxazol y composición farmacéutica.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos oxazol y a composiciones farmacéuticas.

10 **Antecedentes de la técnica**

Se han desarrollado diversos compuestos oxazol y se dan a conocer en documentos tales como WO 03/072102, WO 98/15274, etc. Sin embargo, los compuestos oxazol de la presente invención no se dan a conocer en ninguna referencia de la literatura.

15 Se ha informado de algunos compuestos que presentan una acción inhibitoria específica de la fosfodiesterasa 4 (PDE4). Sin embargo, los inhibidores de PDE4 conocidos presentan problemas de efectos secundarios tales como la inducción de vómito, náuseas, etc. y/o un defecto de una insuficiente acción inhibitoria de PDE4. Por lo tanto, los inhibidores de PDE4 conocidos no son utilizados clínicamente como agentes terapéuticos.

20 El documento WO 98/08830 A describe derivados tiazol que resultan útiles como inhibidores selectivos de PDE-IV.

El documento US nº 5.814.651 A describe compuestos diéter de catecol sustituidos en posición 4 que resultan útiles como inhibidores selectivos de PDE-IV.

25 M.S. Malamas *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry, American Chemical Society 39(1):237-245, 1996, describen azol-fenoxi-hidroxiureas como inhibidores selectivos y oralmente activos de la 5-lipooxigenasa.

30 El documento WO 96/00218 A describe compuestos que son inhibidores de PDE-IV eficaces, tales como 3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxibencilamino)-4-hidroxiometil-pirazol y 3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxibencilamino)-4-metoximetilpirazol.

**Exposición de la invención**

35 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto que presenta una acción inhibitoria de PDE4 y se encuentre libre de los problemas anteriormente indicados de la técnica anterior.

40 Se ha realizado una amplia investigación con el fin de resolver los problemas anteriormente indicados, y han podido sintetizar un compuesto oxazol con una nueva estructura, presentando el compuesto alta especificidad y una fuerte acción inhibitoria de PDE4. Además, se ha descubierto que el compuesto oxazol es capaz de mostrar efectos preventivos y/o terapéuticos de enfermedades mediadas por PDE, y en particular de la dermatitis atópica, basándose en su acción inhibitoria de PDE4. Además, se ha descubierto que el compuesto presenta una baja penetración en la sangre al administrarlo transdérmicamente y, de esta manera, presenta efectos secundarios sistémicos reducidos.

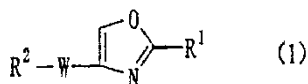
45 Se ha descubierto además que el compuesto oxazol es capaz de mostrar una acción inhibitoria de la producción de factor  $\alpha$  de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ).

50 En enfermedades inflamatorias crónicas tales como las enfermedades autoinmunitarias y las enfermedades alérgicas, las citoquinas producidas por células inmunocompetentes es conocido que son importantes mediadores inflamatorios, y entre dichas citoquinas, se cree que TNF- $\alpha$  desempeña una función particularmente importante. Por lo tanto, el compuesto oxazol de la presente invención resulta extremadamente eficaz para el tratamiento de las enfermedades mediadas por TNF- $\alpha$ .

55 La presente invención se ha llevado a cabo basándose en investigación adicional basada en los resultados anteriormente indicados.

La presente invención proporciona un compuesto oxazol, una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto, una utilización de dicho compuesto, un método para tratar o prevenir un trastorno, y un procedimiento para producir dicho compuesto, tal como se describe en los Ítems 1 a 14, a continuación.

60 Ítem 1. Un compuesto oxazol representado por la fórmula (1):



en la que R<sup>1</sup> es un grupo fenilo que presenta dos sustituyentes seleccionados de entre (1-2), (1-3), (1-4) y (1-5) a continuación:

(1-2) grupos de alcoxi inferior no sustituidos o sustituidos con halógeno,

(1-3) grupos de alquenciloxi inferior,

(1-4) grupos de alquenciloxi inferior, y

(1-5) grupos de cicloalquil-C<sub>3-6</sub> alcoxi inferior,

R<sup>2</sup> es un grupo fenilo o un grupo piridilo, cada uno de los cuales puede presentar 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre (2-2), (2-3), (2-4) y (2-5) a continuación:

(2-2) grupos de alcoxi inferior no sustituidos o sustituidos con halógeno,

(2-3) grupos de alquilo inferior no sustituidos o sustituidos con halógeno,

(2-4) grupos de alquenciloxi inferior, y

(2-5) átomos de halógeno, y

W es un grupo divalente representado por la fórmula (i):

Fórmula (i) -Y<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>-

en la que A<sup>1</sup> es un grupo de alquileo inferior, y

Y<sup>1</sup> is -C(=O)- o -C(=O)-N(R<sup>3</sup>)-

en la que R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno.

Ítem 2. Compuesto según el ítem 1,

en el que R<sup>1</sup> es un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con dos grupos de alcoxi inferior, un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con un grupo de alcoxi inferior y un grupo de alcoxi inferior con sustitución de halógeno, un grupo fenilo sustituido en el grupo fenilo con un grupo de alcoxi inferior y un grupo de alquenciloxi inferior, un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con un grupo de alcoxi inferior con sustitución de halógeno y un grupo de cicloalquil-C<sub>3-8</sub> alcoxi inferior, un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con un grupo de alcoxi inferior con sustitución de halógeno y un grupo de alquenciloxi inferior, o un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con dos grupos de alcoxi inferior con sustitución de halógeno,

R<sup>2</sup> es un grupo de alcoxifenilo inferior, un grupo de alquenciloxifenilo inferior, un grupo de alcoxifenilo inferior con sustitución de halógeno, un grupo de alquilpiridilo inferior, o un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con un grupo de alcoxi inferior y un átomo de halógeno, y W es un grupo divalente representado por la fórmula (i):

Fórmula (i) -Y<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>-

en la que A<sup>1</sup> es un grupo de alquileo C<sub>1-4</sub>, y

Y<sup>1</sup> is -C(=O)- o -C(=O)-N(R<sup>3</sup>)-

en la que R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno.

Ítem 3. Compuesto según el ítem 2,

en el que R<sup>1</sup> es un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con dos grupos de alcoxi inferior, un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con un grupo de alcoxi inferior y un grupo de cicloalquil-C<sub>3-8</sub>-alcoxi inferior, un grupo fenilo sustituido en el grupo fenilo con un grupo de alcoxi inferior y un grupo de alcoxi inferior con sustitución de halógeno, un grupo fenilo sustituido en el grupo fenilo con un grupo de alcoxi inferior y un grupo de alquenciloxi inferior, un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con un grupo de alcoxi inferior con sustitución de halógeno y un grupo de cicloalquil-C<sub>3-8</sub>-alcoxi inferior, un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con un grupo de alcoxi inferior con sustitución de halógeno y un grupo de alquenciloxi inferior, o un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con dos grupos de alcoxi inferior con sustitución de halógeno,

R<sup>2</sup> es un grupo de alcoxifenilo inferior, un grupo de alquenciloxifenilo inferior, un grupo de alcoxifenilo inferior con

sustitución de halógeno, un grupo de alquilpiridilo inferior, o un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con un grupo de alcoxi inferior y un átomo de halógeno, y

W es un grupo divalente representado por la fórmula (i):

Fórmula (i)  $-Y^1-A^1-$

en la que  $A^1$  es un grupo de alquileo  $C_{1-4}$ , y

$Y^1$  es  $-C(=O)-$ .

Ítem 4. Compuesto según el ítem 2,

en el que  $R^1$  es un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con un grupo de alcoxi inferior y un grupo de alcoxi inferior con sustitución de halógeno, un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con un grupo de alcoxi inferior con sustitución de halógeno y un grupo de cicloalquil- $C_{3-8}$ -alcoxi inferior, o un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con un grupo de alcoxi inferior con sustitución de halógeno y un grupo de alquenoiloxi inferior,

$R^2$  es un grupo de alcoxifenilo inferior o un grupo de alquilpiridilo inferior,

y

W es un grupo divalente representado por la fórmula (i):

Fórmula (i)  $-Y^1-A^1-$

en la que  $A^1$  es un grupo de alquileo  $C_{1-4}$ , y

$Y^1$  es  $-C(=O)-N(R^3)-$

en la que  $R^3$  es un átomo de hidrógeno.

Ítem 5. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 4, que se selecciona de entre el grupo que consiste de los compuestos siguientes:

N-[2-(4-difluorometoxi-3-isobutoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida,

N-[2-(3-ciclobutilmetoxi-4-difluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida,

N-[2-(4-difluorometoxi-3-isobutoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida,

N-[2-(4-difluorometoxi-3-etoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida,

N-[2-(3-aliloxi-4-difluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida,

N-[2-(4-difluorometoxi-3-isopropoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida,

N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida, y

N-[2-(3-but-3-eniloxi-4-difluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida.

Ítem 6. Composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal según cualquiera de los ítems 1 a 5 como principio activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Ítem 7. Composición farmacéutica para tratar o prevenir las enfermedades mediadas por la fosfodiesterasa-4 y/o por el factor  $\alpha$  de necrosis tumoral, comprendiendo la composición el compuesto o sal según cualquiera de los ítems 1 a 5.

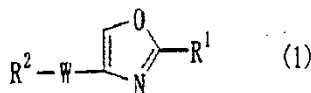
Ítem 8. Composición farmacéutica para tratar o prevenir la dermatitis atópica, comprendiendo la composición el compuesto o sal según cualquiera de los ítems 1 a 5.

Ítem 9. Procedimiento para producir una composición farmacéutica, comprendiendo el procedimiento mezclar el compuesto o sal según cualquiera de los ítems 1 a 5 con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

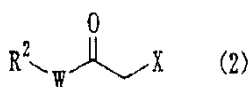
Ítem 10. Compuesto o sal según cualquiera de los ítems 1 a 5 para la utilización como medicamento.

Ítem 11. Compuesto o sal según cualquiera de los ítems 1 a 5 para la utilización en el tratamiento o prevención de enfermedades seleccionadas de entre el grupo que consiste en enfermedades agudas y crónicas del tracto respiratorio, dermatosis, enfermedades de anormalidad de la función nerviosa asociadas a las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, enfermedades asociadas a anormalidades de la función mental, trastornos artríticos sistémicos y locales, e inflamación gastrointestinal difusa, enfermedades inflamatorias alérgicas y/o crónicas mediadas inmunológicamente en el tracto respiratorio superior y áreas vecinas en el ser humano o en animales.

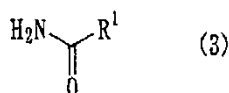
Ítem 12. Procedimiento para producir un compuesto oxazol representado por la fórmula (1):



en la que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{W}$  son tal como se han definido el ítem 1, o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento una reacción de un compuesto representado por la fórmula (2):



en la que  $\text{R}^2$  y  $\text{W}$  son tal como se ha definido anteriormente, y  $\text{X}$  es un átomo de halógeno o una sal del mismo con un compuesto representado por la fórmula (3):

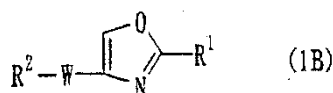


en la que  $\text{R}^1$  es tal como se ha definido anteriormente, o una sal del mismo.

El grupo fenilo o grupo piridilo representado por  $\text{R}^2$  preferentemente presenta 1 sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste de (2-2) grupos de alcoxi inferior no sustituidos o con sustitución de halógeno, (2-3) grupos de alquilo inferior no sustituidos o con sustitución de halógeno, (2-4) grupos de alquenilo inferior, y (2-5) átomos de halógeno.

Entre los compuestos oxazol de la presente invención resultan preferidos los representados por la fórmula (1B) y las sales de los mismos.

Fórmula (1B):



en la que  $\text{R}^1$  es un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con dos grupos de alcoxi inferior, un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con un grupo de alcoxi inferior y un grupo de cicloalquil-C<sub>3-8</sub>-alcoxi inferior, un grupo fenilo sustituido en el grupo fenilo con un grupo de alcoxi inferior y un grupo de alcoxi inferior con sustitución de halógeno, un grupo fenilo sustituido en el grupo fenilo con un grupo de alcoxi inferior y un grupo de alquenilo inferior, un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con un grupo de alcoxi inferior con sustitución de halógeno y un grupo de cicloalquil-C<sub>3-8</sub>-alcoxi inferior, un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con un grupo de alcoxi inferior con sustitución de halógeno y un grupo de alquenilo inferior, o un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con dos grupos de alcoxi inferior con sustitución de halógeno,

$\text{R}^2$  es un grupo de alcoxi fenilo inferior, un grupo de alqueniloxifenilo inferior, un grupo de alcoxi fenilo inferior con sustitución de halógeno, un grupo de alquilpiridilo inferior, o un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con un grupo de alcoxi inferior y un átomo de halógeno, y

$\text{W}$  es un grupo divalente representado por la fórmula (i):

Fórmula (i)  $-\text{Y}^1-\text{A}^1-$

en la que  $\text{A}^1$  es un grupo de alquileo C<sub>1-4</sub>, y

$\text{Y}^1$  is  $-\text{C}(=\text{O})-$  o  $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^3)-$

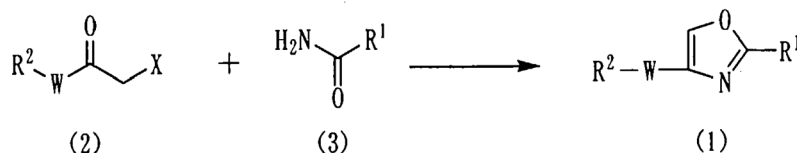
en la que  $\text{R}^3$  es un átomo de hidrógeno.



Procedimiento de producción de compuesto representado por la fórmula (1)

El compuesto oxazol representado por la fórmula (1) puede producirse mediante diversos procedimientos, un ejemplo de los cuales se muestra en el Esquema de reacción 1.

5

**Esquema de reacción 1:**

en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y W son tal como se define en la fórmula (1), y X es un átomo de halógeno.

10 El compuesto (1) se produce haciendo reaccionar el compuesto (2) con el compuesto (3).

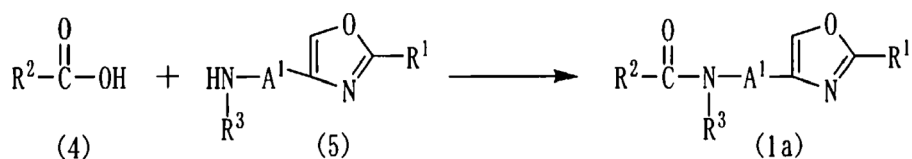
La reacción del compuesto (2) con el compuesto (3) habitualmente se lleva a cabo en un solvente adecuado. Puede utilizarse una amplia diversidad de solventes conocidos con la condición de que no inhiban la reacción. Entre los ejemplos de dichos solventes se incluyen dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y otros solventes polares apróticos; acetona, metil-etil-cetona y otros solventes cetona; benceno, tolueno, xileno, teralina, parafina líquida y otros solventes hidrocarburo; metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, terc-butanol y otros solventes alcohol; tetrahidrofurano, dioxano, éter dipropílico, éter dietílico, dimetoxietano, diglima y otros solventes éter; acetato de etilo, acetato de metilo y otros solventes éster; mezclas de los mismos, etc. Dichos solventes pueden contener agua.

20 La proporción de compuesto (3) a compuesto (2) habitualmente es de entre 0,5 y 5 moles, y preferentemente de entre 0,5 y 3 moles, por cada mol de compuesto (2).

La reacción del compuesto (2) con el compuesto (3) habitualmente se lleva a cabo mediante agitación continua a una temperatura de entre -20°C y 200°C, y preferentemente de entre 0°C y 150°C, durante 30 minutos a 60 horas, y preferentemente durante 1 a 30 horas.

El compuesto (3) utilizado como material de partida es un compuesto conocido fácilmente disponible. El compuesto (2) comprende compuestos nuevos y se describe posteriormente en la presente memoria (Esquema de reacción 9) un procedimiento de producción para dicho compuesto.

30 Entre los compuestos oxazol representados por la fórmula (1), aquellos en los que W es un grupo divalente representado por -Y<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>, en la que Y<sup>1</sup> es -C(=O)-N(R<sup>3</sup>)- (en lo sucesivo denominado "compuesto (1a)") pueden producirse mediante, por ejemplo, el procedimiento mostrado en el Esquema de reacción 2.

**Esquema de reacción 2:**

35

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y A<sup>1</sup> son tal como se define en la fórmula (1).

40 El compuesto (1a) se produce mediante la reacción del compuesto (4) o de un derivado reactivo del mismo en el grupo carboxi con el compuesto (5) o un derivado reactivo del mismo en el grupo amino o imino.

Entre los ejemplos preferidos de derivados reactivos del compuesto (4) se incluyen haluros de ácido, anhídridos de ácido, amidas activadas, ésteres activados, etc. Entre los ejemplos preferidos de derivados reactivos se incluyen cloruros de ácido, azidas de ácido, ácidos dialquilsulfónicos, ácido fenilfosfórico, ácido difenilfosfórico, ácido dibencilfosfórico, haluros de ácido fosfórico y otros ácidos fosfóricos sustituidos, ácido dialquilsulfuroso, ácido sulfuroso, ácido tiosulfúrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico y otros ácidos sulfónicos, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido piválico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido 2-etilbutírico, ácido tricloroacético y otros ácidos carboxílicos alifáticos, y anhídridos ácidos mixtos con ácidos tales como ácido benzoico u otros ácidos aromáticos; anhídridos ácidos simétricos, amidas activadas con imidazol, imidazol sustituido en posición 4, dimetilpirazol, triazol o tetrazol, éster de cianometilo, éster de metoximetilo, éster de dimetiliminometilo, éster de vinilo, éster de propargilo, éster de p-nitrofenilo, éster de 2,4-dinitrofenilo, éster de triclorofenilo, éster de pentaclorofenilo, éster de mesilfenilo y otros ésteres activados, ésteres con N,N-dimetilhidroxilamina, 1-hidroxi-2-(1H)-piridona, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxitfalimida, 1-hidroxi-1H-benzotriazol y otros compuestos N-

45

50

hidroxi, etc. Dichos derivados reactivos pueden seleccionarse según se desee, según el tipo de compuesto (4) utilizado.

En caso de que se utilice el compuesto (4) en forma de un ácido libre o una sal del mismo en la reacción anteriormente indicada, resulta preferible llevar a cabo la reacción en presencia de uno o más agentes de condensación. Puede utilizarse una amplia diversidad de agentes de condensación conocidos en el presente campo, incluyendo, por ejemplo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-(4-dietilaminociclohexil)carbodiimida, N,N'-dietilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida e hidroclouros de los mismos, N,N'-carbonil-bis(2-metilimidazol), pentametilencetén-N-ciclohexilimina, difenilcetén-N-ciclohexilimina, etoxiacetileno, 1-alcoxi-1-cloroetileno, trialkil-fosfito, polifosfato de etilo, polifosfato de isopropilo, oxiclورو de fósforo (cloruro de fosforilo), tricloruro de fósforo, azida de difenilfosforilo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, cloroformato de etilo, cloroformato de isopropilo y otros haloformatos de alquilo inferior; trifenilfosfina, sal 2-etil-7-hidroxibenciso-oxazolío, sales internas de hidróxido de 2-etil-5-(m-sulfofenil)iso-oxazolío; benzotriazol-1-il-oxitris(dimetilamino)fosfonio de ácido hexafluorofosfórico; 1-(p-clorobencenosulfonilo)xi)-6-cloro-1H-benzotriazol; los denominados reactivos de Vilsmeier, preparados mediante la reacción de N,N-dimetilformamida con cloruro de tionilo, fosgeno, cloroformato de triclorometilo, oxiclورو de fósforo, etc., y similares. Resulta más preferido llevar a cabo la reacción en presencia de dicho agente o agentes de condensación y agente o agentes esterificantes, tales como N-hidroxisuccinimida, N-hidroxiftalimida, 1-hidroxi-1H-benzotriazol o similares.

Entre los ejemplos preferidos de derivados reactivos del compuesto (5) se incluyen tautómeros de tipo imino o enamina de base de Schiff producidos mediante la reacción del compuesto (5) con compuestos carbonilo, tales como aldehídos, cetonas, etc.; derivados sililo producidos mediante la reacción del compuesto (5) con compuestos sililo, tales como bis(trimetilsilil)acetamida, mono(trimetilsilil)acetamida, bis(trimetilsilil)urea, etc.; derivados producidos mediante la reacción del compuesto (5) con tricloruro de fósforo, fosgeno, etc., y similares.

La reacción habitualmente se lleva a cabo en un solvente conocido que no afecte adversamente a la reacción. Entre dichos solventes se incluyen, por ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, trifluoroetanol, etilenglicol y otros solventes alcohol; acetona, metil-etil-cetona y otros solventes cetona; tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, éter diisopropílico, diglima y otros solventes éter; acetato de metilo, acetato de etilo y otros solventes éster; acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y otros solventes polares apróticos; n-pentano, n-hexano, n-heptano, ciclohexano y otros solventes hidrocarburo; cloruro de metileno, cloruro de etileno y otros solventes hidrocarburo halogenados; otros solventes orgánicos y solventes mixtos de los mismos.

La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una o más bases. Puede utilizarse una amplia diversidad de bases inorgánicas y orgánicas conocidas. Entre las bases inorgánicas se incluyen, por ejemplo, metales alcalinos (por ejemplo sodio, potasio, etc.), hidrogenocarbonatos de metal alcalino (por ejemplo hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, etc.), hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio, etc.), carbonatos de metal alcalino (por ejemplo carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, etc.), alcóxidos inferiores de metal alcalino (por ejemplo metóxido sódico, etóxido sódico, etc.) e hidruros de metal alcalino (por ejemplo hidruro sódico, hidruro potásico, etc.). Entre las bases orgánicas se incluyen, por ejemplo, trialkilaminas (por ejemplo trimetilamina, trietilamina, N-etildiisopropilamina, etc.), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetilaminopiridina, dimetilaniilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DSO), etc. En el caso de que dichas bases sean líquidas, también pueden utilizarse como solventes.

Dichos ácidos pueden utilizarse individualmente o en combinación.

La cantidad de base o bases habitualmente es de entre 0,1 y 10 moles, y preferentemente de entre 0,1 y 3 moles, por cada mol de compuesto (4).

La proporción de compuesto (4) a compuesto (5) en el Esquema de reacción 1 habitualmente es de por lo menos 1, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 moles o lo primero por cada mol de lo segundo.

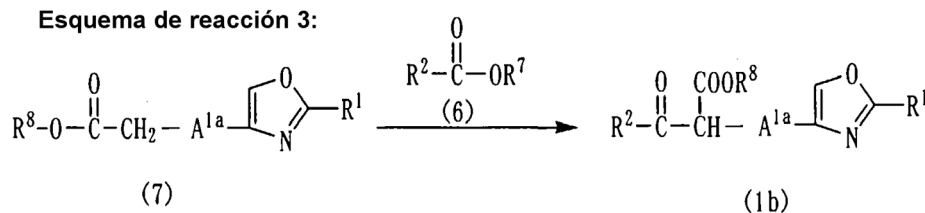
La temperatura de reacción no se encuentra limitada, y la reacción habitualmente puede llevarse a cabo bajo enfriamiento, a temperatura ambiente, o bajo calentamiento. Resulta adecuado llevar a cabo la reacción en un intervalo de temperaturas de entre la temperatura ambiente y 100°C, durante 30 minutos a 30 horas, y preferentemente durante 30 minutos a 5 horas.

En la reacción anteriormente indicada, el compuesto (4) utilizado como material de partida es un compuesto conocido fácilmente disponible. El compuesto (5) comprende nuevos compuestos. Posteriormente en la presente memoria (Esquema de reacción 10) se describe un procedimiento de producción para el compuesto (5).

Entre los compuestos oxazol representados por la fórmula (1), pueden producirse aquellos en los que W es un grupo



divalente representado por  $-Y^1-A^1$ , en la que  $Y^1$  es  $-C(=O)$  y  $A^1$  es un grupo de alquileo inferior que presenta un grupo de alcocarbonilo inferior (en lo sucesivo denominado "compuesto (1b)", no según la presente invención), mediante, por ejemplo, el procedimiento mostrado en el Esquema de reacción 3.



en la que  $R^1$  y  $R^2$  son tal como se define en la fórmula (1);  $R^7$  y  $R^8$  son, cada uno independientemente, un grupo alquilo inferior y  $A^{1a}$  es un grupo de alquileo  $C_{1-5}$ .

El grupo  $-\text{COOR}^8$  en la fórmula (1b) es igual al grupo de alcocarbonilo inferior definido como un sustituyente de  $A^1$  en la fórmula (1). El grupo de alquilo inferior representado por  $R^7$  puede ser igual al grupo de alquilo inferior definido anteriormente.

Entre los ejemplos de grupos de alquileo  $C_{1-5}$  representados por  $A^{1a}$  se incluyen, etileno, trimetileno, 2-metiltrimetileno, 2,2-dimetiltrimetileno, 1-metiltrimetileno, metilmetileno, etilmetileno, tetrametileno, pentametileno y otros grupos de alquileo  $C_{1-5}$  de cadena lineal o ramificada.

El compuesto (1b) se produce haciendo reaccionar el compuesto (6) con el compuesto (7).

La reacción habitualmente se lleva a cabo en un solvente conocido que no afecta adversamente a la reacción. Entre dichos solventes se incluyen, por ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, trifluoroetanol, etilenglicol y otros solventes alcohol; acetona, metil-etil-cetona y otros solventes cetona; tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano, diglima y otros solventes éter; acetato de metilo, acetato de etilo y otros solventes éster; acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona y otros solventes polares apróticos; cloruro de metileno, cloruro de etileno y otros solventes hidrocarburo halogenados; otros solventes orgánicos y solventes mixtos de los mismos.

La reacción puede llevarse a cabo habitualmente en presencia de una o más bases adecuadas. Puede utilizarse una amplia diversidad de bases inorgánicas y orgánicas conocidas. Entre las bases inorgánicas se incluyen, por ejemplo, metales alcalinos (por ejemplo litio, sodio, potasio, etc.), hidrogenocarbonatos de metal alcalino (por ejemplo hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, etc.), hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio, etc.), carbonatos de metal alcalino (por ejemplo carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, etc.), alcóxidos inferiores de metal alcalino (por ejemplo metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, terc-butóxido sódico, terc-pentóxido sódico, etc.) e hidruros de metal alcalino (por ejemplo hidruro sódico, hidruro potásico, etc.) y similares. Entre las bases orgánicas se incluyen, por ejemplo, trialkilaminas (por ejemplo trimetilamina, trietilamina, N-etildiisopropilamina, etc.), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetilaminopiridina, dimetilalanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), etc. En el caso de que dichas bases sean líquidas, también pueden utilizarse como solventes. Dichos ácidos pueden utilizarse individualmente o en combinación.

La cantidad de base o bases habitualmente es de entre 0,5 y 10 moles, y preferentemente de entre 0,5 y 6 moles, por cada mol de compuesto (6).

La proporción de compuesto (6) a compuesto (7) habitualmente es de por lo menos 1, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 moles del primero, por cada mol del segundo.

La temperatura de reacción no se encuentra limitada, y la reacción habitualmente puede llevarse a cabo bajo enfriamiento, a temperatura ambiente, o bajo calentamiento. Resulta adecuado llevar a cabo la reacción en un intervalo de temperaturas de entre la temperatura ambiente y  $150^\circ\text{C}$ , durante 30 minutos a 60 horas, y preferentemente durante 1 a 30 minutos.

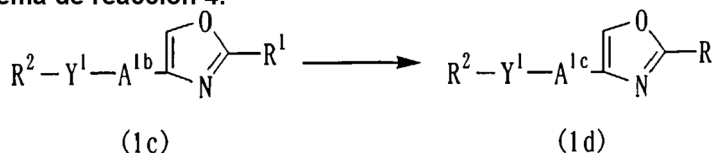
El compuesto (6) utilizado como material de partida en la reacción anteriormente indicada es un compuesto conocido fácilmente disponible. El compuesto (7) comprende compuestos nuevos. Se describe posteriormente en la presente memoria (Esquema de reacción 11) un procedimiento de producción para el compuesto (7).

Entre los compuestos oxazol representados por la fórmula (1), pueden producirse aquellos en los que W es un grupo

divalente representado por  $-Y^1-A^1$ , en la que  $Y^1$  es un grupo de alquileo inferior (en adelante denominado "compuesto (1d)"), a partir de los compuestos correspondientes en los que  $A^1$  es un grupo de alquileo inferior que presenta uno o más grupos de alcoxycarbonilo inferior (en lo sucesivo denominado "compuesto (1c)"), mediante, por ejemplo, el procedimiento mostrado en el Esquema de reacción 4.

5

**Esquema de reacción 4:**



en el que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $Y^1$  se definen en la fórmula (1),  $A^{1b}$  es un grupo de alquileo inferior que presenta uno o más grupos de alcoxycarbonilo inferior y  $A^{1c}$  es un grupo de alquileo inferior.

10

El compuesto (1d) es producido sometiendo el compuesto (1c) a hidrólisis-d Descarboxilación.

La reacción habitualmente se lleva a cabo en un solvente conocido que no afecta adversamente a la reacción. Entre dichos solventes se incluyen, por ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, trifluoroetanol, etilenglicol y otros solventes alcohol; acetona, metil-etil-cetona y otros solventes cetona; tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano, diglima y otros solventes éter; acetato de metilo, acetato de etilo y otros solventes éster; acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona y otros solventes polares apróticos; cloruro de metileno, cloruro de etileno y otros solventes hidrocarburo halogenados; otros solventes orgánicos y solventes mixtos de los mismos.

15

20

La hidrólisis-d Descarboxilación del compuesto (1c) se lleva a cabo habitualmente bajo condiciones ácidas. Por ejemplo, se añade un ácido a una suspensión o solución de compuesto (1c) en un solvente adecuado y la mezcla resultante se agita a una temperatura de entre 0°C y 120°C para llevar a cabo la hidrólisis-d Descarboxilación.

25

Entre los ejemplos de ácidos utilizables se incluyen ácido trifluoroacético, ácido acético y otros ácidos orgánicos, ácido clorhídrico, ácido brómico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y otros ácidos inorgánicos, etc. Entre dichos ácidos orgánicos, los ácidos orgánicos también pueden utilizarse como solventes de reacción.

30

La cantidad de ácido o ácidos habitualmente es de entre 0,5 y 30 moles, y preferentemente de entre 0,5 y 10 moles, por cada mol de compuesto (1c).

35

La temperatura de reacción habitualmente es de entre 0°C y 120°C, y preferentemente de entre la temperatura ambiente y 110°C. El tiempo de reacción habitualmente es de entre 30 minutos y 24 horas, preferentemente de entre 30 minutos y 12 horas, y más preferentemente de entre 1 y 8 horas.

40

Entre los compuestos oxazol representados por la fórmula (1), pueden producirse aquellos en los que  $R^1$  es un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con uno o más grupos hidroxilo (en lo sucesivo denominado "compuesto (1f)"), a partir de los compuestos correspondientes en los que  $R^1$  es un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con uno o más grupos hidroxilo protegidos (en lo sucesivo denominado "compuesto (1e)"), mediante, por ejemplo, el procedimiento mostrado en el Esquema de reacción 5.

**Esquema de reacción 5:**



45

en el que  $R^2$  y  $W$  son tal como se define en la fórmula (1);  $R^9$  es un grupo hidroxilo protegido;  $R^{10}$  es el mismo grupo que el sustituyente (1-2), (1-3), (1-4) o (1-5) de  $R^1$  en la fórmula (1);  $m$  es 1 a 5;  $q$  es 0 a 4; un número  $m$  de  $R^9$  pueden ser iguales o diferentes, y un número  $q$  de  $R^{10}$  pueden ser iguales o diferentes, con la condición de que  $m+q \leq 5$ .

50

El compuesto (1f) puede producirse sometiendo el compuesto (1e) a una reacción de eliminación del grupo o grupos protectores de hidroxilo.

La reacción de eliminación puede llevarse a cabo mediante hidrólisis, hidrogenolisis u otros métodos convencionales.

La reacción habitualmente se lleva a cabo en un solvente conocido que no afecta adversamente a la reacción. Entre dichos solventes se incluyen, por ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, trifluoroetanol, etilenglicol y otros solventes alcohol; acetona, metil-etil-cetona y otros solventes cetona; tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano, diglima y otros solventes éter; acetato de metilo, acetato de etilo y otros solventes éster; acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona y otros solventes polares apróticos; cloruro de metileno, cloruro de etileno y otros solventes hidrocarburo halogenados; y otros solventes orgánicos.

(i) Hidrólisis:

La hidrólisis se lleva a cabo preferentemente en presencia de una o más bases o ácidos (incluyendo ácidos de Lewis).

Puede utilizarse una amplia diversidad de bases inorgánicas y orgánicas conocidas. Entre los ejemplos preferidos de bases inorgánicas se incluyen metales alcalinos (por ejemplo sodio, potasio, etc.), metales alcalino-térreos (magnesio, calcio, etc.), hidróxidos, carbonatos e hidrogenocarbonatos de los mismos, etc. Entre los ejemplos preferentes de bases orgánicas se incluyen trialkilaminas (por ejemplo trimetilamina, trietilamina, etc.), picolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, etc.

Puede utilizarse una amplia diversidad de bases inorgánicas y orgánicas conocidas. Entre los ácidos orgánicos preferentes se incluyen, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y otros ácidos grasos; ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético y otros ácidos trihaloacéticos, y similares. Entre los ácidos inorgánicos preferentes se incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, etc. Entre los ejemplos de ácidos de Lewis se incluyen complejos de éter-trifluoruro de boro, tribromuro de boro, cloruro de aluminio, cloruro férrico, etc.

En caso de utilizar un ácido trihaloacético o ácido de Lewis, resulta preferente llevar a cabo hidrólisis en presencia de un secuestrador de cationes (por ejemplo anisol, fenol, etc.).

La cantidad de base o bases o de ácido o ácidos no se encuentra limitada con la condición de que sea una cantidad necesaria para la hidrólisis.

La temperatura de reacción habitualmente es de entre 0°C y 120°C, preferentemente de entre la temperatura ambiente y 100°C, y más preferentemente de entre la temperatura ambiente y 80°C. El tiempo de reacción habitualmente es de entre 30 minutos y 24 horas, preferentemente de entre 30 minutos y 12 horas, y más preferentemente de entre 1 y 8 horas.

(ii) Hidrogenolisis:

La hidrogenolisis puede llevarse a cabo mediante una amplia diversidad de métodos conocidos, incluyendo, por ejemplo, la reducción química, la reducción catalítica, etc.

Entre los ejemplos de agentes reductores adecuados para la reducción química se incluyen los hidruros (por ejemplo yoduro de hidrógeno, sulfuro de hidrógeno, hidruro de litio-aluminio, borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, etc.) y combinaciones de metales (por ejemplo estaño, cinc, hierro, etc.) o compuestos metálicos (por ejemplo cloruro de cromo, acetato de cromo, etc.) con ácidos orgánicos o inorgánicos (por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, etc.).

Entre los ejemplos de catalizadores adecuados para la reducción catalítica se incluyen los catalizadores de platino (por ejemplo placas de platino, platino esponjoso, negro de platino, platino coloidal, óxido de platino, alambres de platino, etc.), catalizadores de paladio (por ejemplo paladio esponjoso, negro de paladio, óxido de paladio, carbono de paladio, paladio/sulfato de bario, paladio/carbonato de bario, etc.), catalizadores de níquel (por ejemplo níquel reducido, óxido de níquel, níquel de Raney, etc.), catalizadores de cobalto (por ejemplo cobalto reducido, cobalto de Raney, etc.), catalizadores de hierro (por ejemplo hierro reducido y similares), etc.

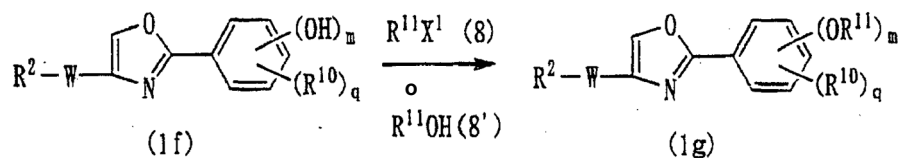
En el caso de que dichos ácidos utilizados para la reducción química sean líquidos, también pueden utilizarse como solventes.

Las cantidades de agente reductor para la reducción química y de catalizador para la reducción catalítica no se encuentran limitadas y pueden ser cantidades convencionales.

La temperatura de reacción habitualmente es de entre 0°C y 120°C, preferentemente de entre la temperatura ambiente y 100°C, y más preferentemente de entre la temperatura ambiente y 80°C. El tiempo de reacción habitualmente es de entre 30 minutos y 24 horas, preferentemente de entre 30 minutos y 10 horas, y más preferentemente de entre 30 minutos y 4 horas.

Entre los compuestos oxazol representados por la fórmula (1), aquellos en los que R<sup>1</sup> es un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con uno o más grupos R<sup>11</sup>O- (en lo sucesivo denominados "compuesto (1g)") se producen a partir de compuesto (1f) mediante el procedimiento mostrado en el Esquema de reacción 6.

**Esquema de reacción 6:**



en el que R<sup>2</sup> y W se definen en la fórmula (1); R<sup>10</sup>, m y q han sido definidos anteriormente; X<sup>1</sup> es un átomo de halógeno o un grupo que experimenta la misma reacción de sustitución que la de un átomo de halógeno; R<sup>11</sup>O es el mismo grupo que el sustituyente (1-2), (1-3), (1-4) o (1-5) de R<sup>1</sup> en la fórmula (1), y el número m de R<sup>11</sup>O pueden ser iguales o diferentes.

En el compuesto (8), el átomo de halógeno representado por X<sup>1</sup> es un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo.

Entre los ejemplos del grupo que experimenta la misma reacción de sustitución que la de un átomo de halógeno, estando representado el grupo por X<sup>1</sup>, se incluyen los grupos de alcanosulfoniloxi inferior, los grupos arilsulfoniloxi, los grupos aralquilsulfoniloxi, etc.

Entre los ejemplos específicos de grupos de alcanosulfoniloxi inferior se incluyen metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, isopropanosulfoniloxi, n-propanosulfoniloxi, n-butanosulfoniloxi, terc-butanosulfoniloxi, n-pentanosulfoniloxi, n-hexanosulfoniloxi y otros grupos de alcanosulfoniloxi C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificada, y similares.

Entre los grupos de arilsulfoniloxi se incluyen, por ejemplo, fenilsulfoniloxi, naftilsulfoniloxi, etc. El anillo fenilo de dichos grupos arilsulfoniloxi puede presentar, por ejemplo, 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de grupos alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificada, grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificada, grupos nitro y átomos de halógeno. Entre los ejemplos específicos de dichos grupos arilsulfoniloxi se incluyen fenilsulfoniloxi, 4-metilfenilsulfoniloxi, 2-metilfenilsulfoniloxi, 4-nitrofenilsulfoniloxi, 4-metoxifenilsulfoniloxi, 2-nitrofenilsulfoniloxi, 3-clorofenilsulfoniloxi, etc. Entre los ejemplos específicos de grupos naftilsulfoniloxi se incluyen α-naftilsulfoniloxi, β-naftilsulfoniloxi, etc.

Entre los grupos aralquilsulfoniloxi se incluyen, por ejemplo, grupos alquilsulfoniloxi C<sub>1-6</sub> con fenilo sustituido de cadena lineal o ramificada que pueden presentar, en el anillo fenilo, 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de grupos alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificada, grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificada, grupos nitro y átomos de halógeno; grupos alquilsulfoniloxi C<sub>1-6</sub> con naftilo sustituido de cadena lineal o ramificada, etc. Entre los ejemplos específicos de grupos alquilsulfoniloxi con fenilo sustituido tal como se ha indicado anteriormente se incluyen bencilsulfoniloxi, 2-feniletilsulfoniloxi, 4-fenilbutilsulfoniloxi, 2-metilbencilsulfoniloxi, 4-metoxibencilsulfoniloxi, 4-nitrobencilsulfoniloxi, 3-clorobencilsulfoniloxi, etc. Entre los ejemplos específicos de grupos alquilsulfoniloxi con naftilo sustituido tal como se ha indicado anteriormente se incluyen α-naftilmetilsulfoniloxi, β-naftilmetilsulfoniloxi, etc.

El compuesto (1g) se produce haciendo reaccionar el compuesto (1f) con el compuesto (8), o haciendo reaccionar el compuesto (1f) con el compuesto (8').

La reacción del compuesto (1f) con el compuesto (8) se describe posteriormente.

La reacción del compuesto (1f) con el compuesto (8) habitualmente se lleva a cabo en un solvente conocido que no afecta adversamente a la reacción. Entre dichos solventes se incluyen, por ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, trifluoroetanol, etilenglicol y otros solventes alcohol; acetona, metil-etil-cetona y otros solventes cetona; tetrahydrofurano, dioxano, éter dietílico, diglima y otros solventes éter; acetato de metilo, acetato de etilo y otros solventes éster; acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y otros solventes polares apróticos; cloruro de metileno, cloruro de etileno y otros solventes hidrocarburo halogenados; otros solventes orgánicos y solventes mixtos de los mismos, etc.

La reacción del compuesto (1f) con el compuesto (8) habitualmente se lleva a cabo en presencia de una o más bases. Entre las bases utilizables se incluyen bases inorgánicas y orgánicas conocidas. Entre las bases inorgánicas se incluyen, por ejemplo, metales alcalinos (por ejemplo sodio, potasio, etc.), hidrogenocarbonatos de metal alcalino (por ejemplo hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, etc.), hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio, etc.), carbonatos de metal alcalino (por ejemplo carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de

cesio, etc.), alcóxidos inferiores de metal alcalino (por ejemplo metóxido sódico, etóxido sódico, etc.) e hidruros de metal alcalino (por ejemplo hidruro sódico, hidruro potásico, etc.) y similares. Entre las bases orgánicas se incluyen, por ejemplo, trialkilaminas (por ejemplo trimetilamina, trietilamina, N-etildiisopropilamina, etc.), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetilaminopiridina, dimetilanelina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), etc. En el caso de que dichas bases sean líquidas, también pueden utilizarse como solventes. Dichos ácidos pueden utilizarse individualmente o en combinación.

La cantidad de base o bases habitualmente es de entre 0,5 y 10 moles, y preferentemente de entre 0,5 y 6 moles, por cada mol de compuesto (1f).

Al llevar a cabo la reacción anteriormente indicada, pueden añadirse metales alcalinos, tales como yoduro potásico, yoduro sódico, etc., como aceleradores de reacción al sistema de reacción, según se requiera.

La proporción de compuesto (1f) a compuesto (8) habitualmente es de por lo menos 1, y preferentemente es de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 moles del segundo, por cada mol del primero.

La temperatura de reacción no se encuentra limitada, y la reacción habitualmente puede llevarse a cabo bajo enfriamiento, a temperatura ambiente, o bajo calentamiento. Resulta adecuado llevar a cabo la reacción a aproximadamente la temperatura ambiente durante 1 a 30 horas.

A continuación, se describe la reacción del compuesto (1f) con el compuesto (8').

La reacción del compuesto (1f) con el compuesto (8') habitualmente se lleva a cabo en un solvente conocido que no afecta adversamente a la reacción. Entre dichos solventes se incluyen, por ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, trifluoroetanol, etilenglicol y otros solventes alcohol; acetona, metil-etil-cetona y otros solventes cetona; tetrahydrofurano, dioxano, éter dietílico, diglima y otros solventes éter; acetato de metilo, acetato de etilo y otros solventes éster; acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y otros solventes polares apróticos; benceno, tolueno, xileno y otros solventes hidrocarburo aromáticos; cloruro de metileno, cloruro de etileno y otros solventes hidrocarburo halogenados; otros solventes orgánicos y solventes mixtos de los mismos, etc.

La reacción habitualmente se lleva a cabo en presencia de uno o más azodicarboxilatos de dialquilo, tales como azodicarboxilato de diisopropilo, azodicarboxilato de dietilo, etc., y uno o más ligandos fosfina, tales como trifenilfosfina, tri(n-butil)fosfina, etc. La cantidad de uno o más azodicarboxilatos de dialquilo habitualmente es de entre 0,5 y 10 moles, y preferentemente de entre 0,5 y 6 moles, por cada mol de compuesto (1f). La cantidad de ligando o ligandos fosfina habitualmente es de entre 0,5 y 10 moles, y preferentemente de entre 0,5 y 6 moles, por cada mol de compuesto (1f).

La reacción del compuesto (1f) con el compuesto (8') puede llevarse a cabo en presencia de una o más bases adecuadas. Puede utilizarse una amplia diversidad de bases inorgánicas y orgánicas conocidas. Entre las bases inorgánicas se incluyen, por ejemplo, metales alcalinos (por ejemplo sodio, potasio, etc.), hidrogenocarbonatos de metal alcalino (por ejemplo hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, etc.), hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio, etc.), carbonatos de metal alcalino (por ejemplo carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, etc.), alcóxidos inferiores de metal alcalino (por ejemplo metóxido sódico, etóxido sódico, etc.) e hidruros de metal alcalino (por ejemplo hidruro sódico, hidruro potásico, etc.) y similares. Entre las bases orgánicas se incluyen, por ejemplo, trialkilaminas (por ejemplo trimetilamina, trietilamina, N-etildiisopropilamina, etc.), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetilaminopiridina, dimetilanelina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), etc. En el caso de que dichas bases sean líquidas, también pueden utilizarse como solventes. Dichos ácidos pueden utilizarse individualmente o en combinación.

La cantidad de base o bases habitualmente es de entre 0,5 y 18 moles, y preferentemente de entre 0,5 y 6 moles, por cada mol de compuesto (1f).

La proporción de compuesto (1f) a compuesto (8') habitualmente es de por lo menos 1, y preferentemente es de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 moles del segundo, por cada mol del primero.

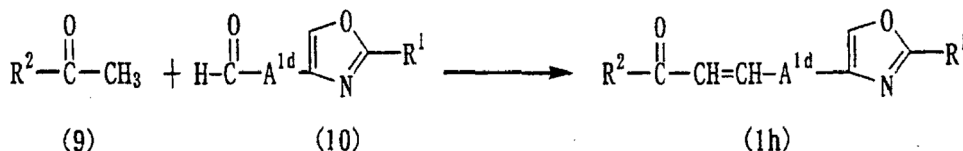
La temperatura de reacción no se encuentra limitada, y la reacción habitualmente puede llevarse a cabo bajo enfriamiento, a temperatura ambiente, o bajo calentamiento. Resulta adecuado llevar a cabo la reacción a aproximadamente la temperatura ambiente durante 1 a 30 horas.

Los compuestos (8) y (8') utilizados como material de partida en la reacción anteriormente indicada son compuestos conocidos fácilmente disponibles.

Entre los compuestos oxazol representados por la fórmula (1), aquellos en los que W es un grupo divalente

representado por  $-Y^1-A^1$ , en la que  $Y^1$  es  $-C(=O)$  y  $A^1$  es un grupo alqueno inferior (en adelante denominado "compuesto (1h)") pueden producirse mediante, por ejemplo, el procedimiento mostrado en el Esquema de reacción 7.

Esquema de reacción 7:



en la que  $R^1$  y  $R^2$  son tal como se define en la fórmula (1), y  $A^{1d}$  es un grupo alqueno  $C_{2,4}$ , un grupo alqueno  $C_{1,4}$  o un enlace directo.

Cada uno de entre el grupo alqueno  $C_{2,4}$  y el grupo alqueno  $C_{1,4}$  puede ser de cadena lineal o ramificada.  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{A}^{1d}$  corresponde al grupo de alqueno inferior representado por  $A^1$  en la Fórmula (1).

El compuesto (1h) se produce haciendo reaccionar el compuesto (9) con el compuesto (10).

La reacción habitualmente se lleva a cabo en un solvente conocido que no afecta adversamente a la reacción. Entre dichos solventes se incluyen, por ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, trifluoroetanol, etilenglicol y otros solventes alcohol; acetona, metil-etil-cetona y otros solventes cetona; tetrahydrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano, diglima y otros solventes éter; acetato de metilo, acetato de etilo y otros solventes éster; acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona y otros solventes polares apróticos; cloruro de metileno, cloruro de etileno y otros solventes hidrocarburo halogenados; otros solventes orgánicos y solventes mixtos de los mismos, etc.

La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una o más bases. Puede utilizarse una amplia diversidad de bases inorgánicas y orgánicas conocidas. Entre las bases inorgánicas se incluyen, por ejemplo, metales alcalinos (por ejemplo litio, sodio, potasio, etc.), hidrogenocarbonatos de metal alcalino (por ejemplo hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, etc.), hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio, etc.), carbonatos de metal alcalino (por ejemplo carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, etc.), alcóxidos inferiores de metal alcalino (por ejemplo metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, terc-butóxido sódico, etc.), hidruros de metal alcalino (por ejemplo hidruro sódico, hidruro potásico, etc.) y similares. Entre las bases orgánicas se incluyen, por ejemplo, trialkilaminas (por ejemplo trimetilamina, trietilamina, N-etildisopropilamina, etc.), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetilaminopiridina, dimetilaminilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), etc. En el caso de que dichas bases sean líquidas, también pueden utilizarse como solventes. Dichos ácidos pueden utilizarse individualmente o en combinación.

La cantidad de base o bases habitualmente es de entre 0,5 y 10 moles, y preferentemente de entre 0,5 y 9 moles, por cada mol de compuesto (6).

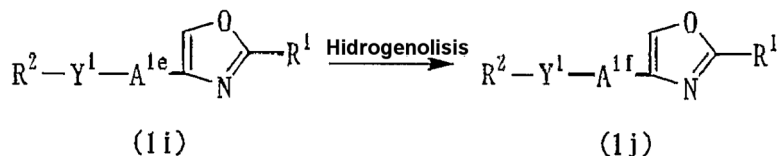
La proporción de compuesto (9) a compuesto (10) habitualmente es de por lo menos 1, y preferentemente es de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 moles del segundo, por cada mol del primero.

La temperatura de reacción no se encuentra limitada, y la reacción habitualmente puede llevarse a cabo bajo enfriamiento, a temperatura ambiente, o bajo calentamiento. Resulta adecuado llevar a cabo la reacción en un intervalo de temperaturas de entre la temperatura ambiente y  $150^\circ\text{C}$ , durante 30 minutos a 60 horas, y preferentemente durante 1 a 30 horas.

El compuesto (9) utilizado como material de partida en la reacción anteriormente indicada es un compuesto conocido fácilmente disponible. El compuesto (10) utilizado como material de partida en la reacción anteriormente indicada puede producirse mediante el procedimiento mostrado en la Esquema de reacción 12.

Entre los compuestos oxazol representados por la fórmula (1), pueden producirse aquellos en los que  $W$  es un grupo divalente representado por  $-Y^1-A^1$ , en la que  $A^1$  es un grupo de alqueno inferior (en adelante denominado "compuesto (1j)"), a partir de los compuestos en los que  $A^1$  es un grupo de alqueno inferior (en adelante denominado "compuesto (1i)"), mediante el procedimiento mostrado en el Esquema de reacción 8.

**Esquema de reacción 8:**



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son tal como se define en la fórmula (1); Y<sup>1</sup> es tal como se ha definido anteriormente, A<sup>1e</sup> es un grupo de alquilenilo inferior y A<sup>1f</sup> es un grupo de alquilenilo inferior.

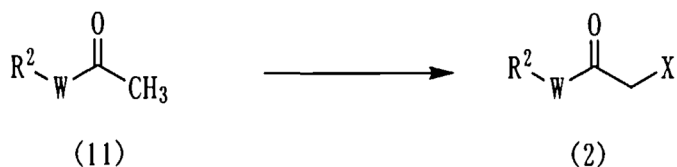
5

El compuesto (1j) es producido sometiendo el compuesto (1i) a hidrogenolisis.

La reacción se lleva a cabo bajo las mismas condiciones de reacción a las mostradas en el Esquema de reacción 5 para la hidrogenolisis del compuesto (1e) para obtener el compuesto (1f). Por lo tanto, puede utilizarse en la reacción anteriormente indicada el mismo reactivo o reactivos y condiciones de reacción (por ejemplo solvente, temperatura de reacción, etc.) a los utilizados en la hidrogenolisis mostrada en el Esquema de reacción 5.

10

**Esquema de reacción 9**



15

en el que R<sup>2</sup> y W son tal como se define en la fórmula (1), y X es tal como se ha definido anteriormente.

La reacción de halogenación del compuesto (11) se lleva a cabo en un solvente adecuado en presencia de un agente halogenante. Entre los agentes halogenantes utilizables se incluyen, por ejemplo, Br<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub> y otras moléculas de halógeno; yodo, cloro, cloruro de sulfurilo, bromuro cúprico y otros compuestos de cobre, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida y otras N-halosuccinimidas, etc. Entre los solventes utilizables se incluyen, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono y otros hidrocarburos halogenados; ácido acético, ácido propiónico y otros ácidos grasos, disulfuro de carbono, etc. La cantidad de agente halogenante habitualmente es de entre 1 y 10 moles, y preferentemente de entre 1 y 5 moles, por cada mol de compuesto (11). La reacción habitualmente se completa entre 0°C y la temperatura de punto de ebullición del solvente, y preferentemente entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C, en aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 20 horas.

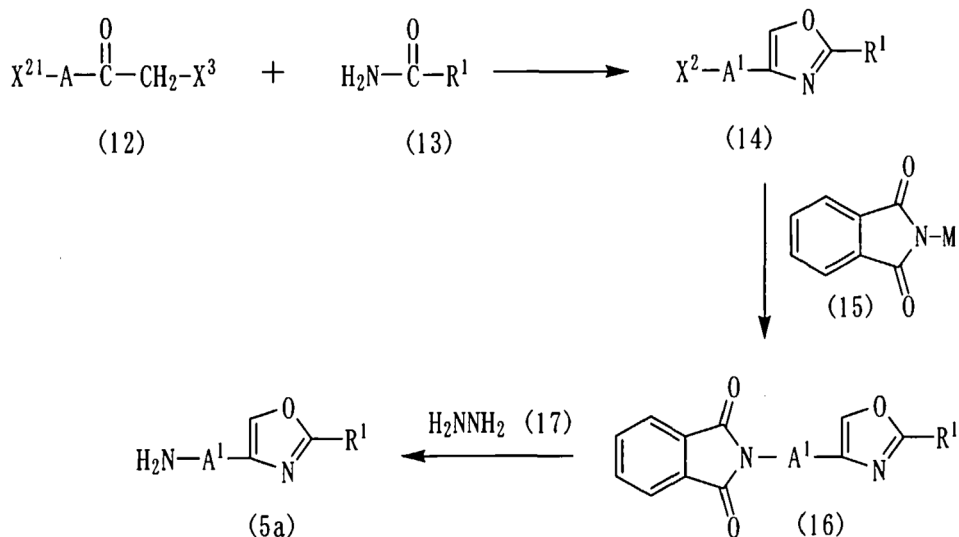
20

25

Entre los compuestos (5) para la utilización como materiales de partida, aquellos en los que R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno (en lo sucesivo denominados "compuesto (5a)") se producen mediante el procedimiento mostrado en el Esquema de reacción 10.

30

**Esquema de reacción 10**



en el que  $R^1$  y  $A^1$  son tal como se define en la fórmula (1),  $X^2$  y  $X^3$  son, cada uno independientemente, un átomo de halógeno o un grupo que se somete a la misma reacción de sustitución que la de un átomo de halógeno tal como se ha indicado anteriormente, y M es un metal alcalino.

5 Entre los ejemplos del metal alcalino representado por M se incluyen sodio, potasio, etc.

El compuesto (14) se produce haciendo reaccionar el compuesto (12) con el compuesto (13).

10 La reacción del compuesto (12) con el compuesto (13) habitualmente se lleva a cabo en un solvente conocido que no afecta adversamente a la reacción. Entre dichos solventes se incluyen, por ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, trifluoroetanol, etilenglicol y otros solventes alcohol; acetona, metil-etil-cetona y otros solventes cetona; tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano, diglima y otros solventes éter; acetato de metilo, acetato de etilo y otros solventes éster; acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona y otros solventes polares apróticos; cloruro de metileno, cloruro de etileno y otros solventes hidrocarburo halogenados; y otros solventes orgánicos, etc.

15 La proporción de compuesto (12) a compuesto (13) habitualmente es de por lo menos 1, y preferentemente es de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 moles del segundo, por cada mol del primero. La reacción del compuesto (12) con el compuesto (13) habitualmente se lleva a cabo mediante agitación continua en un intervalo de temperaturas de entre la temperatura ambiente y 200°C, y preferentemente de entre la temperatura ambiente y 20 150°C, habitualmente durante 30 minutos a 60 horas, y preferentemente durante 1 a 30 horas.

El compuesto (16) se produce haciendo reaccionar el compuesto (15) con el compuesto (14).

25 La reacción del compuesto (15) con el compuesto (14) habitualmente se lleva a cabo en un solvente conocido que no afecta adversamente a la reacción. Entre dichos solventes se incluyen, por ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, trifluoroetanol, etilenglicol y otros solventes alcohol; acetona, metil-etil-cetona y otros solventes cetona; tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, diglima y otros solventes éter; acetato de metilo, acetato de etilo y otros solventes éster; acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y otros solventes polares apróticos; cloruro de metileno, cloruro de etileno y otros solventes hidrocarburo halogenados; otros solventes orgánicos, mezclas de los mismos, etc.

30 Al llevar a cabo la reacción del compuesto (15) con el compuesto (14), pueden añadirse yoduros de metal alcalino, tales como yoduro potásico, yoduro sódico, etc., como aceleradores de reacción al sistema de reacción, según se requiera.

35 La proporción de compuesto (15) a compuesto (14) habitualmente es de por lo menos 1, y preferentemente es de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 moles del segundo, por cada mol del primero.

40 La temperatura de reacción del compuesto (15) con el compuesto (14) no se encuentra limitada y la reacción habitualmente puede llevarse a cabo bajo enfriamiento, a temperatura ambiente, o bajo calentamiento. Resulta adecuado llevar a cabo la reacción en un intervalo de temperaturas de entre la temperatura ambiente y 100°C, durante 1 a 60 horas, y preferentemente durante 1 a 30 horas.

45 En la reacción del compuesto (15) con el compuesto (14), puede utilizarse ftalimida en lugar del compuesto (15) y la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una o más bases. Puede utilizarse una amplia diversidad de bases inorgánicas y orgánicas conocidas. Entre los ejemplos de bases inorgánicas se incluyen metales alcalinos (por ejemplo litio, sodio, potasio, etc.), hidrogenocarbonatos de metal alcalino (por ejemplo hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, etc.), hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio, etc.), carbonatos de metal alcalino (por ejemplo carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, etc.), alcóxidos inferiores de metal alcalino (por ejemplo metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, terc-butóxido sódico, etc.) e hidruros de metal alcalino (por ejemplo hidruro sódico, hidruro potásico, etc.) y similares. Entre las bases orgánicas se incluyen, por ejemplo, trialkilaminas (por ejemplo trimetilamina, trietilamina, N-etildisopropilamina, etc.), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetilaminopiridina, dimetilalanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), etc.

50 La cantidad de base o bases habitualmente es de entre 0,5 y 10 moles, y preferentemente de entre 0,5 y 6 moles, por cada mol de compuesto (14).

El compuesto (5a) se produce haciendo reaccionar el compuesto (16) con el compuesto (17).

60 La reacción del compuesto (16) con el compuesto (17) habitualmente se lleva a cabo en un solvente conocido que no afecta adversamente a la reacción. Entre dichos solventes se incluyen, por ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, trifluoroetanol, etilenglicol y otros solventes alcohol; acetona, metil-etil-cetona y otros

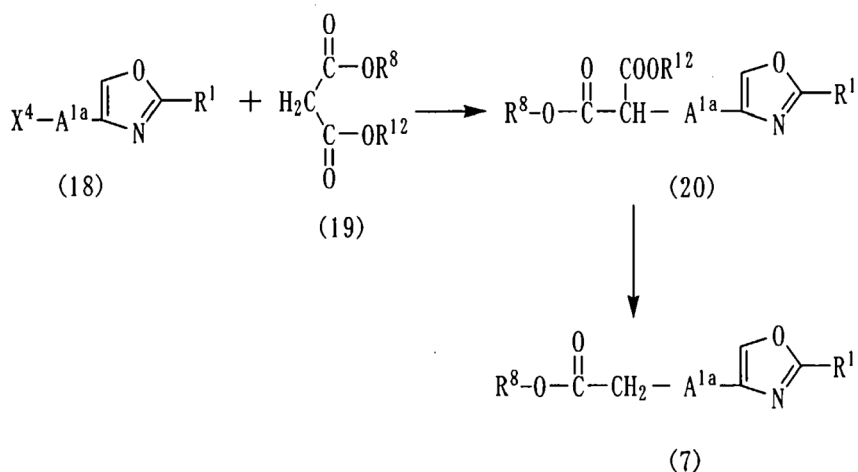


solventes cetona; tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, diglima y otros solventes éter; acetato de metilo, acetato de etilo y otros solventes éster; acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y otros solventes polares apróticos; cloruro de metileno, cloruro de etileno y otros solventes hidrocarburo halogenados; otros solventes orgánicos, mezclas de los mismos, etc.

5 La proporción de compuesto (16) a compuesto (17) habitualmente es de por lo menos 1, y preferentemente es de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 moles del segundo, por cada mol del primero.

10 La temperatura de reacción del compuesto (16) con el compuesto (17) no se encuentra limitada y la reacción habitualmente puede llevarse a cabo bajo enfriamiento, a temperatura ambiente, o bajo calentamiento. Resulta adecuado llevar a cabo la reacción a aproximadamente la temperatura ambiente durante 1 a 30 horas.

**Esquema de reacción 11:**



15 en el que R<sup>1</sup> es tal como se define en la fórmula (1), R<sup>8</sup> y A<sup>1a</sup> son tal como se ha definido anteriormente; X<sup>4</sup> es un átomo de halógeno o un grupo que se somete a la misma reacción de sustitución que la de un átomo de halógeno tal como se ha indicado anteriormente, y R<sup>12</sup> es un grupo de alquilo inferior.

20 El compuesto (20) se produce haciendo reaccionar el compuesto (18) con el compuesto (19).

25 La reacción del compuesto (18) con el compuesto (19) habitualmente se lleva a cabo en un solvente conocido que no afecta adversamente a la reacción. Entre dichos solventes se incluyen, por ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, trifluoroetanol, etilenglicol y otros solventes alcohol; acetona, metil-etil-cetona y otros solventes cetona; tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano, diglima y otros solventes éter; acetato de metilo, acetato de etilo y otros solventes éster; acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona y otros solventes polares apróticos; cloruro de metileno, cloruro de etileno y otros solventes hidrocarburo halogenados; otros solventes orgánicos y mezclas de los mismos, etc.

30 La reacción del compuesto (18) con el compuesto (19) puede llevarse a cabo en presencia de una o más bases adecuadas. Puede utilizarse una amplia diversidad de bases inorgánicas y orgánicas conocidas. Entre las bases inorgánicas se incluyen, por ejemplo, metales alcalinos (por ejemplo litio, sodio, potasio, etc.), hidrogenocarbonatos de metal alcalino (por ejemplo hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, etc.), hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio, etc.), carbonatos de metal alcalino (por ejemplo carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, etc.), alcóxidos inferiores de metal alcalino (por ejemplo metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, terc-butóxido sódico, etc.), hidruros de metal alcalino (por ejemplo hidruro sódico, hidruro potásico, etc.) y similares. Entre las bases orgánicas se incluyen, por ejemplo, trialkilaminas (por ejemplo trimetilamina, trietilamina, N-etildiisopropilamina, etc.), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetilaminopiridina, dimetilalanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), etc. En el caso de que dichas bases sean líquidas, también pueden utilizarse como solventes.

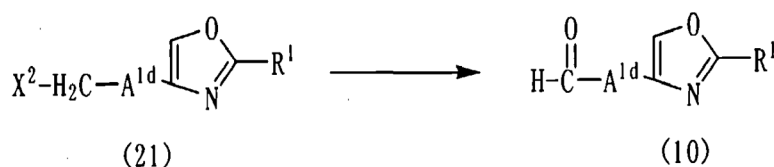
45 Dichos ácidos pueden utilizarse individualmente o en combinación. La cantidad de base o bases habitualmente es de entre 0,5 y 10 moles, y preferentemente de entre 0,5 y 6 moles, por cada mol de compuesto (18).

La proporción de compuesto (18) a compuesto (19) en el Esquema de reacción 11 habitualmente es de por lo menos 1, y preferentemente es de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 moles del segundo, por cada mol del primero.

La temperatura de reacción no se encuentra limitada, y la reacción habitualmente puede llevarse a cabo bajo enfriamiento, a temperatura ambiente, o bajo calentamiento. Resulta adecuado llevar a cabo la reacción en un intervalo de temperaturas de entre la temperatura ambiente y 100°C, durante 30 minutos a 60 horas, y preferentemente durante 1 a 30 horas.

El compuesto (7) es producido sometiendo el compuesto (20) a hidrólisis-d Descarboxilación. La hidrólisis-d Descarboxilación del compuesto (20) puede llevarse a cabo mediante el procedimiento mostrado en el Ejemplo de referencia 48 proporcionado posteriormente en la presente memoria, un procedimiento similar al mismo, el procedimiento mostrado en el Esquema de reacción 4, anteriormente, o un procedimiento similar al mismo.

#### Esquema de reacción 12



en el que R<sup>1</sup> es tal como se define en la fórmula (1), y X<sup>2</sup> y A<sup>1d</sup> son tal como se ha definido anteriormente.

El compuesto (10) es producido sometiendo el compuesto (21) a una reacción de oxidación. La reacción puede llevarse a cabo mediante el procedimiento mostrado en el Ejemplo de referencia 64, proporcionada posteriormente en la presente memoria, o un procedimiento similar al mismo, y se lleva a cabo en presencia de un solvente conocido que no afecta adversamente a la reacción. Entre dichos solventes se incluyen, por ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, trifluoroetanol, etilenglicol y otros solventes alcohol; acetona, metil-etil-cetona y otros solventes cetona; tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, diglima y otros solventes éter; acetato de metilo, acetato de etilo y otros solventes éster; acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y otros solventes polares apróticos; cloruro de metileno, cloruro de etileno y otros solventes hidrocarburo halogenados; otros solventes orgánicos, mezclas de los mismos, etc.

La reacción habitualmente se lleva a cabo utilizando uno o más agentes oxidantes, tales como dimetilsulfóxido, hexametilén-tetraamina, trietilamina-N-óxido, etc.

En caso necesario, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una o más bases adecuadas. Puede utilizarse una amplia diversidad de bases inorgánicas y orgánicas conocidas. Entre las bases inorgánicas se incluyen, por ejemplo, metales alcalinos (por ejemplo sodio, potasio, etc.), hidrogenocarbonatos de metal alcalino (por ejemplo hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, etc.), hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio, etc.), carbonatos de metal alcalino (por ejemplo carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, etc.), alcóxidos inferiores de metal alcalino (por ejemplo metóxido sódico, etóxido sódico, etc.) e hidruros de metal alcalino (por ejemplo hidruro sódico, hidruro potásico, etc.) y similares. Entre las bases orgánicas se incluyen, por ejemplo, trialkilaminas (por ejemplo trimetilamina, trietilamina, N-etildisopropilamina, etc.), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetilaminopiridina, dimetilnilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), etc. En el caso de que dichas bases sean líquidas, también pueden utilizarse como solventes. Dichos ácidos pueden utilizarse individualmente o en combinación.

La cantidad de agente oxidante habitualmente es de entre 0,5 y 10 moles, y preferentemente de entre 0,5 y 6 moles, por cada mol de compuesto (21).

La cantidad de base o bases habitualmente es de entre 0,5 y 10 moles, y preferentemente de entre 0,5 y 21 moles, por cada mol de compuesto (6).

Al llevar a cabo la reacción anteriormente indicada, pueden añadirse metales alcalinos, tales como yoduro potásico, yoduro sódico, etc., como aceleradores de reacción al sistema de reacción, según se requiera.

La temperatura de reacción no se encuentra limitada, y la reacción habitualmente puede llevarse a cabo bajo enfriamiento, a temperatura ambiente, o bajo calentamiento. Resulta adecuado llevar a cabo la reacción en un intervalo de temperaturas de entre la temperatura ambiente y 120°C, durante 30 minutos a 30 horas.

Los compuestos de material de partida utilizados en los esquemas de reacción anteriores pueden ser sales adecuadas, y los compuestos objetivo obtenidos mediante las reacciones anteriormente indicadas pueden encontrarse en forma de sales adecuadas.

Cada uno de los compuestos objetivo obtenidos según los esquemas de reacción anteriores puede aislarse y purificarse a partir de la mezcla de reacción mediante, por ejemplo, enfriamiento de la mezcla de reacción, separación del producto de reacción en bruto de la mezcla de reacción mediante un procedimiento de aislamiento, tal como filtración, concentración, extracción y/o otros procedimientos de aislamiento, purificando después el producto de reacción en bruto mediante cromatografía de columna, recristalización y/o otros procedimientos convencionales de purificación.

Las sales adecuadas del compuesto (1) son sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo, por ejemplo, sales metálicas, tales como sales de metal alcalino (por ejemplo sal sódica, sal potásica, etc.), sales de metal alcalino-térreo (por ejemplo sal de calcio, sal de magnesio, etc.), etc., sales amónicas, carbonatos de metal alcalino (por ejemplo carbonato de litio, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, etc.), hidrogenocarbonatos de metal alcalino (por ejemplo hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, etc.), hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio, etc.), y otras sales de bases inorgánicas; tri-alquilo inferior-amina (por ejemplo trimetilamina, trietilamina, N-etildisopropilamina, etc.), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetil-aminopiridina, dimetil-anilina, N-(alquilo inferior)-morfolinas (por ejemplo N-metilmorfolina y similares), DBN, DSU, DABCO y otras sales de bases orgánicas; hidroclouros, hidrobromuros, hidroyoduros, sulfatos, nitratos, fosfatos y otras sales de ácidos inorgánicos; formatos, acetatos, propionatos, oxalatos, malonatos, succinatos, fumaratos, maleatos, lactatos, citratos, tartratos, citratos, carbonatos, picratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, p-toluenosulfonatos, glutamatos y otras sales de ácidos inorgánicos, etc.

Los compuestos de material de partida y compuestos objetivo representados por las fórmulas en los esquemas de reacción anteriores comprenden solvatos (por ejemplo hidratos, etanolatos, etc.). Entre los solventes preferentes se incluyen hidratos.

Los compuestos representados por la fórmula (1) de la presente invención evidentemente comprenden isómeros tales como isómeros geométricos, estereoisómeros, isómeros ópticos, etc.

#### Eficacia y uso de fármacos

Los compuestos representados por la fórmula (1), isómeros ópticamente activos de los mismos, y sales de los mismos (en adelante denominados "compuestos de la presente invención") presentan una acción inhibidora específica de PDE4 y, por lo tanto, resultan útiles como ingredientes activos para un inhibidor de PDE4.

Además, debido a su acción inhibidora específica de PDE4, los compuestos de la invención pueden resultar útiles como principios activos de composiciones farmacéuticas utilizadas como agentes profilácticos y terapéuticos para diversas enfermedades. Más concretamente, entre las enfermedades eficientemente prevenibles y tratables con la acción inhibidora específica de PED4 se incluyen diversas enfermedades del tracto respiratorio agudas y crónicas generadas en origen (en particular inflamatorias e inducidas por alérgenos) (por ejemplo, asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc.), dermatosis (en particular enfermedades hiperplásicas, inflamatorias y alérgicas) (por ejemplo soriasis (vulgar), eccema por contacto tóxico y alérgico, dermatitis atópica, alopecia areata y otras dermatosis hiperplásicas, inflamatorias y alérgicas), enfermedades por anomalía de la función nerviosa, tales como trastornos del aprendizaje, memoria y/o cognición asociadas a las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, enfermedades asociadas a anomalías de la función mental (por ejemplo la psicosis maniaco-depresiva, la esquizofrenia, el trastorno de ansiedad, etc.), trastornos artríticos sistémicos y locales (por ejemplo la osteoartritis de rodilla, el reumatismo articular, etc.), la inflamación gastrointestinal difusa (por ejemplo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa), las enfermedades inflamatorias mediadas inmunológicamente alérgicas y/o crónicas en el tracto respiratorio superior (cavidad faríngea, nariz) y zonas vecinas (senos, ojos) (por ejemplo rinitis/sinusitis alérgica, rinitis/sinusitis crónica, conjuntivitis alérgica) y similares. Entre ellos, los compuestos resultan particularmente eficaces en la prevención y tratamiento de la dermatitis atópica, convirtiendo a estas enfermedades en dianas adecuadas para la prevención y el tratamiento.

En el caso de que se utilicen como inhibidor de PDE4 ó como agente profiláctico o terapéutico para las diversas enfermedades anteriormente indicadas, los compuestos de la invención pueden utilizarse como agentes orales, soluciones inyectables, preparaciones externas y similares.

Para agentes orales, por ejemplo, los compuestos pueden prepararse en cualesquiera formas, tales como polvos, comprimidos, gránulos, cápsulas, jarabes, películas, trociscos, líquidos, etc. Dichos agentes orales pueden contener materiales de base y vehículos farmacéuticamente aceptables, y además contienen opcionalmente según se requiera, ligantes, desintegrantes, lubricantes, humectantes, tampones, conservantes, fragancias y similares.

Para las soluciones inyectables, los compuestos pueden prepararse en forma de soluciones disueltas en solución salina fisiológica, soluciones de azúcar de uva y similares, o en suspensiones acuosas.

Para las preparaciones externas, los compuestos pueden prepararse en cualesquiera formas, por ejemplo formas tales como medicinas líquidas, medicinas aceitosas, lociones, linimentos, emulsiones, suspensiones, cremas,

5 pomadas, etc. Dichas preparaciones externas pueden contener opcionalmente diversos vehículos, materiales de base y aditivos, tales como los utilizados típicamente en preparaciones externas, y entre los ejemplos se incluyen agua, aceites, surfactantes, componentes solubilizados, emulsionantes, colorantes (tintes y pigmentos), fragancias, conservantes, desinfectantes, espesantes, antioxidantes, quelantes, agentes ajustadores del pH, desodorantes, etc.

10 En el caso de que se utilicen como un inhibidor de PDE4, o como agente profiláctico o terapéutico para las diversas enfermedades anteriormente indicadas, la dosis eficaz y el número de dosis al día del compuesto varían según el propósito de uso, el tipo de compuesto utilizado, la edad, el peso, los síntomas, etc., de un sujeto y no pueden prescribirse de manera uniforme. Por ejemplo, el inhibidor o agente pueden administrarse en una dosis de entre 0,1 y 1.000 mg del compuesto o compuestos de la presente invención al día por adulto, y pueden administrarse en una a varias porciones al día.

15 Además, a la luz de otros puntos de vista, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir las diversas enfermedades anteriormente indicadas, que comprende la etapa de administrar una dosis eficaz del compuesto o compuestos de la invención en un mamífero, tal como un ser humano.

20 Además, debido a que los compuestos de la presente invención presentan una acción inhibidora de la producción de TNF- $\alpha$ , resultan útiles como ingredientes activos para los supresores de la producción de TNF- $\alpha$ . Entre las enfermedades que se benefician de dicha acción inhibidora de la producción de TNF- $\alpha$  se incluyen las eficientemente prevenibles y tratables con la acción inhibidora específica de PDE4 anteriormente indicada. Las formas de preparación, vías y dosis de administración de los compuestos de la invención que contienen supresor de la producción de TNF- $\alpha$  son las mismas que las del inhibidor de PDE4 y agentes profilácticos y terapéuticos anteriormente indicados.

### 25 **Efecto de la invención**

Los compuestos de la presente invención presentan una acción inhibidora específica contra PDE4 y, por lo tanto, resultan útiles como principios activos como inhibidores de PDE4.

30 Debido a su actividad inhibidora de PDE4 específica, los compuestos de la invención resultan útiles adicionalmente como agentes profilácticos y terapéuticos para diversas enfermedades, incluyendo la dermatitis atópica.

### **Mejor modo de poner en práctica la invención**

35 La presente invención se describe con mayor detalle a continuación, haciendo referencia a Ejemplos; sin embargo, la presente invención no se encuentra limitada a los mismos.

#### **Ejemplo de referencia 1**

40 Se suspendió una cantidad de 25 g de ácido isovanílico en 250 ml de metanol y se añadieron 1,5 g de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico. La mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante la noche. Tras completarse la reacción, se eliminó el metanol mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después se extrajo con acetato de etilo. Tras lavar con solución hipersalina saturada dos veces, se separó la capa orgánica y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=1:1), proporcionando 24,5 g de 3-hidroxi-4-metoxibenzoato de metilo cristalino blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,63-7,58 (2H, m), 6,67 (1H, d, J=8,1 Hz), 5,63 (1H, s), 3,98 (3H, s), 3,90 (3H, s)

#### **Ejemplo de referencia 2**

50 Una cantidad de 20 g de 3-hidroxi-4-metoxibenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo de referencia 1 se disolvió en 200 ml de metanol y se añadieron 24,6 ml de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y 21 g de bromuro de bencilo. La mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante la noche. Tras concentrar la mezcla de reacción se añadió agua al residuo y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución hipersalina saturada dos veces y se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio. Tras separar los insolubles mediante filtración, se concentró el filtrado bajo presión reducida, proporcionando 25,5 g de 3-benciloxi-4-metoxibenzoato de metilo cristalino blanco.

60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,68 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,61 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,48-7,28 (5H, m), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 5,17 (2H, s), 3,93 (3H, s), 3,87 (3H, s).

#### **Ejemplo de referencia 3**

65 Se disolvió una cantidad de 25 g de 3-benciloxi-4-metoxibenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo de referencia 2, en 100 ml de acetonitrilo y se añadió una solución de 11 g de hidróxido sódico en 100 ml de agua. La mezcla se

agitó bajo calentamiento a 40°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se añadió ácido clorhídrico concentrado, proporcionando un pH de aproximadamente 3. Se recogieron los cristales precipitados mediante filtración y se secaron bajo presión reducida, proporcionando 22,1 g de ácido 3-benciloxi-4-metoxibenzoico cristalino blanco.

5 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,77 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,65 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,48-7,29 (5H, m), 6,94 (1H, d, J=8,4 Hz), 5,19 (2H, s), 3,95 (3H, s).

#### 10 Ejemplo de referencia 4

Una cantidad de 20 g del ácido 3-benciloxi-4-metoxibenzoico obtenido en el Ejemplo de referencia 3 se suspendió en 200 ml de diclorometano y se añadió una gota de dimetilformamida. Se añadió gota a gota una cantidad de 8,1 ml de cloruro de oxalilo bajo enfriamiento con hielo y agitación. Tras 2 horas, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 50 ml de tetrahidrofurano y la solución resultante se añadió gota a gota a amonio acuoso al 28% bajo enfriamiento con hielo y agitación. La mezcla obtenida se agitó durante 1 hora y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron bajo presión reducida, proporcionando 19,9 g de 3-benciloxi-4-metoxibenzamida en polvo blanca.

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,85-7,28 (7H, m), 6,90 (1H, d, J=8,1 Hz), 5,67 (2H, br s), 5,18 (2H, s), 3,93 (3H, s).

#### 25 Ejemplo de referencia 5

Una cantidad de 15 g del 3-benciloxi-4-metoxibenzamida obtenida en el Ejemplo de referencia 4 se suspendió en 450 ml de isopropanol y se añadieron 13,9 g de 1,3-dicloro-2-propanona. La mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante la noche. Tras concentrar la mezcla de reacción a la mitad de su volumen original bajo presión reducida, se añadieron 200 ml de n-hexano al concentración y se agitó la mezcla. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron bajo presión reducida, proporcionando 12,2 g de oxazol de 2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)-4-clorometilo en polvo blanco.

30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,73-7,71 (3H, m), 7,50-7,29 (5H, m), 6,95 (1H, d, J=5,7Hz), 5,20 (2H, s), 4,56 (2H, s), 3,93 (3H, s).

#### 35 Ejemplo de referencia 6

Una cantidad de 11 g de oxazol de 2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)-4-clorometilo obtenido en el Ejemplo de referencia 5 se suspendió en 220 ml de etanol y se añadieron 7,5 g de yoduro sódico y 9,3 g de ftalimida potásica. La mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración. Los cristales en bruto obtenidos se suspendieron y se lavaron con 100 ml de agua. Los cristales resultantes se secaron bajo presión reducida, proporcionando 9,4 g de 2-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]metil]isoindolín-1,3-diona en polvo blanco.

40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,91-7,85 (2H, m), 7,76-7,69 (2H, m), 7,61-7,58 (3H, m), 7,46 (2H, d, J= 6,6 Hz), 7,39-7,26 (3H, m), 6,91 (1H, d, J=9Hz), 5,18 (2H, 4,85 (2H, s), 3,90 (3H, s).

#### 45 Ejemplo de referencia 7

Una cantidad de 9 g de 2-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]metil]isoindolín-1,3-diona obtenido en el Ejemplo de referencia 6 se suspendió en 200 ml de etanol y se añadieron 3,1 ml de monohidrato de hidrazina. La mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 3 horas. Tras enfriar la mezcla de reacción, se añadieron 200 ml de diclorometano y se agitó la mezcla. Se eliminaron los insolubles mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (NH-sílice, producto de Fuji Syllisia Chemical Ltd., diclorometano:metanol=20:1), proporcionando 4,5 g de [2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]metilamina en polvo amarillo pálido.

55 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,63-7,59 (2H, m), 7,53-7,46 (3H, m), 7,41-7,27 (3H, m), 6,94 (1H, d, J=9Hz), 5,20 (2H, s), 3,89 (3H, s), 3,87 (2H, s), 2,14 (2H, br s).

#### 60 Ejemplo de referencia 8

Una cantidad de 15 g de 3-hidroxi-4-metoxibenzoato de metilo obtenida en el Ejemplo de referencia 1 se disolvió en 150 ml de dimetilformamida y se añadieron 34 g de carbonato potásico y 22,2 g de (bromometil)ciclopropano. La mezcla se agitó a 90°C durante la noche. Se añadió hielo-agua a la mezcla de reacción y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con un exceso de agua. Los cristales obtenidos se secaron bajo presión reducida a temperatura ambiente, proporcionando 18,3 g de 3-ciclopropilmetoxi-4-metoxibenzoato de metil cristalino blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,67 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,52 (1H, d, J=2,1 Hz), 6,89 (1H, d, J=8,4 Hz), 3,94-3,86 (8H, m), 1,43-1,29 (1H, m), 0,70-0,58 (2H, m), 0,45-0,30 (2H, m).

#### Ejemplo de referencia 9

5 Mediante la utilización de 18 g de 3-ciclopropilmetoxi-4-metoxibenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo de referencia 8 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 3, se obtuvieron 16,6 g de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-metoxibenzoico cristalino blanco.

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,76 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,58 (1H, d, J=2,1 Hz), 6,92 (1H, d, J=8,4 Hz), 3,98-3,92 (8H, m), 1,43-1,29 (1H, m), 0,70-0,58 (2H, m), 0,46-0,35 (2H, m).

#### Ejemplo de referencia 10

15 Mediante la utilización de 16,5 g de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-metoxibenzoico obtenido en el Ejemplo de referencia 9 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 4, se obtuvieron 16,2 g de 3-ciclopropilmetoxi-4-metoxibenzamida en polvo amarillo pálido.

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,43 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,31 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 6,88 (1H, d, J=8,1 Hz), 5,75 (2H, br s), 3,97-3,89 (5H, m), 1,40-1,28 (1H, m), 0,69-0,62 (2H, m), 0,39-0,33 (2H, m).

#### Ejemplo de referencia 11

25 Mediante la utilización de 13 g de 3-ciclopropilmetoxi-4-metoxibenzamida obtenida en el Ejemplo de referencia 10 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 5, se obtuvieron 10,5 g de 4-clorometil-2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol en polvo amarillo pálido.

30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,65 (1H, d, J=0,9 Hz), 7,20 (1H, dd, J=8,7, 2,1 Hz), 7,53 (1H, d, J=2,1 Hz), 6,93 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,57 (2H, s), 3,97-3,90 (5H, m), 1,43-1,32 (1H, m), 0,71-0,63 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

#### Ejemplo de referencia 12

35 Mediante la utilización de 8 g de 4-clorometil-2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol obtenido en el Ejemplo de referencia 11 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 6, se obtuvieron 10 g de [2-3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil]oxazol-4-ilmetil]isoindolín-1,3-diona cristalina blanca.

40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,90-7,84 (2H, m), 7,76-7,69 (2H, m), 7,62 (1H,s), 7,57 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,48 (1H, d, J=2,1 Hz), 6,89 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,85 (2H, s), 3,95-3,90 (5H, m), 1,41-1,31 (1H, m), 0,69-0,62 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

#### Ejemplo de referencia 13

45 Mediante la utilización de 9,5 g de 2-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]isoindolín-1,3-diona obtenida en el Ejemplo de referencia 12 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 7, se obtuvieron 5,1 g de [2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]metilamina en polvo blanca.

50 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,61-7,55 (1H, m), 7,53-7,50 (2H, m), 6,92 (1H, d, J=8,4 Hz), 3,96-3,87 (5H, m), 3,83 (2H, s), 1,41-1,33 (1H, m), 0,70-0,63 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

#### Ejemplo de referencia 14

55 Una cantidad de 5 g de 3-hidroxi-4-metoxibenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo de referencia 1 se disolvió en 100 ml de dimetilformamida y se añadieron 11,3 g de carbonato potásico y 5,64 g de bromuro de isobutilo. La mezcla se agitó a 80°C durante 6 horas. Se añadió hielo-agua a la mezcla de reacción y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con un exceso de agua. Los cristales resultantes se secaron bajo presión reducida a temperatura ambiente, proporcionando 5,85 g de 3-isobutoxi-4-metoxibenzoato de metilo en polvo blanco.

60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,65 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,53 (1H, d, J 1,8 Hz), 6,88 (1H, d, J=8,1 Hz), 3,96 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,82 (2H, d, J=6,9 Hz), 2,20-2,11 (1H, m), 1,05 (6H, d, J=6,6 Hz).

#### Ejemplo de referencia 15

65 Mediante la utilización de 5,85 g de 3-isobutoxi-4-metoxibenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo de referencia 14 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 3, se obtuvieron 5,6 g de ácido 3-isobutoxi-4-metoxibenzoico en polvo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,75 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,58 (1H, d, J=2,1 Hz), 6,91 (1H, d, J=8,7 Hz), 3,94 (3H, s), 3,83 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,26-2,12 (1E, m), 1,05 (6H, d, J=6,6 Hz).

#### Ejemplo de referencia 16

5 Mediante la utilización de 5,5 g de ácido 3-isobutoxi-4-metoxibenzoico obtenido en el Ejemplo de referencia 15 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 4, se obtuvieron 5,1 g de 3-isobutoxi-4-metoxibenzamida en polvo amarillo pálido.

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,43 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,31 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 6,87 (1H, d, J=8,7 Hz), 5,78 (2H, br s), 3,91 (3H, s), 3,83 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,25-2,11 (1H, m), 1,04 (6H, d, J=6,6 Hz).

#### Ejemplo de referencia 17

15 Mediante la utilización de 5 g de 3-isobutoxi-4-metoxibenzamida obtenida en el Ejemplo de referencia 16 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 5, se obtuvieron 3,4 g de 4-clorometil-2-(3-isobutoxi-4-metoxifenil)oxazol en polvo amarillo pálido.

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,65 (1H, s), 7,60 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,53 (1H, d, J=2,1 Hz), 6,92 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,57 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,85 (2H, d, J=6,9 Hz), 2,27-2,13 (1H, m), 1,05 (6H, d, J=6,6 Hz).

#### Ejemplo de referencia 18

25 Mediante la utilización de 3,3 g de 4-clorometil-2-(3-isobutoxi-4-metoxifenil)oxazol obtenido en el Ejemplo de referencia 17 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 6, se obtuvieron 4,4 g de 2-[2-(3-isobutoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]isoindolín-1,3-diona en polvo blanca.

30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,91-7,84 (2H, m), 7,76-7,71 (2H, m), 7,62 (1H, s), 7,55 (1H, dd, J 8,4, 2,1 Hz), 7,49 (1H, d, J=2,1 Hz), 6,88 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,85 (2H, s), 3,89 (3H, s), 3,83 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,23-2,13 (1H, m), 1,05 (6H, d, J=6,6 Hz).

#### Ejemplo de referencia 19

35 Mediante la utilización de 4,4 g de 2-[2-(3-isobutoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]isoindolín-1,3-diona obtenida en el Ejemplo de referencia 18 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 7, se obtuvieron 2 g de [2-(3-isobutoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]metilamina sólida blanca.

40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,60-7,51 (3H, m), 6,92 (1H, d, J=8,4 Hz), 3,91 (3H, s), 3,87-3,84 (4H, m), 2,27-2,13 (1H, m), 1,71 (2H, br s), 1,06 (6H, d, J=6,6 Hz).

#### Ejemplo de referencia 20

45 Mediante la utilización de 10 g de 3-hidroxi-4-metoxibenzoato obtenido en el Ejemplo de referencia 1 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 14, se obtuvieron 12,5 g de 4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoato de metilo en polvo blanco.

50 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,79 (1H, dd, J=8,7, 1,8 Hz), 7,63 (1H, s), 6,94 (1H, d, J=8,7 Hz), 4,42 (2H, q, J=8,1 Hz), 3,94 (3H, s), 3,91 (3H, s).

#### Ejemplo de referencia 21

55 Mediante la utilización de 12 g de 4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo de referencia 20 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 3, se obtuvieron 11,5 g de ácido 4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico en polvo blanco.

60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,86 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,67 (1H, d, J=1,8 Hz), 6,97 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,43 (2H, q, J=8,4 Hz), 3,96 (3H, s).

#### Ejemplo de referencia 22

65 Mediante la utilización de 11,5 g de ácido 4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico obtenido en el Ejemplo de referencia 21 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 4, se obtuvieron 10,8 g de 4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida en polvo blanca.

70 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,50 (1H, br s), 7,49 (1H, dd, J=8,4, 2,4 Hz), 6,94 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,43 (2H, q, J=8,4 Hz), 3,93 (3H, s).

**Ejemplo de referencia 23**

5 Mediante la utilización de 10,5 g de 4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida obtenida en el Ejemplo de referencia 22 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 5, se obtuvieron 7,1 g de 4-clorometil-2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol en polvo amarillo pálido.

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,75 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,66 (1H, br s), 7,64 (1H, d, J=2,1 Hz), 6,98 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,56 (2H, s), 4,45 (2H, q, J=8,4 Hz), 3,94 (3H, s).

**Ejemplo de referencia 24**

15 Mediante la utilización de 3 g de 4-clorometil-2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol obtenido en el Ejemplo de referencia 23 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 6, se obtuvieron 3,6 g de 2-{2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-ilmetil}isoindolín-1,3-diona en polvo blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,91-7,85 (2H, m), 7,76-7,64 (3H, m), 7,60 (1H, s), 7,59 (1H, d, J=2,1 Hz), 6,94 (1H, d, J=8,7 Hz), 4,85 (2H, s), 4,43 (2H, q, J=8,4 Hz), 3,91 (3H, s).

**Ejemplo de referencia 25**

20 Mediante la utilización de 3,6 g de 2-{2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-ilmetil}isoindolín-1,3-diona obtenida en el Ejemplo de referencia 24 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 7, se obtuvieron 1,93 g de {2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-il}metilamina sólida blanca.

25 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,73 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,63 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,52 (1H, s), 6,98 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,46 (2H, q, J=8,4 Hz), 3,93 (3H, s), 3,83 (2H, s), 1,55 (2H, br s).

**Ejemplo de referencia 26**

30 Mediante la utilización de 9,5 g de vanillato de etilo y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 14, se obtuvieron 11 g de 3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoato de etilo en polvo blanco.

35 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,65 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,60 (1H, d, J=2,1 Hz), 6,96 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,49-4,33 (4H, m), 3,93 (3H, s), 1,39 (3H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo de referencia 27**

40 Una cantidad de 12 g de 3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoato de etilo obtenido en el Ejemplo de referencia 26 se suspendió en 120 ml de ácido bromhídrico al 47% y la suspensión se calentó y se sometió a reflujo durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en hielo-agua y se recogieron los cristales precipitados mediante filtración, se lavaron con un exceso de agua y después se secaron bajo presión reducida, obteniendo 8,4 g de ácido 3-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico en polvo rojo pálido.

45 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71-7,66 (2H, m), 6,91 (1H, d, J=5,1 Hz), 5,55 (1H, br s), 4,50 (2H, q, J=7,8 Hz).

**Ejemplo de referencia 28**

50 Una cantidad de 8,4 g de ácido 3-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico obtenido en el Ejemplo de referencia 27 se suspendió en 150 ml de etanol y se añadieron 0,5 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante la noche. Tras completarse la reacción, se eliminó el etanol mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después se extrajo con acetato de etilo. Tras lavar con solución hipersalina saturada dos veces, se separó la capa orgánica y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=1:1), proporcionando 7,2 g de 3-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoato de etilo cristalino blanco.

55 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,66-7,60 (2H, m), 6,87 (1H, d, J=8,1 Hz), 5,54 (1H, s), 4,48 (2H, q, J=7,8 Hz), 4,35 (2H, q, J=7,2 Hz), 1,38 (3H, t, J=7,2 Hz).

**Ejemplo de referencia 29**

60 Mediante la utilización de 7 g de 3-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoato de etilo obtenido en el Ejemplo de referencia 28 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 14, se obtuvieron 8,5 g de 3-ciclopropilmetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoato de etilo en polvo blanco.

65 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,63 (1H, dd, J=8,7, 2,1 Hz), 7,58 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,00 (1H, d, J=8,7 Hz), 4,48 (2H, q, J=8,1



Hz), 4,35 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,92 (2H, d, J=7,2 Hz), 1,41-1,25 (4H, m), 0,69-0,60 (2H, m), 0,40-0,32 (2H, m).

#### Ejemplo de referencia 30

5 Mediante la utilización de 8,5 g de 3-ciclopropilmetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoato de etilo obtenido en el Ejemplo de referencia 29 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 3, se obtuvieron 7,5 g de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico en polvo blanco.

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,63 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,02 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,51 (2H, q, J=8,1 Hz), 3,93 (2H, d, J=7,2 Hz), 1,37-1,25 (1H, m), 0,69-0,60 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

#### Ejemplo de referencia 31

15 Mediante la utilización de 7 g de ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico obtenido en el Ejemplo de referencia 30 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 4, se obtuvieron 7,35 g de 3-ciclopropilmetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida sólida blanca.

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,48 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,28-7,25 (1H, m), 7,01 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,48 (2H, q, J=8,4 Hz), 3,93 (2H, d, J=6,9 Hz), 1,37-1,25 (1H, m), 0,69-0,60 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

#### Ejemplo de referencia 32

25 Mediante la utilización de 5 g de 3-ciclopropilmetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida obtenida en el Ejemplo de referencia 31 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 5, se obtuvieron 3,1 g de ácido 4-clorometil-2-[3-ciclopropilmetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol en polvo blanco.

30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,67 (1H, s), 7,59-7,56 (2H, m), 7,05 (1H, d, J=9,0 Hz), 4,56 (2H, s), 4,48 (2H, q, J=8,4 Hz), 1,35-1,26 (1H, m), 0,70-0,63 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

#### Ejemplo de referencia 33

35 Mediante la utilización de 0,85 g de 4-clorometil-2-[3-ciclopropilmetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol obtenido en el Ejemplo de referencia 32 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 6, se obtuvieron 0,6 g de 2-{2-[3-ciclopropilmetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-ilmetil}isoindolín-1,3-diona en polvo blanca.

40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,91-7,84 (2H, m), 7,76-7,69 (2H, m), 7,64 (1H, s), 7,60-7,51 (2H, m), 7,01 (1H, d, J=8,7 Hz), 4,85 (2H, s), 4,46 (2H, q, J=8,4 Hz), 3,93 (2H, d, J=6,9 Hz), 1,35-1,24 (1H, m), 0,68-0,61 (2H, m), 0,40-0,34 (2H, m).

#### Ejemplo de referencia 34

45 Mediante la utilización de 0,55 g de 2-{2-[3-ciclopropilmetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-ilmetil}isoindolín-1,3-diona obtenida en el Ejemplo de referencia 33 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 7, se obtuvieron 0,32 g de {2-[3-ciclopropilmetoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-il}metilamina en polvo blanca.

50 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,61-7,52 (3H, m), 7,05 (1H, d, J=8,7 Hz), 4,48 (2H, q, J=8,4 Hz), 3,95 (2H, d, J=7,2 Hz), 3,84 (2H, s), 1,56 (2H, br s), 1,35-1,24 (1H, m), 0,70-0,61 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

#### Ejemplo de referencia 35

55 Mediante la utilización de 20 g de 3,4-dietoxibenzamida y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 5, se obtuvieron 24,5 g de 4-clorometil-2-(3,4-dietoxifenil)oxazol en polvo blanco.

60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,65 (1H, s), 7,58 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,54 (1H, d, J=1,8 Hz), 6,92 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,56 (2H, s), 4,18 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,15 (2H, q, J=6,9 Hz), 1,48 (6H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo de referencia 36

Mediante la utilización de 8 g de 4-clorometil-2-(3,4-dietoxifenil)oxazol obtenido en el Ejemplo de referencia 35 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 6, se obtuvieron 10 g de 2-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-ilmetil]isoindolín-1,3-diona en polvo blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,88 (2H, m), 7,72 (2H, m), 7,62 (1H, s), 7,54 (1H, d, J=8,4, 2,1 Hz), 7,50 (1H, d, J=2,1 Hz), 6,88 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,85 (2H, s), 4,16 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,11 (2H, q, J=6,9 Hz), 1,47 (6H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo de referencia 37**

5 Mediante la utilización de 10 g de 2-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-ilmetil]isoindolín-1,3-diona obtenida en el Ejemplo de referencia 36 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 7, se obtuvieron 5,7 g de [2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]metilamina en polvo blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,56 (1H, d, J=8,4, 1,8 Hz), 7,54 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,51 (1H, s), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,18 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,14 (2H, q, J=6,9 Hz), 1,80 (1H, br s), 3,84 (2H, s), 1,48 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,48 (3H, t, J=6,9 Hz).

10 **Ejemplo de referencia 38**

Mediante la utilización de 2,0 g de 3,4-dimetoxibenzamida y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 5, se obtuvieron 2,4 g de 4-clorometil-2-(3,4-dimetoxifenil)oxazol en polvo blanco.

15 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,66 (1H, s), 7,62 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,55 (1H, d, J=1,8 Hz), 6,93 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,52 (2H, s), 3,95 (3H, s), 3,91 (3H, s).

**Ejemplo de referencia 39**

20 Mediante la utilización de 2,4 g de 4-clorometil-2-(3,4-dimetoxifenil)oxazol obtenido en el Ejemplo de referencia 38 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 6, se obtuvieron 2,3 g de 2-{2-(3,4-dimetoxifenil)oxazol-4-ilmetil}isoindolín-1,3-diona en polvo blanca.

25 **Ejemplo de referencia 40**

Mediante la utilización de 2,3 g de 2-[2-(3,4-dimetoxifenil)oxazol-4-ilmetil]isoindolín-1,3-diona obtenida en el Ejemplo de referencia 39 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 7, se obtuvieron 1,3 g de [2-(3,4-dimetoxifenil)oxazol-4-il]metilamina en polvo blanca.

30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,60 (1H, d, J=8,1, 2,1 Hz), 7,54 (1H, d, J=2,1 Hz), 6,92 (1H, d, J=8,1 Hz), 3,96 (3H, s), 3,93 (3H, s), 3,85 (2H, s), 1,81 (2H, br s).

**Ejemplo de referencia 41**

35 Se disolvió una cantidad de 9 g de 4-difluorometoxi-3-hidroxi-benzaldehído en 180 ml de acetonitrilo y se añadieron 13,1 g de carbonato potásico y 8,6 ml de bromuro de bencilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Tras eliminar los insolubles mediante filtración, se concentró el filtrado y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=1:1), proporcionando 11,9 g de 3-benciloxi-4-difluorometoxibenzaldehído aceitoso incoloro.

40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,21 (1H, s), 7,56 (1H, t, J=74,1 Hz), 7,53-7,28 (7H, m), 6,68 (1H, d, J=8,4 Hz), 5,20 (2H, s).

**Ejemplo de referencia 42**

45 Una cantidad de 6 g del 3-benciloxi-4-difluorometoxibenzaldehído obtenida en el Ejemplo de referencia 41 se disolvió en 500 ml de acetona y se añadieron 17 g de permanganato de potasio. La mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante la noche. Tras eliminar mediante destilación la acetona de la mezcla de reacción, se añadieron 100 ml de hidróxido sódico 5 N al residuo y se eliminaron los insolubles mediante filtración. Se añadió ácido clorhídrico concentrado al filtrado, proporcionando un pH de aproximadamente 3 y se recogieron los cristales precipitados mediante filtración. Los cristales obtenidos se secaron bajo presión reducida, proporcionando 2,1 g de ácido 3-benciloxi-4-difluorometoxibenzoico en polvo parduzco.

50 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,78-7,72 (2H, m), 7,73-7,32 (5H, m), 7,33-7,24 (1H, m), 6,67 (1H, t, J=74,1 Hz), 5,20 (2H, s).

55 **Ejemplo de referencia 43**

Una cantidad de 2 g del ácido 3-benciloxi-4-difluorometoxibenzoico obtenido en el Ejemplo de referencia 42 se suspendió en 40 ml de diclorometano y se añadió una gota de dimetilformamida. Se añadió gota a gota una cantidad de 0,7 ml de cloruro de oxalilo bajo enfriamiento con hielo y agitación. Tras 2 horas, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 5 ml de acetona y la solución resultante se añadió gota a gota a amonio acuoso al 28% bajo enfriamiento con hielo y agitación. La mezcla obtenida se agitó durante 1 hora y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron bajo presión reducida, proporcionando 1,9 g de 3-benciloxi-4-difluorometoxibenzamida en polvo blanca.

65 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,62 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,45-7,20 (7H, m), 6,63 (1H, t, J=74,4 Hz), 5,19 (2H, s), 4,73 (2H, br s).

**Ejemplo de referencia 44**

Una cantidad de 1,8 g de la 3-benciloxi-4-difluorometoxibenzamida obtenida en el Ejemplo de referencia 43 se suspendió en 50 ml de isopropanol y se añadieron 1,17 g de 1,3-dicloro-2-propanona. La mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano). Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron a partir de isopropanol, proporcionando 0,7 g de 2-(3-benciloxi-4-difluorometoxifenil)-4-clorometil-oxazol en polvo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,44 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,70 (1H, s), 7,48-7,32 (5H, m), 7,28-7,24 (1H, m), 6,63 (1H, t, J=74,7 Hz), 5,21 (2H, s), 4,57 (2H, s).

**Ejemplo de referencia 45**

Una cantidad de 0,37 g de oxazol de 2-(3-benciloxi-4-difluorometoxifenil)-4-clorometilo obtenido en el Ejemplo de referencia 44 se suspendió en 20 ml de etanol y se añadieron 0,23 g de yoduro sódico y 0,27 g de ftalimida potásica. La mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 4 horas. Tras concentrar la mezcla de reacción, se añadió agua al residuo y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua dos veces y se concentró mediante eliminación del solvente, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano:metanol=20:1), proporcionando 0,3 g de 2-[2-(3-benciloxi-4-difluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetil]isoindolín-1,3-diona en polvo blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,90-7,84 (2H, m), 7,76-7,71 (4H, m), 7,59 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,47-7,30 (5H, m), 7,22 (1H, d, J=2,4 Hz), 6,60 (1H, t, J=74,7 Hz), 5,20 (2H, s), 4,87 (2H, s).

**Ejemplo de referencia 46**

Una cantidad de 0,3 g de 2-[2-(3-benciloxi-4-difluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetil]isoindolín-1,3-diona obtenido en el Ejemplo de referencia 45 se suspendió en 10 ml de etanol y se añadieron 0,1 ml de monohidrato de hidrazina. La mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 2 horas. Tras enfriar la mezcla de reacción, se eliminaron los insolubles precipitados mediante filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando 0,13 g de [2-(3-benciloxi-4-difluorometoxifenil)oxazol-4-il]metilamina.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,74 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,61 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,47 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,45-7,31 (5H, m), 7,26-7,20 (1H, m), 6,62 (1H, t, J=74,7 Hz), 5,21 (2H, s), 3,85 (2H, br s).

**Ejemplo de referencia 47**

Se suspendió una cantidad de 5,25 g de hidruro sódico en 150 ml de tetrahidrofurano y se añadió gota a gota una solución de 14,4 g de malonato de dimetilo en 75 ml de tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo durante 15 minutos. Tras agitar durante 30 minutos, se añadió gota a gota durante 15 minutos una solución de 25 g del 2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)-4-clorometil-oxazol obtenido en el Ejemplo de referencia 5. Tras la adición gota a gota, la mezcla se agitó a una temperatura de entre 50°C y 60°C durante 4 horas y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico bajo enfriamiento con hielo. Tras agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos, se añadió agua y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el solvente mediante destilación. El residuo se recrystalizó a partir de una mezcla de acetato de etilo y éter diisopropílico, proporcionando 26,5 g de 2-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]malonato de dimetilo en polvo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>) δ: 7,89 (1H, s), 7,59-7,31 (7H, m), 7,15 (1H, d, J=7,8 Hz), 5,16 (2H, s), 3,90-3,84 (4H, m), 3,71 (6H, s), 3,04 (2H, d, J=7,8 Hz).

**Ejemplo de referencia 48**

Una cantidad de 26,52 g de 2-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]malonato de dimetilo obtenido en el Ejemplo de referencia 47 se suspendió en 53 ml de dimetilsulfóxido y se añadieron 2,62 g de cloruro de litio y 1,12 ml de agua purificada. La mezcla se agitó a 130°C durante 4 horas. Tras dejar enfriarse la mezcla de reacción, se añadió agua y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el solvente mediante destilación. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1), proporcionando 16 g de 3-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propionato de metilo en polvo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,62-7,59 (2H, m), 7,47 (2H, d, J=6,9 Hz), 7,40-7,31 (4H, m), 6,93 (1H, d, J=8,4 Hz), 5,20 (2H, s), 3,92 (3H, s), 3,69 (3H, s), 2,91 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,72 (2H, t, J=7,2 Hz).

**Ejemplo de referencia 49**

Se suspendió una cantidad de 0,48 g de hidruro sódico en 15 ml de tetrahidrofurano y se añadió gota a gota una solución de 1,31 g de malonato de dimetilo en 7,5 ml de tetrahidrofurano durante 15 minutos. Tras agitar la mezcla durante 30 minutos, se añadieron 3,0 g de 4-clorometil-2-[3-ciclopropilmetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol obtenido en el Ejemplo de referencia 32 disueltos en 15 ml de dimetilformamida durante 15 minutos. Tras la adición gota a gota, la mezcla se agitó a una temperatura de entre 50°C y 60°C bajo agitación durante 4 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico a la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo y se continuó la agitación durante 30 minutos. Se añadió agua y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el solvente mediante destilación. Se añadió una cantidad de 8,0 ml de dimetilsulfóxido, 0,35 g de cloruro de litio y 0,15 ml de agua purificada al residuo y la mezcla se calentó bajo agitación a 130°C durante 4 horas. Tras dejar enfriarse la mezcla de reacción, se añadió agua y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el solvente mediante destilación. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=4:1), proporcionando 1,63 g de 3-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-il)propionato de metilo aceitoso incoloro.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,56-7,53 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,04 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,47 (2H, q, J=8,4 Hz), 3,94 (2H, d, J=6,6 Hz), 3,69 (3H, s), 2,91 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,72 (2H, t, J=7,2 Hz), 0,88 (1H, t, J=6,6 Hz), 0,69-0,65 (2H, m), 0,40-0,35 (2H, m).

**Ejemplo de referencia 50**

Se disolvió una cantidad de 0,5 g de 2-ciclopropiletanol y 3,1 ml de trietilamina en 10 ml de acetato de etilo y se añadieron 0,75 ml de cloruro de metanosulfonilo bajo enfriamiento con hielo y agitación. Tras agitar durante 30 minutos, se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción. Se lavó la capa orgánica con agua dos veces y se concentró mediante la eliminación del solvente bajo presión reducida, proporcionando 1 g de metanosulfonato de 2-ciclopropiletilo aceitoso amarillo pálido.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,29 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,03 (3H, s), 1,66 (2H, q, J=6,6 Hz), 0,84-0,70 (1H, m), 0,54-0,47 (2H, m), 0,20-0,10 (2H, m).

**Ejemplo de referencia 51**

Mediante la utilización de 2 g de 2-ciclopentiletanol y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 50, se obtuvieron 3,4 g de metanosulfonato de 2-ciclopentiletilo aceitoso amarillo pálido.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,24 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,03 (3H, s), 1,95-1,73 (5H, m), 1,70-1,48 (4H, m), 1,29-1,06 (2H, m).

**Ejemplo de referencia 52**

Mediante la utilización de 0,5 g de 2-ciclopentilmetanol y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 50, se obtuvieron 0,7 g de metanosulfonato de 2-ciclopentilmetilo aceitoso amarillo pálido.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,11 (2H, d, J=6,9 Hz), 3,04 (3H, s), 2,38- 2,23 (1H, m), 1,86-1,76 (2H, m), 1,74-1,53 (4H, m), 1,36-1,24 (2H, m).

**Ejemplo de referencia 53**

Se suspendió una cantidad de 25 g de 1-(2-hidroxifenil)etanona y 76 g de carbonato potásico en 500 ml de acetonitrilo y se añadieron 31 ml de bromuro de alilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se filtró la mezcla de reacción para eliminar los insolubles y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo=4:1), proporcionando 34 g de 1-(2-aliloxifenil)etanona aceitosa amarillo pálido.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,73 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,46-7,40 (1H, m), 7,02-6,93 (2H, m), 6,15-6,02 (1H, m), 5,47-5,30 (2H, m), 4,66-4,61 (2H, m), 2,64 (3H, s).

**Ejemplo de referencia 54**

Se añadió una cantidad de 40 g de 3,4-dietoxibenzamida y 80 g de 5-bromo-4-oxopentanoato de bromo (que contenía aproximadamente 35% de 3-bromo-4-oxopentanoato de metilo) a 400 ml de dimetilformamida y la mezcla se agitó a 130°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se diluyó con acetato de etilo. Se añadieron gradualmente bajo agitación acetato de etilo (500 ml) y solución saturada de bicarbonato sódico (500 ml) y se continuó la agitación. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de

silíce (acetato de etilo:n-hexano=1:8 a 1:4), proporcionando 18 g de 3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]propionato de metilo en polvo blanco.

5 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,65-7,55 (2H, m), 7,51 (1H, s), 6,93 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,19 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,15 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,80 (3H, s), 3,00-2,90 (2H, m), 2,70-2,60 (2H, m), 1,50 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,49 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo de referencia 55

10 Se suspendió una cantidad de 37,9 g de 3,4-dibenciloxibenzamida y 28,8 g de 1,3-dicloro-2-propanona en 500 ml de propanol y la suspensión se calentó y se sometió a reflujo durante 3 días. Tras enfriar, la mezcla de reacción se concentró hasta la mitad de su volumen original bajo presión reducida y se añadieron 300 ml de éter diisopropílico. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se recrystalizaron a partir de acetona-metanol-éter diisopropílico. Los cristales obtenidos se secaron bajo presión reducida, proporcionando 20,1 g de 2-(3,4-bis(benciloxi)fenil)-4-clorometiloxazol en polvo incoloro.

15 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,66 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,64 (1H, s), 7,59 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,50-7,28 (10H, m), 6,99 (1H, d, J=8,4 Hz), 5,22 (2H, s), 5,21 (2H, s), 4,55 (2H, s).

#### Ejemplo de referencia 56

20 Mediante la utilización de 10 g de 2-(3,4-bis(benciloxi)fenil)-4-clorometil-oxazol obtenido en el Ejemplo de referencia 55 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 47, se obtuvieron 12,3 g de ácido 2-[2-(3,4-bis(benciloxi)fenil)oxazol-4-ilmetil]malonato de dimetilo aceitoso incoloro.

25 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,61 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,58-7,27 (12H, m), 6,97 (1H, d, J=8,4 Hz), 5,23-5,20 (4H, m), 3,89 (1H, t, J=7,5 Hz), 3,75 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,18 (2H, d, J=7,5 Hz).

#### Ejemplo de referencia 57

30 Mediante la utilización de 12,3 g de 2-[2-(3,4-bis(benciloxi)fenil)oxazol-4-ilmetil]malonato de dimetilo obtenido en el Ejemplo de referencia 56 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 48, se obtuvieron 4 g de ácido 3-[2-(3,4-bis(benciloxi)fenil)oxazol-4-il]propionato de metilo en polvo rojo pálido.

35 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,63 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,57-7,27 (12H, m), 6,97 (1H, d, J=8,4 Hz), 5,21 (2H, d, J=7,2 Hz), 3,69 (3H, s), 2,90 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,72 (2H, d, J=7,2 Hz).

#### Ejemplo de referencia 58

40 Mediante la utilización de 29,4 g de 3-etoxi-4-metoxibenzamida y 57 g de 1,3-dicloro-2-propanona y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 55, se obtuvieron 19,9 g de 4-clorometil-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)oxazol en polvo blanco.

45 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,65 (1H, s), 7,61 (1H, dd, J=8,1, 2,1 Hz), 7,55 (1H, d, J=2,1 Hz), 6,92 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,56 (2H, s), 4,18 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,93 (3H, s), 1,50 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo de referencia 59

50 Se disolvió una cantidad de 25 g de 3,4-dihidroxibenzoato de etilo en 250 ml de dimetilformamida y 5,5 g de hidruro sódico bajo enfriamiento con hielo y agitación. Se agitó la mezcla y se añadió gota a gota una solución de 16,3 ml de bromuro de bencilo en 10 ml de dimetilformamida. Tras la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua dos veces y se concentró mediante eliminación del solvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=2:1), proporcionando 15 g de cristales en bruto. Los cristales en bruto se recrystalizaron a partir de una mezcla de 30 ml de n-hexano y 15 ml de acetato de etilo, proporcionando 8,6 g de 4-benciloxi-3-hidroxibenzoato de etilo cristalino en forma de placas incoloras.

55 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,67-7,47 (2H, m), 7,41-7,30 (5H, m), 6,94 (1H, d, J=8,7 Hz), 5,67 (1H, s), 5,16 (2H, s), 4,34 (2H, q, J=7,2 Hz), 1,37 (3H, t, J=7,2 Hz).

#### Ejemplo de referencia 60

60 Mediante la utilización del 4-benciloxi-3-hidroxibenzoato de etilo obtenido en el Ejemplo de referencia 59 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 2 se obtuvo 4-benciloxi-3-etoxibenzoato de etilo.

65 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,61-7,55 (2H, m), 7,45-7,27 (5H, m), 6,90 (1H, d, J=8,1 Hz), 5,21 (2H, s), 4,34 (2H, q, J=6,9 Hz),

4,17 (2H, q, J=6,9 Hz), 1,48 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,37 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo de referencia 61

5 Mediante la utilización del 4-benciloxi-3-etoxibenzoato de etilo obtenido en el Ejemplo de referencia 60 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 3 se obtuvo ácido 4-benciloxi-3-etoxibenzoico.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,68 (1H, dd, J=8,4, 1,2 Hz), 7,61 (1H, d, 1,2 Hz), 7,45-7,28 (5H, m), 6,92 (1H, d, J=8,4 Hz), 5,23 (2H, s), 4,17 (2H, q, J=6,9 Hz), 1,48 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### 10 Ejemplo de referencia 62

Mediante la utilización del ácido 4-benciloxi-3-etoxibenzoico obtenido en el Ejemplo de referencia 61 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 4 se obtuvo 4-benciloxi-3-etoxibenzamida cristalina en forma de agujas incoloras.

15 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,47-7,21 (7H, m), 6,88 (1H, d, J=8,1 Hz), 5,21 (2H, s), 4,18 (2H, q, J=7,2 Hz), 1,48 (3H, t, J=7,2 Hz).

#### 20 Ejemplo de referencia 63

Mediante la utilización del 4-benciloxi-3-etoxibenzamida en el Ejemplo de referencia 62 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 5 se obtuvo 4-clorometil-2-(4-benciloxi-3-etoxifenil)oxazol en polvo incoloro.

25 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,64 (1H, s), 7,57-7,30 (7H, m), 6,94 (1H, d, J=8,4 Hz), 5,20 (2H, s), 4,56 (2H, s), 4,20 (2H, q, J=7,2 Hz), 1,49 (3H, t, J=7,2 Hz).

#### Ejemplo de referencia 64

30 Se añadió una cantidad de 6,81 g de yoduro sódico y 5,09 g de bicarbonato sódico a una suspensión de 10 g de 2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)-4-clorometil-oxazol obtenido en el Ejemplo de referencia 5 en 60 ml de dimetilsulfóxido. La mezcla se calentó a 120°C bajo agitación durante 30 minutos. Tras dejar enfriarse la mezcla de reacción, se añadió solución hipersalina y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y seguidamente el solvente se eliminó mediante destilación bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1), proporcionando 2,98 g de 2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-carbaldehído aceitoso amarillo.

35 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,98 (1H, s), 8,26 (1H, s), 7,71 (1H, dd, J=8,1, 2,1 Hz), 7,69 (1H, br s), 7,48 (2H, br d, J=8,4 Hz), 7,42-7,31 (3H, m), 6,98 (1H, d, J=8,1 Hz), 5,21 (2H, s), 3,95 (3H, s).

#### 40 Ejemplo de referencia 65

45 Mediante la utilización de 4-clorometil-2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol obtenido en el Ejemplo de referencia 23 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 64, se obtuvo 2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-carbaldehído en polvo incoloro.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,99 (1H, s), 8,28 (1H, s), 7,82 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,71 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,01 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,46 (2H, q, J=8,4 Hz), 3,95 (3H, s).

#### 50 Ejemplo de referencia 66

Mediante la utilización de 4-clorometil-2-(3,4-dietoxifenil)oxazol obtenido en el Ejemplo de referencia 35 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 64, se obtuvo 2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-carbaldehído.

55 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,99 (1H, s), 8,26 (1H, s), 7,65 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,62 (1H, d, J=2,1 Hz), 6,94 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,19 (2H, q, J=7,2 Hz), 4,17 (2H, q, J=7,2 Hz), 1,50 (6H, t, J=7,2 Hz).

#### Ejemplo de referencia 67

60 Mediante la utilización de 12,7 g de ácido 3-isopropoxi-4-metoxibenzoico y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 4, se obtuvo 3-isopropoxi-4-metoxibenzamida en polvo blanco.

65 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,46 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,34 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 6,87 (1H, d, J=8,4 Hz), 5,93 (1H, br s), 4,62 (1H, m), 3,90 (3H, s), 1,38 (6H, d, J=6,0 Hz).

**Ejemplo de referencia 68**

5 Mediante la utilización de 11,4 g de 3-isopropoxi-4-metoxibenzamida obtenida en el Ejemplo de referencia 67 y 25 g de 1,3-dicloro-2-propanona y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 5, se obtuvieron 12,2 g de 4-clorometil-2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)oxazol en polvo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,65 (1H, s), 7,61 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,57 (1H, d, J=2,1 Hz), 6,93 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,64 (1H, m), 4,53 (2H, s), 3,90 (3H, s), 1,40 (6H, d, J=6,0 Hz).

10 **Ejemplo de referencia 69**

15 Mediante la utilización de 4-clorometil-2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)oxazol obtenido en el Ejemplo de referencia 68 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 64, se obtuvo 2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-carbaldehído en polvo amarillo pálido.

15 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,99 (1H, s), 8,27 (1H, s), 7,68 (1H, dd, J=8,1, 2,1 Hz), 7,64 (1H, d, J=2,1 Hz), 6,95 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,67 (1H, sept., J=6,3 Hz), 3,92 (3H, s), 1,41 (6H, d, J=6,3 Hz).

20 **Ejemplo de referencia 70**

20 Se disolvió una cantidad de 10 g de 1-(2-hidroxifenil)etanona en 100 ml de dimetilformamida y se añadieron 11,2 ml de éter clorometil-metílico y 25,4 g de carbonato potásico. La mezcla se agitó a 50°C durante 6 horas y después a temperatura ambiente durante 4 días. Tras eliminar los insolubles de la mezcla de reacción mediante filtración, se añadió hielo-agua al filtrado y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se concentró la capa orgánica bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=5:1), proporcionando 6,26 g de 1-(2-metoximetoxifenil)etanona aceitosa incolora.

25 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,43 (1H, td, = 7,8, 1,8 Hz), 7,18 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,05 (1H, t, J 7,8 Hz), 5,28 (2H, s), 3,52 (3H, s), 2,64 (3H, s).

30 **Ejemplo de referencia 71**

35 Una cantidad de 3 g de 3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]propionato de metilo obtenido en el Ejemplo de referencia 54 se suspendió en 5 ml de metanol y se añadieron 5 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico al 20%. La mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 4 horas. Tras enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se llevó a cabo la extracción con diclorometano. Se lavó la capa de diclorometano con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el solvente mediante destilación y los cristales obtenidos se secaron, proporcionando 2,8 g ácido de 3-[2-(3,4-dimetoxifenil)oxazol-4-il]propiónico

40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,65-7,55 (3H, m), 7,51 (1H, d, J=2,1 Hz), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,17 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,15 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,00-2,90 (2H, m), 2,90-2,80 (2H, m), 1,48 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,48 (3H, t, J=6,9 Hz).

45 **Ejemplo de referencia 72**

45 Mediante la utilización de 10 g de 4-benciloxi-3-metoxibenzamida y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 54, se obtuvieron 2 g de 3-[2-(4-benciloxi-3-metoxifenil)oxazol-4-il]propionato de metilo en polvo blanco.

50 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,54-7,28 (8H, m) 6,93 (1H, d, J=8,1Hz), 5,20 (2H, s), 3,97 (3H, s), 3,68 (3H, s), 2,91 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,64 (2H, t, J=7,5 Hz).

55 **Ejemplo de referencia 73**

55 Mediante la utilización de 2 g de 3-[2-(4-benciloxi-3-metoxifenil)oxazol-4-il]propionato de metilo obtenido en el Ejemplo de referencia 72 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 71, se obtuvieron 1,03 g de ácido 3-[2-(4-benciloxi-3-metoxifenil)oxazol-4-il]propiónico en polvo blanco.

60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 12,20 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,51-7,31 (7H, m) 7,17 (1H, d, J=8,4Hz), 5,15 (2H, s), 3,85 (3H, s), 2,75 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,59 (2H, t, J=7,5 Hz).

65 **Ejemplo de referencia 74**

Se disolvió una cantidad de 0,4 g de 4-clorometil-2-(3,4-dietoxifenil)oxazol obtenido en el Ejemplo de referencia 35 en 15 ml de metilamina (solución de metanol al 40%) y se calentó y se sometió a reflujo durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción y el residuo obtenido se secó bajo presión reducida, proporcionando 0,23 g de [2-(3,4-dimetoxifenil)oxazol-4-ilmetil]metilamina aceitosa amarilla.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,00 (1H, s), 7,58-7,50 (2H, m), 6,90 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,21-4,10 (6H, m), 2,76 (3H, s), 1,51-1,45 (6H, m).

#### Ejemplo de referencia 75

5 Mediante la utilización de 2-cloroacetoacetato de etilo y 16 g de 3,4-dietoxibenzamida y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 5, se obtuvieron 3,8 g de [2-(3,4-dimetoxifenil)oxazol-4-il]acetato de etilo.

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,64 (1H, s), 7,60-7,50 (2H, m), 6,91 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,25-4,10 (6H, m), 3,58 (2H, s), 1,50-1,40 (6H, 1,29 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo de referencia 76

15 Se añadió una cantidad de 0,35 g de hidruro de litio-aluminio a 30 ml de tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo y agitación y se añadió lentamente bajo agitación el [2-(3,4-dimetoxifenil)oxazol-4-il]acetato de etilo obtenido en el Ejemplo de referencia 75. Tras agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 3 horas y se añadieron 0,35 ml de agua, 0,35 ml de solución acuosa de hidróxido sódico al 15% y 1,05 ml de agua, en este orden. La mezcla de reacción se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se eliminaron los insolubles mediante filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando 2,5 g de [2-(2-(3,4-dimetoxifenil)oxazol-4-il]etanol cristalino incoloro.

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,56 (1H, d, J=8,4, 2,1 Hz), 7,52 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,46 (1H, s), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,17 (2H, q, J=7,2 Hz), 4,15 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,94 (2H, q, J=5,4 Hz), 2,94 (1H, t, J=5,4 Hz), 2,81 (2H, t, J=5,4 Hz), 1,48 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,48 (3H, t, J=7,2 Hz).

25

#### Ejemplo de referencia 77

30 Se añadió una cantidad de 2,0 g de 2-[2-(3,4-dimetoxifenil)oxazol-4-il]etanol obtenido en el Ejemplo de referencia 76 y 2,3 g de trifenilfosfina a 20 ml de diclorometano y se añadieron lentamente 2,9 g de tetrabromuro de carbono bajo enfriamiento con hielo y agitación. Tras alcanzar la temperatura de la mezcla la temperatura ambiente se continuó la agitación durante 1,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=8:1), proporcionando 1,9 g de 4-(2-bromoetil)-2-(3,4-dietoxifenil)oxazol cristalino incoloro.

35 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,60-7,50 (3H, m), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,18 (2H, q, J=7,2 Hz), 4,14 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,67 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,14 (2H, t, J=6,9 Hz), 1,48 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,48 (3H, t, J=7,2 Hz).

#### Ejemplo de referencia 78

40 Mediante la utilización de 1,5 g de 4-(2-bromometil)-2-(3,4-dietoxifenil)oxazol obtenido en el Ejemplo de referencia 77 y siguiendo los procedimientos de los Ejemplos de referencia 6 y 7, se obtuvieron 0,8 g de 2-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]etilamina aceitoso amarillo.

45 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,60-7,50 (3H, m), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,17 (2H, q, J=7,2 Hz), 4,15 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,90-3,80 (2H, m), 3,00-2,90 (2H, m), 1,85 (2H, brs), 1,48 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,48 (3H, t, J=7,2 Hz).

#### Ejemplo de referencia 79

50 Mediante la utilización de 10,4 g de 3,4-dietoxibenzamida y 19,5 g de 3-bromo-2-oxopropionato de etilo y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 5, se obtuvieron 12,9 g de 2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-carboxilato de etilo en polvo blanco.

55 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,21 (1H, d, J=0,9 Hz), 7,64 (1H, dd, J=8,1, 0,9 Hz), 7,63 (1H, s), 6,92 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,42 (2H, q, J=7,2 Hz), 4,17 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,15 (2H, q, J=6,9 Hz), 1,48 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,41 (3H, t, J=7,2 Hz).

#### Ejemplo de referencia 80

60 Mediante la utilización de 10 g de 2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de referencia 79 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 71, se obtuvieron 8,6 g de ácido 2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-carboxílico en polvo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,24 (1H, s), 7,60-7,50 (3H, m), 6,02 (1H, brs), 4,13 (4H, q, J=6,9 Hz), 1,46 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,39 (3H, t, J=6,9 Hz).



**Ejemplo de referencia 81**

Mediante la utilización de 0,4 g de [2-(3,9-dietoxifenil)oxazol-4-il]acetato de etilo obtenido en el Ejemplo de referencia 75 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 71, se obtuvieron 0,35 g de ácido [2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]acético en polvo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,65-7,55 (3H, m), 7,51 (1H, d, J=2,1 Hz), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,17 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,15 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,73 (2H, s), 1,49 (6H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo de referencia 82**

Mediante la utilización de 3 g de 4-clorometil-2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol obtenido en el Ejemplo de referencia 23 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 47, se obtuvieron 1,91 g de 2-{2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-ilmetil}malonato de dimetilo aceitoso incoloro.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,60 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,42 (1H, s), 6,96 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,44 (2H, q, 6,9 Hz), 3,93 (3H, s), 3,89 (1H, t, J=7,5 Hz), 3,18 (2H, d, J=7,5 Hz).

**Ejemplo de referencia 83**

Mediante la utilización de 1,9 g de 2-{2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-ilmetil}malonato de dimetilo obtenido en el Ejemplo de referencia 82 y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 48, se obtuvieron 1,44 g de 3-{2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-il}propionato de metilo aceitoso incoloro.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,60 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,42 (1H, s), 6,96 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,45 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,92 (3H, s), 3,75 (3H, s), 2,91 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,72 (2H, t, J=7,5 Hz).

**Ejemplo 1**

Se suspendió una cantidad de 3,5 g de [2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]metilamina obtenida en el Ejemplo de referencia 7 en 70 ml de acetona. A la suspensión obtenida se le añadieron 2,3 g de 1-hidroxibenzotriazol, 3,3 g de hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 3,8 g de ácido 2-etoxibenzoico y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió y se eliminó la acetona mediante destilación bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo y seguidamente se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua dos veces y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano:metanol=20:1), proporcionando 4,6 g de N-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida en polvo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,55 (1H, br s) 8,23 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,65-7,61 (3H, m), 7,49-7,29 (6H, m), 7,09 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,04-6,92 (2H, m), 5,20 (2H, s), 4,61 (2H, d, J=5,4 Hz), 4,16 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,93 (3H, s), 1,26 (3H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo 2**

Una cantidad de 4,65 g de N-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida obtenida en el Ejemplo 1 se disolvió en 90 ml de etanol y se añadieron a lo anterior 0,45 g de paladio sobre carbono al 10% en polvo. La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante una hora. Se eliminó el catalizador mediante filtración y seguidamente el filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando 3,7 g de N-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida cristalina blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,58 (1H, br s) 8,23 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,62-7,55 (3H, m), 7,41 (1H, td, J=7,5 Hz, 1,8 Hz), 7,06 (1H, t, J=7,2 Hz), 6,95-6,88 (2H, m), 5,74 (1H, s), 4,62 (2H, d, J=5,1 Hz), 4,17 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,95 (3H, s), 1,47 (3H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo 3**

Una cantidad de 0,2 g de N-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida obtenida en el Ejemplo 2 y 0,3 ml de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno se disolvieron en 4 ml de etanol y se añadieron a lo anterior 0,14 g de (bromometil)ciclopropano. La mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante la noche. Tras dejar enfriarse la mezcla de reacción, se añadió agua y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. Tras lavar con agua dos veces, se concentró la capa orgánica bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1), proporcionando 0,18 g de N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida en polvo blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,55 (1H, br s) 8,24 (1H, dd, J=7,8, 2,1 Hz), 7,62-7,59 (2H, m), 7,53 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,45-7,39 (1H, m), 7,07 (1H, td, J=8,1 Hz, 1,2 Hz), 6,95-6,91 (2H, m), 4,62 (2H, d, J=5,4 Hz), 4,18 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,94-3,92

(5H, m), 1,49 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,42-1,34 (1H, m), 0,71-0,64 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

#### Ejemplo 4

5 Una cantidad de 0,3 g de N-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida obtenida en el Ejemplo 2 y 0,22 g de carbonato potásico se disolvieron en 10 ml de dimetilformamida y se añadieron a lo anterior 0,34 g de 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano. La mezcla se agitó bajo calentamiento a 50°C durante la noche. Tras dejar enfriarse la mezcla de reacción, se añadió agua y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. Tras lavar con agua dos veces, se concentró la capa orgánica bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1), proporcionando 0,14 g de N-{2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-ilmetil}-2-etoxibenzamida en polvo blanca.

15 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,56 (1H, br s) 8,24 (1H, dd, J=7,8, 2,1 Hz), 7,73 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,65-7,63 (2H, m), 7,45-7,39 (1H, m), 7,09-7,01 (1H, m), 6,99-6,90 (2H, m), 4,62 (2H, d, J=5,4 Hz), 4,55 (2H, q, J=8,4 Hz), 4,32 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,93 (3H, s), 1,49 (3H, t, J=6,9 Hz).

Mediante la utilización de 0,2 g de la N-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida obtenida en el Ejemplo 2, se obtuvieron compuestos de los Ejemplos 5 a 14 de la misma manera que en el Ejemplo 3.

#### 20 Ejemplo 5

N-[2-(3-butoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxi-benzamida

Rendimiento: 0,2 g. Polvos blancos.

25 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,56 (1H, br s), 8,24 (1H, dd, J=7,8, 2,1 Hz), 7,62-7,54 (3H, m), 7,45-7,39 (1H, m), 7,07 (1H, t, J=8,1 Hz), 6,96-6,90 (2H, m), 4,62 (2H, d, J=5,4 Hz), 4,18 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,10 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,92 (3H, s), 1,92-1,82 (2H, m), 1,59-1,47 (5H, m) 1,00 (3H, t, J=7,5 Hz).

#### 30 Ejemplo 6

N-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxi-benzamida

Rendimiento: 0,22 g. Sustancia aceitosa incolora.

35 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,57 (1H, br s), 8,24 (1H, dd, J=7,8, 2,1 Hz), 7,62-7,54 (3H, m), 7,45-7,39 (1H, m), 7,07 (1H, t, J=8,1 Hz), 6,96-6,90 (2H, m), 4,91-4,86 (1H, m), 4,62 (2H, d, J=5,4 Hz), 4,17 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,90 (3H, s), 2,02-1,60 (8H, m), 1,49 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### 40 Ejemplo 7

N-{2-[3-(3-hidroxiopropoxi)-4-metoxifenil]oxazol-4-ilmetil}-2-etoxi-benzamida

Rendimiento: 0,12 g. Polvos blancos.

45 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,56 (1H, br s) 8,24 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,62-7,54 (3H, m), 7,45-7,39 (1H, m), 7,09-7,06 (1H, m), 6,96-6,90 (2H, m), 4,62 (2H, d, J=5,4 Hz), 4,29-4,16 (4H, m), 3,92-3,79 (5H, m), 2,57 (1H, br s), 2,12 (2H, t, J=5,4 Hz), 1,49 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### 50 Ejemplo 8

N-[2-(4-metoxi-3-(2-propiniloxi)fenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxi-benzamida

Rendimiento: 0,19 g. Polvos blancos.

55 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,58 (1H, br s) 8,24 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,70-7,63 (3H, m), 7,45-7,39 (1H, m), 7,07 (1H, td, J=8,4, 0,9 Hz), 6,98-6,93 (2H, m), 4,84 (2H, d, J=2,4 Hz), 4,63 (2H, dd, J=5,4, 0,9 Hz), 4,19 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,94 (3H, s), 2,54 (1H, t, J=2,4 Hz), 1,50 (3H, t, J=7,2 Hz).

#### 60 Ejemplo 9

N-[2-(3-etoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxi-benzamida

Rendimiento: 0,22 g. Polvos blancos.

65 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,55 (1H, br s) 8,24 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,62-7,54 (3H, m), 7,44-7,39 (1H, m), 7,07 (1H, t,

J=8,1 Hz), 6,96-6,91 (2H, m), 4,62 (2H, d, J=5,4 Hz), 4,23-4,14 (4H, m), 3,93 (3H, s), 1,53-1,46 (6H, m).

#### Ejemplo 10

5 N-[2-(4-metoxi-3-(2-oxiranilmetoxi)fenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxi-benzamida

Rendimiento: 27 mg. Polvos blancos.

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,54 (1H, br s) 8,24 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,67-7,58 (3H, m), 7,45-7,38 (1H, m), 7,07 (1H, t, J=7,8 Hz), 6,95 (2H, d, J=8,4 Hz), 4,62 (2H, d, J=5,1 Hz), 4,36-4,07 (4H, m), 3,93 (3H, s), 3,46-3,41 (1H, m), 2,92 (1H, t, J=4,5 Hz), 2,80-2,76 (1H, m), 1,48 (3H, t, J=7,2 Hz).

#### Ejemplo 11

15 N-[2-(4-metoxi-3-propoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxi-benzamida

Rendimiento: 0,19 g. Polvos blancos.

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,56 (1H, br s) 8,24 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,63-7,54 (3H, m), 7,45-7,39 (1H, m), 7,07 (1H, td, J=8,4, 1,2 Hz), 6,96-6,91 (2H, m), 4,63 (2H, dd, J=5,1, 0,9 Hz), 4,18 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,06 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,92 (3H, s), 1,97-1,85 (2H, m), 1,49 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,07 (3H, t, J=7,2 Hz).

#### Ejemplo 12

25 N-[2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxi-benzamida

Rendimiento: 0,17 g. Polvos blancos.

30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,57 (1H, br s) 8,24 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,62-7,55 (3H, m), 7,45-7,38 (1H, m), 7,07 (1H, t, J=7,8 Hz), 6,96-6,91 (2H, m), 4,72-4,59 (3H, m), 4,18 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,91 (3H, s), 1,49 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,41 (6H, d, J=6,3 Hz).

#### Ejemplo 13

35 N-[2-(3-(3-buteniloxi)-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxi-benzamida

Rendimiento: 0,21 g. Polvos blancos.

40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,56 (1H, br s) 8,23 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,63-7,55 (3H, m), 7,45-7,38 (1H, m), 7,07 (1H, t, J=7,8 Hz), 6,96-6,91 (2H, m), 5,97-5,88 (1H, m), 5,23-5,10 (2H, m), 4,62 (2H, dd, J=5,1, 0,9 Hz), 4,21-4,12 (4H, m), 3,92 (3H, s), 2,68-2,60 (2H, m), 1,49 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo 14

45 N-[2-(3-isobutoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxi-benzamida

Rendimiento: 84 mg. Polvos blancos.

50 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,54 (1H, br s), 8,23 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz) 7,62-7,53 (2H, m), 7,44 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,41 (2H, td, J=7,8, 1,8 Hz), 7,06 (1H, t, J=7,8 Hz), 6,95-6,90 (2H, m), 4,62 (2H, d, J=5,4 Hz), 4,18 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,91 (3H, s), 3,85 (2H, d, J=6,9 Hz), 2,20 (1H, qt, J=6,9, 6,6 Hz), 1,49 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,06 (6H, d, J=6,6 Hz).

#### Ejemplo 15

55 Mediante la utilización de 0,2 g de la N-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxi-benzamida obtenida en el Ejemplo 2, se obtuvo N-[2-(4-metoxi-3-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxi-benzamida de la misma manera que en el Ejemplo 4.

Rendimiento: 60 mg. Polvos blancos.

60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,55 (1H, br s), 8,23 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,68-7,63 (2H, m), 7,56 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,45-7,39 (1H, m), 7,07 (1H, t, J=7,2 Hz), 6,97-6,93 (2H, m), 4,62 (2H, d, J=5,4 Hz), 4,32 (2H, t, J=6,9 Hz), 4,18 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,92 (3H, s), 2,78-2,67 (2H, m), 1,49 (3H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo 16**

Se suspendió una cantidad de 1,5 g de [2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]metilamina obtenida en el Ejemplo de referencia 7 en 30 ml de acetona. A la suspensión obtenida se le añadió 1,0 g de 1-hidroxibenzotriazol, 1,4 g de hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 0,8 g de ácido 3-metilpicolínico y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se eliminó la acetona mediante destilación bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo y seguidamente se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua dos veces y el solvente se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano:metanol=20:1), proporcionando 1,5 g de N-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida en polvo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,57 (1H, br s), 8,39 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,65-7,28 (10H, m), 6,94 (1H, d, J=9,0 Hz), 5,21 (2H, s), 4,58 (2H, dd, J=5,7, 0,9 Hz), 3,93 (3H, s), 2,76 (3H, s).

**Ejemplo 17**

Una cantidad de 1,5 g de N-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida obtenida en el Ejemplo 16 se disolvió en 50 ml de etanol y se añadieron a lo anterior 0,1 g de paladio sobre carbono al 10% en polvo. La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante dos horas. Se eliminó el catalizador mediante filtración y seguidamente el filtrado se concentró, proporcionando 1,3 g de N-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida cristalina blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,58 (1H, br s), 8,38 (1H, dd, J=4,5, 0,9 Hz), 7,63 (1H, s), 7,62-7,54 (3H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 6,90 (1H, d, J=8,4 Hz), 5,75 (1H, br s), 4,58 (2H, dd, J=6,0, 0,9 Hz), 3,94 (3H, s), 2,75 (3H, s).

**Ejemplo 18**

Una cantidad de 0,15 g de N-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida obtenida en el Ejemplo 17 y 0,5 ml de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno se disolvieron en 4 ml de etanol y se añadieron a lo anterior 0,13 g de bromociclopentano. La mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 3 horas. Tras dejar enfriarse la mezcla de reacción, se añadió agua y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua dos veces y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1), proporcionando 0,11 g de N-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida en polvo blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,57 (1H, br s), 8,39 (1H, dd, J=4,8, 0,9 Hz), 7,62-7,53 (4H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,88 (1H, tt, J=3,3 Hz), 4,59 (2H, dd, J=5,7, 0,9 Hz), 3,89 (3H, s), 2,76 (3H, s), 2,07-1,79 (6H, m), 1,70-1,60 (2H, m).

**Ejemplo 19**

Una cantidad de 0,15 g de N-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida obtenida en el Ejemplo 17 y 0,18 g de carbonato potásico se disolvieron en 4 ml de dimetilformamida y se añadieron a lo anterior 0,19 g de 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano. La mezcla se agitó bajo calentamiento a 80°C durante la noche. Tras dejar enfriarse la mezcla de reacción, se añadió agua y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua dos veces y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1), proporcionando 0,11 g de N-[2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-ilmetil]-3-picolinamida en polvo blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,58 (1H, br s), 8,39 (1H, dd, J=4,5, 1,2 Hz), 7,73 (1H, dd, J=8,7, 2,1 Hz), 7,63-7,57 (3H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 6,97 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,59 (2H, dd, J=5,7, 0,9 Hz), 4,46 (2H, q, J=8,4 Hz), 3,93 (3H, s), 2,76 (3H, s).

**Ejemplo 20**

Mediante la utilización de 0,2 g de la N-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida obtenida en el Ejemplo 17, se obtuvieron 0,11 g de N-[2-(3-etoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida de la misma manera que en el Ejemplo 3.

Cristales incoloros.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,57 (1H, br s), 8,39 (1H, dd, J=4,8, 1,5 Hz), 7,65-7,50 (4H, m), 7,30 (1H, dd, J=7,8, 4,8 Hz), 6,92 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,59 (1H, dd, J=6,0, 0,6 Hz), 4,19 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,17 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,92 (3H, s), 2,76 (3H, s), 1,50 (3H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo 21**

Mediante la utilización de 0,15 g de la N-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida obtenida en el Ejemplo 17, se obtuvieron 45 mg de N-[2-(3-aliloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida de la misma manera que en el Ejemplo 3.

Cristal incoloro.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,58 (1H, br s), 8,39 (1H, dd, J=4,5, 1,5 Hz), 7,65-7,50 (4H, m), 7,30 (1H, dd, J=7,8, 4,5 Hz), 6,93 (1H, d, 8,4 Hz), 6,12 (1H, m), 5,45 (1H, m), 5,32 (1H, dd, J=9,6, 1,5 Hz), 4,70 (2H, d, J=5,4 Hz), 4,59 (1H, d, J=6,0 Hz), 3,92 (3H, s), 2,76 (3H, s).

**Ejemplo 22**

Se suspendió una cantidad de 170 mg de N-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida obtenida en el Ejemplo 17 en 10 ml de tetrahidrofurano. A la solución obtenida se añadieron 134 mg de 2-hidroxi-indano, 0,5 ml de azodicarboxilato de diisopropilo (solución de tolueno al 40%) y 202 mg de tri(n-butil)fosfina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y a 50°C durante 2,5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 100 mg de 2-hidroxi-indano, 0,5 ml de azodicarboxilato de diisopropilo (solución de tolueno al 40%) y 200 mg de tri(n-butil)fosfina, y la mezcla se agitó a 50°C durante 5 horas y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo:cloruro de metileno=1:1:1), proporcionando 92 mg de N-{2-[3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil]oxazol-4-ilmetil}-3-metilpicolinamida.

Sustancia aceitosa amarillo pálido.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,59 (1H, br s), 8,39 (1H, d, J=3,3 Hz), 7,65-7,16 (9H, m), 6,93 (1H, d, J=8,1 Hz), 5,30 (1H, tt, J=6,6, 3,9 Hz), 4,60 (2H, d, J=5,7 Hz), 3,86 (3H, s), 3,46 (2H, dd, J=16,8, 6,6 Hz), 3,27 (2H, dd, J=16,8, 3,9 Hz), 2,76 (3H, s).

**Ejemplo 23**

Mediante la utilización de 0,88 g de la [2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]metilaminina obtenida en el Ejemplo 7, se obtuvieron 1,03 g de N-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-trifluorometilbenzamida en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 1.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,72-7,46 (9H, m), 7,40-7,27 (3H, m), 6,95 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,34 (1H, br s), 5,20 (2H, s), 4,59 (2H, d, J=5,4 Hz), 3,93 (3H, s).

**Ejemplo 24**

Mediante la utilización de 1,0 g de la N-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-trifluorometilbenzamida obtenida en el Ejemplo 23, se obtuvieron 0,66 g de N-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-trifluorometilbenzamida de la misma manera que en el Ejemplo 2.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71-7,50 (7H, m), 6,90 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,39 (1H, br s), 5,76 (1H, s), 4,59 (2H, d, J=5,4 Hz), 3,94 (3H, s).

**Ejemplo 25**

Mediante la utilización de 0,2 g de la N-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-trifluorometilbenzamida obtenida en el Ejemplo 24, se obtuvieron 0,18 g de N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-trifluorometilbenzamida en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 3.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,72-7,50 (7H, m), 6,93 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,34 (1H, s), 4,60 (2H, d, J=5,4 Hz), 3,93 (3H, s), 1,42-1,32 (1H, m), 0,70-0,63 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

**Ejemplo 26**

Mediante la utilización de 0,2 g de la N-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-trifluorometilbenzamida obtenida en el Ejemplo 24, se obtuvieron 40 mg de N-{2-[3-(3-hidroxipropoxi)-4-metoxifenil]oxazol-4-ilmetil}-2-trifluorometilbenzamida en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 3.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71-7,50 (7H, m), 6,92 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,34 (1H, br s), 4,60 (2H, d, J=5,4 Hz), 4,28 (2H, q, J=5,7 Hz), 3,98-3,86 (5H, m), 2,47 (1H, t, J=5,7 Hz), 2,15-2,07 (3H, m).

**Ejemplo 27**

Mediante la utilización de 0,5 g de 2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil-amina obtenida en el Ejemplo 7, se obtuvieron 0,62 g de N-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-etoxipicolinamida en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 1.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,24-8,22 (2H, m), 7,64-7,60 (3H, m), 7,50-7,46 (2H, m), 7,41-7,28 (5H, m), 6,94 (1H, d, J=9,0 Hz), 5,20 (2H, s), 4,61 (2H, d, J=5,7 Hz), 4,17 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,93 (3H, s), 1,50 (3H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo 28**

Mediante la utilización de 0,6 g de la N-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-etoxipicolinamida obtenida en el Ejemplo 27, se obtuvieron 0,5 g de N-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-etoxipicolinamida blanca amorfa de la misma manera que en el Ejemplo 2.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,25-8,22 (2H, m), 7,64 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,60-7,54 (2H, m), 7,39-7,28 (2H, m), 6,91 (1H, d, J=8,1 Hz), 5,71 (1H, br s), 4,61 (2H, dd, J=5,4, 0,9 Hz), 4,17 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,94 (3H, s), 1,52 (3H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo 29**

Mediante la utilización de 0,5 g de la N-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-trifluorometilbenzamida obtenida en el Ejemplo 28, se obtuvieron 0,18 g de N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-etoxipicolinamida amorfa blanca de la misma manera que en el Ejemplo 3.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,25-8,22 (2H, m), 7,64 (1H, s), 7,58 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,53 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,39-7,32 (2H, m), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,91-4,86 (1H, m), 4,62 (2H, dd, J=5,4, 0,9 Hz), 4,17 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,89 (3H, s), 2,05-1,79 (6H, m), 1,66-1,60 (2H, m), 1,51 (3H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo 30**

Mediante la utilización de 0,31 g de 2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil-amina obtenida en el Ejemplo de referencia 7, se obtuvieron 0,16 g de N-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 1.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,22 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,82 (1H, br s), 7,63-7,60 (3H, m), 7,49-7,27 (6H, m), 7,19 (1H, t, J=7,2 Hz), 6,96-6,88 (2H, m), 5,19 (2H, s), 4,62 (2H, d, J=5,4 Hz), 4,47 (2H, q, J=7,8 Hz), 3,92 (3H, s).

**Ejemplo 31**

Mediante la utilización de 0,16 g de la N-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida obtenida en el Ejemplo 30, se obtuvieron 0,11 g de N-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida de la misma manera que en el Ejemplo 2.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,21 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,84 (1H, br s), 7,62-7,54 (3H, m), 7,49-7,43 (1H, m), 7,19 (1H, td, J=7,8, 0,9 Hz), 5,71 (1H, s), 4,62 (2H, dd, J=5,4, 0,9 Hz), 4,48 (2H, q, J=7,8 Hz), 3,94 (3H, s).

**Ejemplo 32**

Mediante la utilización de 0,11 g de la N-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida obtenida en el Ejemplo 31, se obtuvieron 78 mg de N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida amorfa blanca de la misma manera que en el Ejemplo 3.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,22 (1H, dd, J=7,8, 2,1 Hz), 7,83 (1H, br s), 7,61-7,57 (3H, m), 7,53 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,50-7,43 (1H, m), 7,19 (1H, td, J=7,8, 0,9 Hz), 6,94-6,88 (2H, m), 4,63 (2H, dd, J=5,4, 0,9 Hz), 4,48 (2H, q, J=7,8 Hz), 1,42-1,32 (1H, m), 0,70-0,63 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

**Ejemplo 33**

Mediante la utilización de 0,5 g de 2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil-amina obtenida en el Ejemplo de referencia 7, se obtuvieron 0,68 g de N-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-metoxibenzamida en polvo amarilla pálida de la misma manera que en el Ejemplo 1.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,39 (1H, br s), 8,23 (1H, dd, J=4,8, 1,8 Hz), 7,65-7,60 (3H, m), 7,50-7,28 (6H, m), 7,08 (1H, t, J=7,2 Hz), 6,98-6,93 (2H, m), 5,21 (2H, s), 4,61 (2H, dd, J=5,4, 0,9 Hz), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s).

**Ejemplo 34**

Mediante la utilización de 0,67 g de la N-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-metoxibenzamida obtenida en el Ejemplo 33, se obtuvieron 0,52 g de N-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-metoxibenzamida amorfa blanca de la misma manera que en el Ejemplo 2.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,43 (1H, br s), 8,23 (1H, dd, J=7,8, 2,1 Hz), 7,63 (1H, s), 7,60-7,54 (2H, m), 7,47-7,41 (1H, m), 7,10-7,05 (1H, m), 6,97 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,91 (1H, d, J=8,1 Hz), 5,74 (1H, br s), 4,62 (2H, dd, J=5,4, 0,9 Hz), 3,97 (3H, s), 3,95 (3H, s)

**Ejemplo 35**

Mediante la utilización de 0,5 g de la N-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-metoxibenzamida obtenida en el Ejemplo 34, se obtuvieron 0,39 g de N-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-metoxibenzamida en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 3.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,41 (1H, br s), 8,23 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,63 (1H, s), 7,59 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,54 (1H, d, J= 1,8 Hz), 7,48-7,42 (1H, m), 7,08 (1H, t, J=7,8 Hz), 6,98 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,92 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,91-4,87 (1H, m), 4,62 (2H, dd, J= 5,4, 0,9 Hz), 3,97 (3H, s), 3,90 (3H, s), 2,05-1,80 (6H, m), 1,66-1,59 (2H, m).

**Ejemplo 36**

Se suspendió una cantidad de 0,2 g de [2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]metilamina obtenida en el Ejemplo de referencia 13 en 4 ml de acetona. A la suspensión obtenida se le añadieron 0,2 g de 1-hidroxibenzotriazol, 0,29 g de hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 0,14 g de ácido 3-metilpicolínico y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 30 minutos. Tras dejar enfriarse la mezcla de reacción, se añadió agua y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua dos veces y el solvente se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=1:1), proporcionando 0,16 g de N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida en polvo blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,58 (1H, br s), 8,39 (1H, dd, J=4,5, 1,2 Hz), 7,63-7,57 (3H, m), 7,52 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,33-7,28 (1H, m), 6,92 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,59 (2H, dd, J=6,0, 0,9 Hz), 3,97- 3,90 (5H, m), 2,76 (3H, s), 1,41-1,31 (1H, m), 0,70-0,63 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

Mediante la utilización de 0,2 g de la [2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]metilamina obtenida en el Ejemplo de referencia 13, se obtuvieron compuestos de los Ejemplos 37 a 43 de la misma manera que en el Ejemplo 1.

**Ejemplo 37**

N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-isopropoxi-benzamida

Rendimiento: 0,17 g. Polvos blancos.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,62 (1H, br s), 8,23 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,62-7,58 (2H, m), 7,54 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,43-7,38 (1H, m), 7,05 (1H, td, J=8,1, 0,9 Hz), 6,97-6,91 (2H, m), 4,76-4,67 (1H, m), 4,61 (2H, dd, J=5,4, 0,9 Hz), 3,94-3,90 (5H, m), 1,41-1,38 (7H, m), 0,69-0,64 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

**Ejemplo 38**

N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-metilbenzamida

Rendimiento: 0,16 g. Polvos blancos.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,64 (1H, s), 7,59 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,50 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,41-7,16 (3H, m), 6,93 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,31 (1H, br s), 4,58 (2H, dd, J=5,4, 0,9 Hz), 3,95-3,92 (5H, m), 2,46 (3H, s), 1,42-1,32 (1H, m), 0,70-0,63 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

**Ejemplo 39**

N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etilbenzamida

Rendimiento: 0,15 g. Polvos blancos.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,64 (1H, s), 7,59 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,50 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,41-7,16 (3H, m), 6,93 (1H, d,

J=8,1 Hz), 6,31 (1H, br s), 4,57 (2H, d, J=5,4 Hz), 3,95-3,92 (5H, m), 2,81 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,42-1,32 (1H, m), 1,23 (3H, t, J=7,5 Hz), 0,70-0,63 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

#### Ejemplo 40

- 5 N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-clorobenzamida
- Rendimiento: 0,17 g. Polvos blancos.
- 10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71-7,66 (2H, m), 7,59 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,50 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,92-7,29 (3H, m), 6,93 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,75 (1H, br s), 4,62 (2H, dd, J=5,4, 0,9 Hz), 3,95-3,92 (5H, m), 1,41-1,32 (1H, m), 0,70-0,63 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

#### Ejemplo 41

- 15 N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida
- Rendimiento: 0,19 g. Polvos blancos.
- 20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,45 (1H, br s), 7,94 (1H, dd, J=9,6, 3,3 Hz), 7,63 (1H, s), 7,61 (1H, dd, J=8,1, 1,8 Hz), 7,51 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,17-7,10 (1H, m), 6,95-6,90 (2H, m), 4,61 (2H, d, J=5,4 Hz), 3,96-3,92 (8H, m), 1,40-1,30 (1H, m), 0,70-0,64 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

#### Ejemplo 42

- 25 N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-4-fluoro-2-metoxibenzamida
- Rendimiento: 0,19 g. Polvos blancos.
- 30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,27-8,21 (2H, m), 7,63-7,58 (2H, m), 7,52 (1H, d, J=2,1 Hz), 6,93 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,81-6,74 (1H, m), 6,69 (1H, dd, J=10,2, 2,1 Hz), 4,60 (2H, dd, J=5,4, 0,9 Hz), 3,97-3,90 (8H, m), 1,40-1,30 (1H, m), 0,70-0,64 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

#### Ejemplo 43

- 35 N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-fluoro-6-metoxibenzamida
- Rendimiento: 0,17 g. Polvos blancos.
- 40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,65 (1H, s), 7,59 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,50 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,34-7,27 (1H, m), 6,92 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,76-6,70 (2H, m), 6,51 (1H, br s), 4,61 (2H, d, J=5,7 Hz), 3,94-3,91 (5H, m), 3,85 (3H, s), 1,42-1,31 (1H, m), 0,70-0,63 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

#### Ejemplo 44

- 45 Mediante la utilización de 0,4 g de la [2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]metil-amina obtenida en el Ejemplo de referencia 13, se obtuvo N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-metilsulfanilbenzamida de la misma manera que en el Ejemplo 1.
- 50 Rendimiento: 0,4 g. Polvos blancos.
- RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,68 (1H, s), 7,61-7,56 (2H, m), 7,50 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,34-7,17 (3H, m), 6,95-6,90 (2H, m), 4,61 (2H, dd, J=5,4, 0,9 Hz), 3,95-3,92 (5H, m), 2,46 (3H, s), 1,42-1,31 (1H, m), 0,70-0,63 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

#### Ejemplo 45

- 55 Mediante la utilización de 0,7 g de la [2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]metil-amina obtenida en el Ejemplo de referencia 13, se obtuvo N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-hidroxicolinamida de la misma manera que en el Ejemplo 1.
- 60 Rendimiento: 0,6 g. Polvos blancos.
- 65 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 12,02 (1H, s), 8,45 (1H, br s), 8,06 (1H, dd, J=4,2, 1,8 Hz), 7,63-7,59 (2H, m), 7,52 (1H, s), 7,37-7,29 (3H, m), 6,93 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,60 (2H, d, J=6,0 Hz), 3,96-3,93 (5H, m), 1,56-1,33 (1H, m), 0,70-0,64 (2H, m), 0,42-0,36 (2H, m)



Mediante la utilización de 0,1 g de la [2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]metilamina obtenida en el Ejemplo de referencia 13, se obtuvieron compuestos de los Ejemplos 46 a 56 de la misma manera que en el Ejemplo 1.

5 **Ejemplo 46**

N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-metoxibenzamida

Rendimiento: 0,1 g. Polvos blancos.

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,40 (1H, br s), 8,23 (1H, dd, J=7,8, 2,1 Hz) 7,64-7,58 (2H, m), 7,52 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,48-7,42 (1H, m), 7,08 (1H, td, J=7,8, 0,9 Hz), 6,99-6,91 (2H, m), 4,62 (2H, dd, J=5,4, 0,9 Hz), 3,97-3,91 (8H, m), 1,40-1,32 (1H, m), 0,70-0,63 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

15 **Ejemplo 47**

N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-trifluorometoxibenzamida

Rendimiento: 43 mg. Polvos blancos.

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,02 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,64-7,27 (6H, m), 7,10 (1H, br s), 6,93 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,62 (2H, dd, J=5,4, 0,9 Hz), 3,95-3,92 (5H, m), 1,43-1,28 (1H, m), 0,69-0,63 (2H, m), 0,41-0,36 (2H, m).

25 **Ejemplo 48**

N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-propoxi-benzamida

Rendimiento: 0,1 g. Polvos blancos.

30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, br s), 8,24 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz) 7,61-7,58 (2H, m), 7,53 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,44-7,38 (1H, m), 7,06 (1H, t, J=7,8 Hz), 6,95-6,91 (2H, m), 4,62 (2H, d, J=5,1 Hz), 4,06 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,95-3,68 (5H, m), 1,86 (2H, td, J=7,5, 6,6 Hz), 1,41-1,31 (1H, m), 0,96 (3H, t, J=7,5 Hz), 0,70-0,61 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

35 **Ejemplo 49**

N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]pirazín-2-carboxamida

Rendimiento: 90 mg. Polvos blancos.

40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,42 (1H, s), 8,75 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,52 (1H, dd, J=2,7, 1,5 Hz), 8,25 (1H, br s), 7,64 (1H, s), 7,60 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,52 (1H, d, J=1,8 Hz), 6,92 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,63 (2H, dd, J=5,4, 0,9 Hz), 4,11-3,92 (5H, m), 1,40-1,32 (1H, m), 0,70-0,63 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

45 **Ejemplo 50**

N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-etoxipicolinamida

Rendimiento: 85 mg. Polvos blancos.

50 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,24-8,22 (2H, m) 7,64 (1H, s), 7,60 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,51 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,39-7,32 (2H, m), 6,92 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,62 (2H, dd, J=5,4, 0,9 Hz), 4,17 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,98-3,92 (5H, m), 1,52 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,43-1,32 (1H, m), 0,71-0,63 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

55 **Ejemplo 51**

N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-butoxibenzamida

Rendimiento: 70 mg. Polvos blancos.

60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,48 (1H, br s), 8,23 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,63-7,59 (2H, m), 7,53 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,45-7,38 (1H, m), 7,06 (1H, td, J=8,4, 0,9 Hz), 6,96-6,91 (2H, m), 4,61 (2H, d, J=5,1 Hz), 4,09 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,94-3,91 (5H, m), 1,84-1,75 (2H, m), 1,46-1,33 (3H, m), 0,84 (3H, t, J=7,2 Hz), 0,70-0,63 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

65 **Ejemplo 52**

N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-isobutoxibenzamida

Rendimiento: 0,12 g. Polvos blancos.

5 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,46 (1H, br s), 8,24 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,62-7,58 (2H, m), 7,52 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,41 (1H, t, J=7,2 Hz), 7,06 (1H, t, J=7,2 Hz), 6,95-6,91 (2H, m), 4,62 (2H, d, J=5,1 Hz), 3,95-3,92 (5H, m), 3,86 (2H, d, J=6,3 Hz), 2,20-2,10 (1H, m), 1,40-1,31 (1H, m), 0,95 (6H, d, J=6,6 Hz), 0,70-0,63 (2H, m), 0,41-0,37 (2H, m).

#### Ejemplo 53

10 N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-isopropoxipicolinamida

Rendimiento: 0,1 g. Polvos blancos.

15 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,28-8,25 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,60 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,52 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,38-7,31 (2H, m), 6,93 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,70-4,61 (3H, m), 3,98-3,90 (5H, m), 1,42-1,31 (7H, m), 0,70-0,61 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

#### Ejemplo 54

20 N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etilsulfanilbenzamida

Rendimiento: 85 mg. Polvos blancos.

25 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70-7,66 (2H, m), 7,59 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,51 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,43-7,32 (2H, m), 7,27-7,22 (2H, m), 6,92 (1H, d, J=8,7 Hz), 4,61 (2H, dd, J=5,4, 0,6 Hz), 3,95-3,92 (5H, m), 2,90 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,40-1,34 (1H, m), 1,26 (3H, t, J=7,2 Hz), 0,70-0,63 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

#### Ejemplo 55

30 N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-1-oxidepicolinamida

Rendimiento: 53 mg. Polvos amarillo pálido.

35 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 11,64 (1H, br s), 8,44 (1H, dd, J=7,8, 2,1 Hz), 8,25 (1H, d, J=6,3 Hz), 7,63-7,35 (5H, m), 6,91 (1H, d, J=8,7 Hz), 4,65 (2H, d, J=5,7 Hz), 3,97-3,88 (5H, m), 1,43-1,32 (1H, m), 0,70-0,63 (2H, m), 0,41-0,36 (2H, m).

#### Ejemplo 56

40 N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2,6-dimetoxibenzamida

Rendimiento: 46 mg. Polvos blancos.

45 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,67 (1H, s), 7,59 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,50 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,30-7,24 (1H, m), 6,92 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,56 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,24 (1H, br s), 4,62 (2H, dd, J=5,7, 0,9 Hz), 3,95-3,92 (5H, m), 3,81 (6H, s), 1,41-1,32 (1H, m), 0,70-0,63 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

Mediante la utilización de 0,13 g de la [2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]metilamina, se obtuvieron compuestos de los Ejemplos 57 a 59 de la misma manera que en el Ejemplo 1.

#### Ejemplo 57

N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metoxipicolinamida

Rendimiento: 24 mg. Polvos blancos.

55 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,23-8,19 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,59 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,51 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,43-7,34 (2H, m), 6,92 (1H, d, J=8,7 Hz), 4,60 (2H, d, J=5,4 Hz), 3,96-3,93 (8H, m), 1,43-1,30 (1H, m), 0,70-0,63 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

#### Ejemplo 58

N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-isopropoxipicolinamida

Rendimiento: 0,11 g. Polvos blancos.

65 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,24 (1H, dd, J=3,9, 1,8 Hz), 8,17 (1H, br s), 7,63 (1H, s), 7,59 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,38-7,31

(2H, m), 6,92 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,62 (2H, dd, J=5,4, 0,9 Hz), 3,95-3,92 (5H, m), 3,84 (2H, d, J=6,3 Hz), 2,20 (1H, qt, J=6,6 Hz), 1,40-1,34 (1H, m), 1,03 (6H, d, J=6,6 Hz), 0,70-0,63 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

#### Ejemplo 59

5

N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-metilnicotinamida

Rendimiento: 71 mg. Polvos blancos.

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,55 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,71 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,65 (1H, s), 7,59 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,17-7,13 (1H, m), 6,93 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,35 (1H, br s), 4,58 (2H, dd, J=5,4, 0,9 Hz), 3,96-3,91 (5H, m), 2,69 (3H, s), 1,41-1,31 (1H, m), 0,70-0,63 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

#### Ejemplo 60

15

Se disolvieron 0,4 g de la N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-metilsulfanilbenzamida obtenida en el Ejemplo 44 en 20 ml de diclorometano y se añadieron a lo anterior 0,67 g de ácido metacloroperbenzoico, enfriando simultáneamente la solución con hielo bajo agitación. A continuación, la mezcla se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (NH-sílice, n-hexano:acetato de etilo=1:1), obteniendo 50 mg de N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-metanosulfonilbenzamida en polvo blanca.

20

25 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,11 (1H, dd, J=7,8, 0,9 Hz), 7,76 (1H, 7,69-7,55 (4H, m), 7,50 (1H, d, J=2,1 Hz), 6,93 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,50 (1H, br s), 4,62 (2H, d, J=5,4 Hz), 3,95-3,90 (5H, m), 3,93-3,67 (1H, m), 3,37 (3H, s), 1,40-1,32 (1H, m), 1,27-1,18 (3H, m), 0,70-0,63 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

25

#### Ejemplo 61

30 Se disolvieron 0,1 g de N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-hidroxicolinamida obtenidos en el Ejemplo 45 y 0,16 g de carbonato de cesio en 4 ml de acetonitrilo y se añadieron a lo anterior 0,2 g de 1-bromopropano y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua una vez y se lavó adicionalmente con ácido cítrico acuoso saturado una vez. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, proporcionando 72 mg de N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-propoxipicolinamida en polvo blanca.

35

40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,25-8,20 (2H, m) 7,64 (1H, s), 7,60 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,52 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,39-7,32 (2H, m), 6,92 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,62 (2H, dd, J=5,7, 0,9 Hz), 4,05 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,94-3,92 (5H, m), 1,90 (2H, t, J=7,5, 6,6 Hz), 1,40-1,33 (1H, m), 1,04 (3H, t, J=7,5 Hz), 0,70-0,63 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

40

#### Ejemplo 62

45 Mediante la utilización de 0,18 g de 2-(3-isobutoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]metilamina obtenida en el Ejemplo de referencia 19, se obtuvieron 0,16 g de N-[2-(3-isobutoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 1.

45

50 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,58 (1H, br s) 8,39 (1H, dd, J=4,5, 1,8 Hz), 7,63 (1H, s), 7,62-7,59 (2H, m), 7,57 (1H, d, J=0,9 Hz), 7,32-7,27 (1H, m), 6,92 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,59 (2H, dd, J=6,0, 0,9 Hz), 3,91 (3H, s), 3,86 (2H, d, J=6,9 Hz), 2,76 (3H, s), 2,20 (1H, qt, J=6,9, 6,6 Hz), 1,06 (6H, d, J=6,6 Hz).

50

Mediante la utilización de 0,15 g de la [2-(3-isobutoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]metilamina obtenida en el Ejemplo de referencia 19, se obtuvieron compuestos de los Ejemplos 63 a 75 de la misma manera que en el Ejemplo 1.

#### Ejemplo 63

55

N-[2-(3-isobutoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-metoxibenzamida

Rendimiento: 0,12 g. Polvos blancos.

60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,41 (1H, br s), 8,23 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,64 (1H, s), 7,59 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,53 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,48-7,42 (1H, m), 7,11-6,90 (3H, m), 4,63 (2H, dd, J=5,4, 0,9 Hz), 3,97 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,86 (2H, d, J=6,9 Hz), 2,21 (1H, qt, J=6,6 Hz), 1,06 (6H, d, J=6,6 Hz).

60

#### Ejemplo 64

65

N-[2-(3-isobutoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-metilsulfanilbenzamida

Rendimiento: 0,15 g. Polvos blancos.

5 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,69 (1H, m), 7,61-7,56 (2H, m), 7,51 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,45-7,15 (3H, m), 6,94-6,90 (2H, m), 4,61 (2H, d, J=5,7 Hz), 3,91 (3H, s), 3,85 (2H, d, J=6,9 Hz), 2,46 (3H, s), 2,20 (1H, qt, J=6,9 Hz), 1,06 (6H, d, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo 65

10 N-[2-(3-isobutoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-etoxi-picolinamida

Rendimiento: 80 mg. Polvos blancos.

15 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,25-8,22 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,58 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,52 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,40-7,32 (2H, m), 6,92 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,62 (2H, dd, J=5,4, 0,9 Hz), 4,18 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,91 (3H, s), 3,86 (2H, d, J=6,9 Hz), 2,20 (1H, qt, J=6,9 Hz), 1,52 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,06 (6H, d, J=6,6 Hz).

#### Ejemplo 66

20 N-[2-(3-isobutoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-metoxi-4-fluorobenzamida

Rendimiento: 0,11 g. Polvos blancos.

25 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,27-8,21 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,59 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,52 (1H, d, J=2,1 Hz), 6,93 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,81-6,74 (1H, m), 6,69 (1H, dd, J=10,5, 2,4 Hz), 4,61 (2H, dd, J=5,4, 0,9 Hz), 3,96 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,85 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,20 (1H, qt, J=6,9, 6,6 Hz), 1,06 (6H, d, J=6,6 Hz).

#### Ejemplo 67

30 N-[2-(3-isobutoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-propoxi-benzamida

Rendimiento: 0,15 g. Sustancia aceitosa incolora.

35 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,64 (1H, br s), 8,24 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,62-7,57 (2H, m), 7,54 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,44-7,37 (1H, m), 7,08-7,02 (1H, m), 6,98-6,91 (2H, m), 4,72 (1H, q, J=6,0 Hz), 4,62 (2H, dd, J=5,1, 0,9 Hz), 3,92 (3H, s), 3,85 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,20 (1H, qt, J=6,6 Hz), 1,40 (6H, d, J=6,0 Hz), 1,06 (6H, d, J=6,6 Hz).

#### Ejemplo 68

40 N-[2-(3-isobutoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-fluoro-6-metoxibenzamida

Rendimiento: 0,13 g. Polvos blancos.

45 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,65 (1H, d, J=0,9 Hz), 7,58 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,51 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,34-7,24 (1H, m), 6,92 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,77-6,70 (2H, m), 6,52 (1H, br s), 4,62 (2H, dd, J=5,7, 0,9 Hz), 3,91 (3H, s), 3,90-3,82 (5H, m), 2,20 (1H, qt, J=6,9 Hz), 1,06 (6H, d, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo 69

50 N-[2-(3-isobutoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metoxi-picolinamida

Rendimiento: 0,14 g. Polvos blancos.

55 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,19-8,22 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,58 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,52 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,43-7,34 (1H, m), 6,92 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,61 (2H, dd, J=5,7, 0,9 Hz), 3,96 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,86 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,20 (1H, qt, J=6,9, 6,6 Hz), 1,06 (6H, d, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo 70

60 N-[2-(3-isobutoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-isobutoxi-picolinamida

Rendimiento: 68 mg. Polvos blancos.

65 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,24 (1H, dd, J=3,9, 2,1 Hz), 8,17 (1H, br s), 7,64 (1H, s), 7,58 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,52 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,38-7,28 (2H, m), 6,92 (2H, d, J=8,4 Hz), 4,63 (2H, dd, J=5,4, 0,9 Hz), 3,91 (3H, s), 3,87-3,82 (4H, m), 2,27-2,13 (2H, m), 1,07-1,02 (2H, m).

**Ejemplo 71**

5 N-[2-(3-isobutoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-propoxi-benzamida

Rendimiento: 75 mg. Polvos blancos.

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,52 (1H, br s), 8,23 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,62-7,58 (2H, m), 7,53 (1H, s), 7,42 (1H, td, J=7,2, 1,8 Hz), 7,06 (1H, t, J=7,8 Hz), 6,95-6,91 (2H, m), 4,62 (2H, d, J=5,1 Hz), 4,06 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,94 (3H, s), 3,85 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,24-2,16 (1H, m), 1,93-1,81 (2H, m), 1,06 (6H, d, J=6,6 Hz), 0,97 (3H, t, J=7,2 Hz).

**Ejemplo 72**

15 N-[2-(3-isobutoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-butoxi-benzamida

Rendimiento: 47 mg. Polvos blancos.

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,48 (1H, br s), 8,23 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,62-7,58 (2H, m), 7,53 (1H, s), 7,42 (1H, td, J=7,2, 1,8 Hz), 7,06 (1H, t, J=7,8 Hz), 6,95-6,91 (2H, m), 4,61 (2H, d, J=5,1 Hz), 4,10 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,91 (3H, s), 3,85 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,24-2,16 (1H, m), 1,85-1,75 (2H, m), 1,43-1,36 (2H, m), 1,05 (6H, d, J=6,6 Hz), 0,84 (3H, t, J=7,2 Hz).

**Ejemplo 73**

25 N-[2-(3-isobutoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-isobutoxi-benzamida

Rendimiento: 90 mg. Polvos blancos.

30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,52 (1H, br s), 8,23 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,62-7,58 (2H, m), 7,53 (1H, s), 7,42 (1H, td, J=7,2, 1,8 Hz), 7,06 (1H, t, J=7,8 Hz), 6,93-6,90 (2H, m), 4,62 (2H, d, J=5,1 Hz), 3,91 (3H, s), 3,87-3,83 (4H, m), 2,24-2,16 (2H, m), 1,06 (6H, d, J=6,6 Hz), 0,95 (6H, d, J=6,6 Hz).

**Ejemplo 74**

35 N-[2-(3-isobutoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-isopropoxi-picolinamida

Rendimiento: 0,11 g. Polvos blancos.

40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,52 (1H, br s), 8,27 (1H, br s), 7,63 (1H, s), 7,58 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,53 (1H, s), 7,35-7,34 (2H, m), 6,92 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,67-4,61 (3H, m), 3,91 (3H, s), 3,85 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,22-2,17 (1H, m), 1,42 (6H, d, J=6,6 Hz), 1,06 (6H, d, J=6,6 Hz).

**Ejemplo 75**

45 N-[2-(3-isobutoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-metil-nicotinamida

Rendimiento: 0,13 g. Polvos blancos.

50 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,52 (1H, br s), 7,86 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,76 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,69 (1H, s), 7,59 (1H, d, J=4,2 Hz), 7,56 (1H, s), 6,92 (1H, d, J=8,7 Hz), 4,58 (2H, d, J=5,1 Hz), 3,91 (3H, s), 3,84 (2H, d, J=6,9 Hz), 2,69 (3H, s), 2,23-2,15 (1H, m), 1,05 (6H, d, J=5,1 Hz).

**Ejemplo 76**

55 Mediante la utilización de 0,2 g de la {2-(4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-il}metilamina obtenida en el Ejemplo de referencia 25, se obtuvieron 0,24 g de N-[2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-ilmetil]-3-metoxipicolinamida en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 1.

60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,24-8,19 (2H, m), 7,72 (1H, dd, J=8,9, 1,8 Hz), 7,65 (1H, d, J=0,9 Hz), 7,62 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,43-7,35 (2H, m), 6,98 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,60 (2H, dd, J=5,7, 0,9 Hz), 4,46 (2H, q, J=5,4 Hz), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s).

65 Mediante la utilización de 0,2 g de la {2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-il}metilamina obtenida en el Ejemplo de referencia 25, se obtuvieron compuestos de los Ejemplos 77 a 79 de la misma manera que en el Ejemplo 1.

**Ejemplo 77**

N-{2-(4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-ilmetil}-3-etoxi-picolinamida

5 Rendimiento: 0,24 g. Polvos blancos.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,26-8,22 (2H, m), 7,72 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,65 (1H, s), 7,63 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,40-7,32 (2H, m), 6,98 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,62 (2H, dd, J=5,7, 0,9 Hz), 4,46 (2H, q, J=8,4 Hz), 4,18 (2H, q, J=6,9 Hz), 1,52 (3H, t, J=6,9 Hz).

10

**Ejemplo 78**

N-{2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-ilmetil}-2-metoxibenzamida

15 Rendimiento: 0,18 g. Polvos blancos.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,42 (1H, br s), 8,23 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,73 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,65-7,60 (2H, m), 7,48-7,42 (1H, m), 7,08 (1H, td, J=8,4, 0,9 Hz), 6,98 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,62 (2H, dd, J=5,4, 0,9 Hz), 4,46 (2H, q, J=8,4 Hz), 3,98 (3H, s), 3,93 (3H, s).

20

**Ejemplo 79**

N-{2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-ilmetil}-2-metilbenzamida

25 Rendimiento: 0,15 g. Polvos blancos.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,72 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,66 (1H, s), 7,61 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,41-7,14 (4H, m), 6,98 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,31 (1H, br s), 4,58 (2H, dd, J=5,4, 0,9 Hz), 4,45 (2H, q, J=8,4 Hz), 3,93 (3H, s), 2,46 (3H, s).

30 Mediante la utilización de 0,15 g de la {2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-il}metilamina obtenida en el Ejemplo de referencia 25, se obtuvieron compuestos de los Ejemplos 80 a 82 de la misma manera que en el Ejemplo 1.

**Ejemplo 80**

35

N-{2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-ilmetil}-2-propoxibenzamida

Rendimiento: 0,15 g. Polvos blancos.

40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,53 (1H, br s), 8,24 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,73 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,65-7,60 (2H, m), 7,45-7,38 (1H, m), 7,09-6,93 (3H, m), 4,62 (2H, d, J=5,1 Hz), 4,45 (2H, q, J 8,1 Hz), 4,07 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,94 (3H, s), 1,88 (2H, qt, J=7,5, 6,6 Hz), 0,98 (3H, t, J=7,5 Hz).

**Ejemplo 81**

45

N-{2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-ilmetil}-2-isopropoxibenzamida

Rendimiento: 0,18 g. Polvos blancos.

50 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,64 (1H, br s), 8,23 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,74 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,65 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,63 (1H, s), 7,44-7,37 (1H, m), 7,08-6,94 (3H, m), 4,73 (1H, tt, J=6,0 Hz), 4,62 (2H, dd, J=5,1, 0,9 Hz), 4,46 (2H, q, J=8,4 Hz), 3,94 (3H, s), 1,41 (6H, d, J=6,0 Hz).

**Ejemplo 82**

55

N-{2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-ilmetil}-4-cloro-2-metoxibenzamida

Rendimiento: 0,21 g. Polvos blancos.

60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,29 (1H, br s), 8,17 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,73 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,64 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,07 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,00-6,96 (2H, m), 4,60 (2H, dd, J=5,4, 0,9 Hz), 4,46 (2H, q, J=8,4 Hz), 3,98 (3H, s), 3,93 (3H, s).

**Ejemplo 83**

65

Mediante la utilización de 0,1 g de (2-[3-ciclopropilmetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-ilmetil)amina obtenida

en el Ejemplo de referencia 34, se obtuvieron 0,11 g de N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 1.

5 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,54 (1H, br s), 8,23 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz) 7,64 (1H, s), 7,60-7,55 (2H, m), 7,45-7,38 (1H, m), 7,10-7,04 (2H, m), 6,94 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,62 (2H, dd, J=5,4, 0,9 Hz), 4,48 (2H, q, J=8,4 Hz), 4,18 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,95 (2H, d, J=7,2 Hz), 1,48 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,35-1,29 (1H, m), 0,70-0,63 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

#### Ejemplo 84

10 Mediante la utilización de 0,18 g de la {2-(3-ciclopropilmetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-il}metilamina obtenida en el Ejemplo de referencia 34, se obtuvieron 0,2 g de N-{2-[3-ciclopropilmetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-ilmetil}-3-metilpicolinamida en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 1.

15 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,57 (1H, br s), 8,39 (1H, dd, J=4,5, 1,2 Hz) 7,64 (1H, s), 7,60-7,55 (3H, m), 7,32-7,26 (1H, m), 7,06-7,03 (1H, m), 4,59 (2H, dd, J=5,7, 0,9 Hz), 4,48 (2H, q, J=8,4 Hz), 3,95 (2H, d, J=6,9 Hz), 2,76 (3H, s), 1,38-1,28 (1H, m), 0,69-0,62 (2H, m), 0,40-0,35 (2H, m).

#### Ejemplo 85

20 Mediante la utilización de 0,3 g de la [2-(3,4-dietoxifenil]oxazol-4-il]metilamina obtenida en el Ejemplo de referencia 37, se obtuvieron 0,11 g de N-[2-(3,4-dietoxifenil]oxazol-4-ilmetil]-2-propoxi-benzamida en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 1.

25 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,51 (1H, br s), 8,24 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,60-7,50 (3H, m), 7,41 (1H, m), 7,06 (1H, m), 7,00-6,90 (2H, m), 4,61 (2H, d, J=5,1 Hz), 4,06 (2H, t, J=6,6 Hz), 1,87 (2H, tq, J=7,2, 6,6 Hz), 1,49 (6H, t, J=6,9 Hz), 0,96 (3H, t, J=7,2 Hz).

Mediante la utilización de 0,3 g de la [2-(3,4-dietoxifenil]oxazol-4-il]metilamina obtenida en el Ejemplo de referencia 37, se obtuvieron compuestos de los Ejemplos 86 a 91 de la misma manera que en el Ejemplo 1.

30

#### Ejemplo 86

N-[2-(3,4-dietoxifenil]oxazol-4-ilmetil]-2-trifluorometil-benzamida

35 Rendimiento: 0,11 g. Polvos blancos.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,75-7,50 (7H, m), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,32 (1H, br s), 4,59 (2H, d, J=5,4 Hz), 4,17 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,14 (2H, q, J=6,9 Hz), 1,48 (6H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo 87

N-[2-(3,4-dietoxifenil]oxazol-4-ilmetil]-picolinamida

45 Rendimiento: 0,34 g. Polvos blancos.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,55 (1H, m), 8,47 (1H, br s), 8,21 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,85 (1H, m), 7,57 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,55 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,42 (1H, m), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,32 (1H, br s), 4,63 (2H, d, J=6,0 Hz), 4,18 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,15 (2H, q, J=6,9 Hz), 1,48 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,48 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo 88

N-[2-(3,4-dietoxifenil]oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida

55 Rendimiento: 0,23 g. Polvos blancos.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,55 (1H, m), 8,47 (1H, br s), 8,21 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,85 (1H, m), 7,57 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,55 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,42 (1H, m), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,32 (1H, br s), 4,63 (2H, d, J=6,0 Hz), 4,18 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,15 (2H, q, J=6,9 Hz), 1,48 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,48 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo 89

N-[2-(3,4-dietoxifenil]oxazol-4-ilmetil]-4-etoxibenzamida

65 Rendimiento: 0,32 g. Polvos blancos.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,80-7,70 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,60-7,50 (2H, m), 6,95-6,85 (3H, m), 6,66 (1H, br s), 4,57 (2H, q,

J=6,0 Hz), 4,17 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,15 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,06 (2H, q, J=6,9 Hz), 1,48 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,48 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,42 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo 90

- 5 N-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-5-metoxi-2-trifluoro-metoxibenzamida
- Rendimiento: 0,34 g. Polvos blancos.
- 10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,95 (1H, br s), 7,73 (1H, d, J=3,0 Hz), 7,70-7,50 (3H, m), 6,99 (1H, dd, J=9,0, 3,0 Hz), 6,90-6,80 (2H, m), 4,61 (2H, d, J=6,0 Hz), 4,18 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,15 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,82 (3H, s), 1,48 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,46 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo 91

- 15 N-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-etoxibenzamida
- Rendimiento: 0,12 g. Polvos blancos.
- 20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,57 (1H, dd, J=8,1, 2,1 Hz), 7,53 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,35-7,25 (3H, m), 7,01 (1H, m), 6,92 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,68 (1H, br s), 4,58 (2H, d, J=5,4 Hz), 4,18 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,15 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,07 (2H, q, J=6,9 Hz), 1,49 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,48 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,42 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo 92

- 25 Mediante la utilización de 0,3 g de la [2-(3,4-dimetoxifenil)oxazol-4-il]metilamina obtenida en el Ejemplo de referencia 40, se obtuvieron 0,27 g de N-[2-(3,4-dimetoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxi-benzamida en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 1.
- 30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,56 (1H, br s), 8,24 (1H, dd, J=8,1, 1,8 Hz), 7,65-7,60 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,42 (1H, m), 7,07 (1H, m), 6,95-6,90 (2H, m), 4,63 (2H, d, J=5,1 Hz), 4,18 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,98 (3H, s), 3,97 (3H, s), 1,26 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo 93

- 35 Mediante la utilización de 0,25 g de la [2-(3,4-dimetoxifenil)oxazol-4-il]metilamina obtenida en el Ejemplo de referencia 40, se obtuvieron 0,23 g de N-[2-(3,4-dimetoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etil-benzamida en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 1.
- 40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,66 (1H, s), 7,60 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,52 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,40-7,20 (4H, m), 6,93 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,34 (1H, br s), 4,58 (2H, d, J=5,4 Hz), 3,96 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,82 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,20 (3H, t, J=7,5 Hz).

#### Ejemplo 94

- 45 Mediante la utilización de 0,2 g de la [2-(3,4-dimetoxifenil)oxazol-4-il]metilamina obtenida en el Ejemplo de referencia 40, se obtuvieron 0,16 g de N-[2-(3,4-dimetoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metil-picolinamida en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 1.
- 50 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,58 (1H, br s), 8,39 (1H, m), 7,65-7,55 (4H, m), 7,30 (1H, m), 6,92 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,59 (2H, d, J=6,0 Hz), 3,97 (3H, s), 3,93 (3H, s), 2,76 (3H, s), 1,58 (3H, s).

#### Ejemplo 95

- 55 Mediante la utilización de 0,2 g de la [2-(3,4-dimetoxifenil)oxazol-4-il]metilamina obtenida en el Ejemplo de referencia 40, se obtuvieron 0,12 g de N-[2-(3,4-dimetoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metil-picolinamida en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 1.
- 60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,21 (1H, br s), 8,20 (1H, dd, J=3,9, 1,8 Hz), 7,65 (1H, s), 7,61 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,54 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,45-7,30 (2H, m), 6,92 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,61 (2H, d, J=6,0 Hz), 3,97 (3H, s), 3,96 (3H, s), 3,93 (3H, s).

#### Ejemplo 96

- 65 Se suspendió una cantidad de 0,13 g de [2-(3-benciloxi-4-difluorometoxifenil)oxazol-4-il]metilamina obtenida en el Ejemplo de referencia 46, en 10 ml de acetona. A continuación, se añadieron 0,14 g de 1-hidroxibenzotriazol y 0,19



g de hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 0,14 g de picolinato de 3-metilo a la suspensión obtenida y la mezcla se sometió a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se añadió agua al residuo. Se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua dos veces y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=1:1), proporcionando 0,16 g de N-[2-(3-benciloxi-4-difluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida en polvo blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,56 (1H, br s), 8,40 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,74-7,58 (4H, m), 7,47-7,23 (7H, m), 6,62 (1H, t, J=74,7 Hz), 5,21 (2H, s), 4,60 (2H, d, J=5,7 Hz), 2,76 (3H, s).

#### Ejemplo 97

Una cantidad de 0,16 g de N-[2-(3-benciloxi-4-difluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida obtenida en el Ejemplo 96 se disolvió en 5 ml de etanol y se añadieron a lo anterior 20 mg de paladio sobre carbono al 10 % en polvo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo una atmósfera de hidrógeno. Se eliminó el catalizador mediante filtración y seguidamente el filtrado se concentró, obteniendo 0,12 g de N-[2-(4-difluorometoxi-3-hidroxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida en polvo blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,60-8,54 (1H, m), 8,39 (1H, d, J=3,3 Hz), 7,69-7,55 (4H, m), 7,37-7,28 (1H, m), 7,18 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,59 (1H, t, J=73,2 Hz), 5,79 (1H, br s), 4,59 (2H, dd, J=6,0, 0,9 Hz), 2,76 (3H, s).

#### Ejemplo 98

Una cantidad de 0,12 g de N-[2-(4-difluorometoxi-3-hidroxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida obtenida en el Ejemplo 97 y 0,15 ml de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno se disolvieron en 4 ml de etanol. Se añadieron a lo anterior 0,15 ml de (bromometil)ciclopropano y se sometieron a reflujo bajo calentamiento durante 3 horas. Se eliminó el solvente mediante destilación y se añadió agua al residuo. Se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua dos veces y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=1:1). Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron utilizando una mezcla de etanol-n-hexano y se obtuvieron 60 mg de N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida en polvo blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,59-8,54 (1H, m), 8,39 (1H, dd, J=4,5, 1,2 Hz), 7,67 (1H, s), 7,63-7,56 (3H, m), 7,37-7,28 (1H, m), 7,22 (1H, J=8,1 Hz), 6,69 (1H, t, J=75,0 Hz), 4,59 (2H, dd, J=5,7, 0,9 Hz), 3,98 (2H, d, J=6,9 Hz), 2,76 (3H, s), 1,35-1,20 (1H, m), 0,70-0,63 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

#### Ejemplo 99

Mediante la utilización de 0,2 g de [2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]amina obtenida en el Ejemplo 13, se obtuvieron 0,11 g de N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]isoquinolín-1-carboxamida en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 1.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,60 (1H, m), 8,67 (1H, br s), 8,47 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,90-7,80 (2H, m), 7,75-7,65 (3H, m), 7,61 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,53 (1H, d, J=1,8 Hz), 6,92 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,68 (2H, d, J=6,0 Hz), 3,94 (2H, d, J=7,5 Hz), 3,92 (3H, s), 1,39 (1H, m), 0,70-0,60 (2H, m), 0,40-0,35 (2H, m).

#### Ejemplo 100

Se suspendieron 4,42 g de hidróxido sódico en 160 ml de dimetoxietano. La suspensión se agitó bajo enfriamiento con hielo, añadiendo separadamente 16 g de propionato de 3-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]metilo obtenido en el Ejemplo de referencia 48 y 39,23 g de ácido 2-etoxiperbenzoico, y llevando a cabo posteriormente el calentamiento y reflujo durante 7 horas. Tras enfriar con hielo, se añadió solución saturada de cloruro amónico a la mezcla y se agitó durante 30 minutos. A continuación se añadió agua a lo anterior y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se eliminó el solvente mediante destilación. El residuo se sometió a purificación mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1), obteniendo 13,4 g de sustancia aceitosa amarilla, 2-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-(2-etoxifenil)-3-oxopropionato de metilo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,57-7,54 (3H, m), 7,48-7,28 (6H, m), 6,99-6,90 (3H, m), 5,16 (2H, s), 4,98 (1H, t, J=6,9 Hz), 4,14 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,91 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,27-3,19 (2H, m), 1,45 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo 101

Una cantidad de 13,4 g de 2-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-(2-etoxifenil)-3-oxopropionato de metilo obtenido en el Ejemplo 100 se suspendió en 67 ml de etanol y se añadieron 67 ml de ácido bromhídrico al 47% y la suspensión se calentó y se sometió a reflujo durante la noche. Tras dejar enfriar, los cristales generados se

recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y éter diisopropílico y se secaron, proporcionando de esta manera 8,1 g de 1-(2-etoxifenil)-3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona en polvo blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,30 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,84 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,83-7,71 (2H, m), 7,45 (1H, t, J=8,4 Hz), 7,06 (1H, d, J=8,7 Hz), 6,99-6,93 (2H, m), 4,17 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,00 (3H, s), 3,67 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,35 (2H, t, J=6,6 Hz), 1,55 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo 102

Una cantidad de 8,1 g de 1-(2-etoxifenil)-3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 101 se suspendió en 220 ml de etanol y se añadieron a lo anterior 10 g de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y 5,96 g de (bromometil)ciclopropano y la agitación se llevó a cabo durante 5 horas bajo calentamiento y reflujo. Tras eliminar el etanol mediante destilación bajo presión reducida, se añadió agua, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el solvente mediante destilación. El residuo se sometió a purificación mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=4:1), y los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron utilizando etanol, proporcionando de esta manera 4,4 g de 3-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona en polvo blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,56 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,50 (1H, s), 7,45-7,39 (2H, m), 7,00-6,89 (3H, m), 4,13 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,93-3,91 (5H, m), 3,41 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,99 (2H, t, J=6,6 Hz), 1,51 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,47 (1H, m), 0,67-0,64 (2H, m), 0,40-0,36 (2H, m).

#### Ejemplo 103

Una cantidad de 0,3 g de 1-(2-etoxifenil)-3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 101 se suspendió en 10 ml de etanol y se añadieron a lo anterior 0,37 g de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y 0,26 g de yoduro de etilo y la suspensión se agitó durante 4 horas bajo calentamiento y reflujo. Tras eliminar el etanol mediante destilación bajo presión reducida, se añadió agua, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el solvente mediante destilación. El residuo se sometió a purificación mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1), proporcionando de esta manera 0,15 g de 3-[2-(3-etoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona en polvo blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,56 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,52-7,40 (2H, m), 6,99-6,89 (3H, m), 4,21-4,09 (4H, m), 3,91 (3H, s), 3,42 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,99 (2H, t, J=6,9 Hz), 1,51-1,45 (6H, m).

#### Ejemplo 104

Una cantidad de 0,3 g de 1-(2-etoxifenil)-3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 101 se suspendió en 10 ml de etanol y se añadieron a lo anterior 0,37 g de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y 0,14 ml de bromuro de alilo y se llevó a cabo la agitación durante 3 horas bajo calentamiento y reflujo. Tras eliminar el etanol mediante destilación bajo presión reducida, se añadió agua, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el solvente mediante destilación. El residuo se sometió a purificación mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1), proporcionando de esta manera 0,2 g de 3-[2-(3-aliloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona en polvo blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,58 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,52 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,45-7,40 (2H, m), 7,00-6,90 (3H, m), 6,18-6,05 (1H, m), 5,47-5,29 (2H, m), 4,67 (2H, d, J=5,1 Hz), 4,13 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,92 (3H, s), 3,42 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,47 (3H, t, J=6,9 Hz).

Mediante la utilización de 1-(2-etoxifenil)-3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona obtenida en el Ejemplo de referencia 101, se obtuvieron compuestos de los Ejemplos 105 a 110 de la misma manera que en el Ejemplo 102.

#### Ejemplo 105

3-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,57-7,51 (2H, m), 7,45-7,39 (2H, m), 6,99-6,88 (3H, m), 4,88 (1H, br s), 4,12 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,88 (3H, s), 3,42 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,99 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,04-1,87 (6H, m), 1,65-1,60 (2H, m), 1,47 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo 106

3-[2-(3-isobutoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,55 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,50 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,45-7,40 (2H, m), 4,13 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,90 (3H, s), 3,84 (2H, d, J=6,9 Hz), 3,42 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,23-2,14 (1H, m), 1,48 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,05 (6H, d, J=6,9 Hz).

#### 5 Ejemplo 107

1-(2-etoxifenil)-3-[2-(4-metoxi-3-propoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,56 (1H, dd, J=8,1, 1,8 Hz), 7,52 (1H, s), 7,45-7,40 (2H, m), 7,00-6,89 (3H, m), 4,13 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,05 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,90 (3H, s), 3,42 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,5 Hz), 1,95-1,84 (2H, m), 1,47 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,05 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo 108

15 3-[2-(3-(3-buteniloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il)-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,57 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,52 (1H, s), 7,45-7,40 (2H, m), 6,97-6,89 (3H, m), 6,00-5,90 (1H, m), 5,22-5,10 (2H, m), 4,17-4,11 (4H, m), 3,90 (3H, s), 3,42 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,67-2,62 (2H, m), 1,47 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo 109

3-[2-(3-butoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona

25 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,57 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,53 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,45-7,39 (2H, m), 7,00-6,89 (3H, m), 4,16-4,07 (4H, m), 3,98 (3H, s), 3,42 (2H, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,90-1,86 (2H, m), 1,57-1,42 (5H, m), 0,99 (3H, t, J=7,2 Hz).

#### Ejemplo 110

30 1-(2-etoxifenil)-3-[2-(4-metoxi-3-(2-propeniloxi)fenil)oxazol-4-il]propán-1-ona

35 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,66-7,63 (2H, m), 7,46-7,39 (2H, m), 7,00-6,92 (3H, m), 4,83 (2H, d, J=2,1 Hz), 4,13 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,92 (3H, s), 3,42 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,52 (1H, t, J=2,1 Hz), 1,47 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo 111

40 Una cantidad de 5,0 g de 1-(2-etoxifenil)-3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 101 se disolvió en 50 ml de dimetilformamida, y se añadieron a lo anterior 3,35 g de 2-bromopropano y 5,63 g de carbonato potásico y se llevó a cabo la agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla obtenida y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se eliminó el solvente mediante destilación. El residuo se sometió a purificación mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=4:1), y los cristales en bruto obtenidos se

45 recrystalizaron utilizando etanol, proporcionando de esta manera 2,99 g de 1-(2-etoxifenil)-3-[2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona en polvo blanca.

50 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,59-7,54 (2H, m), 7,45-7,39 (2H, m), 7,00-6,89 (3H, m), 4,68-4,60 (1H, m), 4,13 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,89 (3H, s), 3,42 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,5 Hz), 1,47 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,39 (6H, d, J=6,3 Hz).

Mediante la utilización de 1-(2-etoxifenil)-3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 101, se obtuvieron compuestos de los Ejemplos 112 a 122 de la misma manera que en el Ejemplo 111.

#### 55 Ejemplo 112

1-(2-etoxifenil)-3-[2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-il]propán-1-ona

60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,72-7,68 (2H, m), 7,60 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,45-7,39 (2H, m), 7,00-6,92 (3H, m), 4,44 (2H, q, J=8,4 Hz), 4,13 (2H, q, J=6,6 Hz), 3,90 (3H, s), 3,42 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,99 (2H, t, J=6,9 Hz), 1,48 (3H, t, J=6,6 Hz).

#### Ejemplo 113

65 3-[2-(3-ciclohexilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,55 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,50 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,45-7,40 (2H,

m), 7,00-6,88 (3H, m), 4,14 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,90 (3H, s), 3,86 (2H, d, J=6,0 Hz), 3,42 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,00-1,86 (3H, m), 1,79-1,63 (3H, m), 1,45 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,40-1,22 (2H, m), 1,10-1,02 (2H, m).

**Ejemplo 114**

5

3-[2-(3-ciclopentilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,55 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,50 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,45-7,40 (2H, m), 7,00-6,88 (3H, m), 4,14 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,95 (2H, d, J=7,2 Hz), 3,90 (3H, s), 3,42 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,48-2,44 (1H, m), 2,04-1,86 (2H, m), 1,63-1,50 (4H, m), 1,45 (3H, s), 1,39-1,35 (2H, m).

**Ejemplo 115**

15

1-(2-etoxifenil)-3-[2-(4-metoxi-3-(4-penteniloxi)fenil)oxazol-4-il]propán-1-ona

15 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,5, 2,1 Hz), 7,56 (1H, dd, J=8,1, 2,1 Hz), 7,51 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,45-7,39 (2H, m), 7,00-6,89 (3H, m), 5,87-5,81 (1H, m), 5,10-4,99 (2H, m), 4,17-4,08 (4H, m), 3,91 (3H, s), 3,42 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,27-2,22 (2H, m), 2,04-1,95 (2H, m), 1,47 (3H, t, J=7,2 Hz).

20

**Ejemplo 116**

3-[2-(3-ciclobutilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona

25 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,5, 2,1 Hz), 7,56 (1H, dd, J=8,1, 2,1 Hz), 7,51 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,45-7,39 (2H, m), 7,00-6,80 (3H, m), 4,13 (2H, q, J=7,2 Hz), 4,07 (2H, d, J=7,2 Hz), 3,90 (3H, s), 3,42 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,96-2,85 (1H, m), 2,20-2,14 (2H, m), 1,91-1,80 (2H, m), 1,45 (3H, t, J=7,2 Hz).

**Ejemplo 117**

30

1-(2-etoxifenil)-3-[2-[4-metoxi-3-(3-metil-2-buteniloxi)fenil]oxazol-4-il]propán-1-ona

35 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,57 (1H, dd, J=8,1, 1,8 Hz), 7,51 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,00-6,89 (3H, m), 5,55 (1H, t, J=6,6 Hz), 4,64 (2H, d, J=6,6 Hz), 4,13 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,91 (3H, s), 3,42 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,77 (6H, d, J=6,6 Hz), 1,45 (3H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo 118**

3-[2-[3-(3-ciclohexeniloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona

40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,60-7,57 (2H, m), 7,42-7,39 (2H, m), 7,00-6,89 (3H, m), 6,00-5,92 (2H, m), 4,88 (1H, br s), 4,15 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,89 (3H, s), 3,42 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,04-1,80 (4H, m), 1,72-1,53 (2H, m), 1,45 (3H, t, J=7,2 Hz).

**Ejemplo 119**

45

1-(2-etoxifenil)-3-[2-(4-metoxi-3-fenetiloxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona

50 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,69 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,59 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,56 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,51-6,98 (7H, m), 6,95-6,90 (3H, m), 4,27 (2H, t, J=7,2 Hz), 4,11 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,91 (3H, s), 3,41 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,20 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,98 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,54 (3H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo 120**

1-(2-etoxifenil)-3-[2-[4-metoxi-3-(3-fenilpropoxi)fenil]oxazol-4-il]propán-1-ona

55 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,58 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,56 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,49-7,39 (2H, m), 7,30-7,15 (5H, m), 6,99-6,90 (3H, m), 4,16-4,08 (4H, m), 3,92 (3H, s), 3,42 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,98 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,84 (2H, t, J=8,1 Hz), 2,24-2,15 (2H, m), 1,46 (3H, t, J=6,9 Hz).

60

**Ejemplo 121**

3-[2-[3-(3-ciclopropiletoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona

65 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,57-7,55 (2H, m), 7,43-7,39 (2H, m), 7,00-6,89 (3H, m), 4,19-4,10 (4H, m), 3,91 (3H, s), 3,42 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,01 (2H, t, J=6,9 Hz), 1,81-1,74 (2H, m), 1,48 (3H, t, J=6,9 Hz), 0,88-0,83 (1H, m), 0,52-0,47 (2H, m), 0,16-0,12 (2H, m).

**Ejemplo 122**

3-{2-[3-(3-ciclopentiletoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,56 (1H, dd, J= 8,4, 1,8 Hz), 7,51 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,45-7,39 (2H, m), 7,00-6,89 (3H, m), 4,17-4,07 (4H, m), 3,90 (3H, s), 3,42 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,00 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,00-1,81 (5H, m), 1,66- 1,62 (4H, m), 1,45 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,28-1,15 (2H, m).

**Ejemplo 123**

Una cantidad de 1,0 g de 3-{2-[3-ciclopropilmetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-il}propionato de metilo obtenida en el Ejemplo de referencia 49 y 0,54 g de 3-metoxipicolinato de metilo fueron añadidos a 5 ml de dimetilformamida y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 10 minutos. Se añadieron 0,83 g de t-pentóxido sódico a la mezcla obtenida, que seguidamente se agitó bajo enfriamiento con hielo durante una hora, seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó bajo enfriamiento con hielo, se añadió a la misma solución saturada de cloruro amónico y se agitó adicionalmente durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el solvente mediante destilación. Se añadió una cantidad de 5,0 ml de dimetilsulfóxido, 84 mg de cloruro de litio y 41 µl de agua purificada al residuo y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 110°C durante la noche. Tras dejar enfriar, se añadió agua a la mezcla obtenida, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido del secado sobre sulfato de magnesio anhidro y la eliminación del solvente mediante destilación. El residuo obtenido se sometió a purificación mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=4:1), y los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron a partir de una mezcla de acetato de etilo y éter diisopropílico, proporcionando de esta manera 0,11 g de 3-{2-[3-ciclopropilmetoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-il}-1-(3-metoxipiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,24 (1H, d, J=4,2 Hz), 7,55-7,47 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,40-7,35 (2H, m), 7,03 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,46 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,94 (2H, d, J=6,6 Hz), 3,90 (3H, s), 3,51 (2H, d, J=7,2 Hz), 3,01 (2H, d, J=7,2 Hz), 1,31-1,26 (1H, m), 0,68-0,62 (2H, m), 0,39-0,34 (2H, m).

**Ejemplo 124**

Una cantidad de 2 g de 3-{2-[3-benciloxi-4-metoxifenil]oxazol-4-il}propionato de metilo obtenida en el Ejemplo de referencia 48 y 1,1 g de 3-metoxipicolinato de metilo fueron disueltos en 10 ml de dimetilformamida y bajo agitación de la solución con enfriamiento con hielo se añadieron 1,81 g de t-pentóxido sódico a lo anterior y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se agitó adicionalmente durante 5 horas a temperatura ambiente, se añadió hielo a la mezcla de reacción, seguido de la adición de solución acuosa saturada de cloruro amónico y la mezcla se agitó adicionalmente. Tras agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos, se añadió agua a la misma y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua dos veces y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=1:1), proporcionando de esta manera 1,55 g de 2-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-(3-metoxipiridín-2-il)-3-oxopropionato de metilo amorfo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,24 (1H, dd, J=4,5, 1,8 Hz), 7,57-7,28 (10H, m), 6,91 (1H, d, J=9,0 Hz), 5,18-5,13 (3H, m), 3,91-3,90 (6H, m), 3,64 (3H, s), 3,36-3,18 (2H, m).

**Ejemplo 125**

Una cantidad de 1,5 g de 2-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-(3-metoxipiridín-2-il)-3-oxopropionato de metilo obtenido en el Ejemplo 124 se disolvió en 22,5 ml de etanol y se añadieron 7,5 ml de ácido bromhídrico al 47% y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 80°C durante 7,5 horas. Bajo agitación con enfriamiento con hielo, se neutralizó la mezcla de reacción con una solución de hidróxido sódico 5 N y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua dos veces y se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano:metanol=20:1), proporcionando de esta manera 0,65 g de sustancia aceitosa amarillo pálido, 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-3-(3-metoxipiridín-2-il)propán-1-ona.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,24 (1H, dd, J=7,2, 1,5 Hz), 7,55-7,27 (5H, m), 6,88 (1H, d, J=8,7 Hz), 5,72 (1H, s), 3,92-3,89 (6H, m), 3,51 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J=7,5 Hz).

**Ejemplo 126**

Mediante la utilización de 0,24 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-3-(3-metoxipiridín-2-il)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 125, se obtuvieron 0,11 mg de 3-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-(3-metoxipiridín-2-il)propán-1-ona de la misma manera que en el Ejemplo 102.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,24 (1H, dd, J=4,2, 1,2 Hz), 7,59-7,32 (5H, m), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 3,94-3,90 (8H, m), 3,51 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,40-1,30 (1H, m), 0,69-0,62 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

- 5 Mediante la utilización de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-3-(3-metoxipiridín-2-il)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 125, se obtuvieron compuestos de los Ejemplos 127 a 128 de la misma manera que en el Ejemplo 102.

#### Ejemplo 127

- 10 3-[2-(3-isobutoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-3-(3-metoxipiridín-2-il)propán-1-ona

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,24 (1H, dd, J=4,2, 1,5 Hz), 7,58-7,30 (5H, m), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 3,92-3,90 (6H, m), 3,84 (2H, d, J=6,9 Hz), 3,52 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,20 (1H, q, J=6,9 Hz), 1,06 (6H, d, J=6,9 Hz).

- 15 **Ejemplo 128**

3-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metoxipiridín-2-il)propán-1-ona

- 20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,24 (1H, dd, J=4,5, 1,5 Hz), 7,60-7,30 (5H, m), 6,90 (1H, d, J=8,7 Hz), 4,90-4,85 (1H, m), 3,90-3,88 (6H, m), 3,51 (2H, d, J=6,9 Hz), 3,01 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,00-1,81 (6H, m), 1,64-1,60 (2H, m).

#### Ejemplo 129

- 25 Mediante la utilización de 0,15 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-3-(3-metoxipiridín-2-il)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 125, se obtuvieron 44 mg de 1-(3-metoxipiridín-2-il)-3-(2-(4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)oxazol-4-il)propán-1-ona de la misma manera que en el Ejemplo 111.

- 30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,24 (1H, dd, J=4,2, 1,2 Hz), 7,70 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,60 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,51 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,47-7,32 (2H, m), 6,96 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,45 (2H, q, J=8,4 Hz), 3,95-3,88 (6H, m), 3,52 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,2 Hz).

#### Ejemplo 130

- 35 Una cantidad de 2 g de 3-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propionato de metilo obtenida en el Ejemplo de referencia 48 y 1 g de 3-etoxipicolinato de metilo se disolvieron en 10 ml de dimetilformamida y bajo agitación de la solución con enfriamiento con hielo se añadieron 1,81 g de t-pentóxido y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se agitó adicionalmente durante 4 horas a temperatura ambiente, se añadió hielo a la mezcla de reacción, seguido de la adición de solución acuosa saturada de cloruro amónico para la agitación adicional. Tras agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos, se añadió agua a la misma y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua dos veces y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=1:1), proporcionando de esta manera 1,5 g de
- 40 2-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-(3-etoxipiridín-2-il)-3-oxopropionato de metilo aceitoso incoloro.

- 45 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,22 (1H, dd, J=4,2, 1,2 Hz), 7,57-7,27 (10H, m), 6,91 (1H, d, J=9,0 Hz), 5,18-5,12 (3H, m), 4,12 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,92 (3H, s), 3,65 (3H, s), 3,30-3,23 (2H, m), 1,46 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo 131

- 50 Mediante la utilización de 1,5 g de 2-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-(3-etoxipiridín-2-il)-3-oxopropionato de metilo obtenido en el Ejemplo 130, se obtuvieron 0,7 g de sustancia aceitosa amarillo pálido, 1-(3-etoxipiridín-2-il)-3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona de la misma manera que en el Ejemplo 125.

- 55 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,23 (1H, dd, J=4,2, 1,2 Hz), 7,55-7,49 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,42-7,28 (2H, m), 6,88 (1H, d, J=8,7 Hz), 5,70 (1H, s), 4,11 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,49 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,01 (2H, t, J=6,9 Hz), 1,46 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo 132

- 60 Mediante la utilización de 0,2 g de 1-(3-etoxipiridín-2-il)-3-(2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 131, se obtuvieron 0,2 g de sustancia aceitosa amarillo pálido, 3-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-etoxipiridín-2-il)propán-1-ona de la misma manera que en el Ejemplo 102.

- 65 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,23 (1H, dd, J=4,5, 1,5 Hz), 7,57-7,45 (2H, m), 7,44 (1H, d, J=0,9 Hz), 7,38-7,28 (2H, m), 6,89 (1H, d, 8,7 Hz), 4,89-4,87 (1H, m), 4,12 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,94-3,91 (5H, m), 3,88 (3H, s), 3,49 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,01-1,81 (6H, m), 1,65-1,58 (2H, m), 1,47 (3H, t, J=6,9 Hz).

Mediante la utilización de 1-(3-etoxipiridín-2-il)-3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona obtenida en el

Ejemplo 131, se obtuvieron compuestos de los Ejemplos 133 a 134 de la misma manera que en el Ejemplo 102.

### Ejemplo 133

5 3-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-etoxipiridín-2-il)propán-1-ona

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,23 (1H, dd, J=4,2, 1,5 Hz), 7,57 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,50 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,45 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,38-7,28 (2H, m), 6,91 (1H, d, J= 8,4 Hz), 4,12 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,94-3,91 (5H, m), 3,49 (2H, t, J=7,2Hz), 3,02 (2H, t, J= 7,2Hz), 1,46 (3H, t, J=6,9Hz), 1,42-1,32 (1H, m), 0,69-0,62 (2H, m), 0,40-0,35 (2H, m).

10

### Ejemplo 134

1-(3-etoxipiridín-2-il)-3-[2-(3-isobutoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona

15 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,23 (1H, dd, J=4,5, 1,5 Hz), 7,56 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,50 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,45 (1H, s), 7,38-7,28 (2H, m), 6,90 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,12 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,90 (3H, s), 3,85 (2H, d, J=6,6 Hz), 3,50 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,02 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,19 (2H, qt, J=6,6 Hz), 1,47 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,05 (6H, d, J=6,6 Hz).

### Ejemplo 135

20 Una cantidad de 5 g de 3-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propionato de metilo obtenido en el Ejemplo de referencia 48 en 3,2 g de 3-metilpicolinato de metilo se disolvió en 150 ml de dimetoxietano. Bajo agitación de la solución bajo enfriamiento con hielo se añadieron 1,2 g de hidruro sódico y se agitó adicionalmente. La mezcla de reacción se calentó y se sometió a reflujo durante 4 horas. Tras completar la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico a la mezcla bajo agitación con enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó adicionalmente. Tras agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos, se añadió agua a la misma y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua dos veces y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=2:1), proporcionando de esta manera 5,5 g de sustancia aceitosa incolora, 2-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-(3-metilpiridín-2-il)-3-oxopropionato de metilo.

30

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,49 (1H, dd, J=4,8, 1,2 Hz), 7,59-7,28 (10H, m), 6,91 (1H, d, J=9,0 Hz), 5,23-5,16 (3H, m), 3,91 (3H, s), 3,65 (3H, s), 3,37-3,18 (2H,m,) 2,59 (3H, s).

### Ejemplo 136

35 Una cantidad de 5,5 g de 2-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-(3-metilpiridín-2-il)-3-oxopropionato de metilo obtenido en el Ejemplo 135 se disolvió en 20 ml de etanol y se añadieron 80 ml de ácido bromhídrico acuoso 5N y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 80°C durante 1,5 horas. Bajo agitación con enfriamiento con hielo, se neutralizó la reacción con una solución acuosa de hidróxido sódico 5 N y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua dos veces y se concentró bajo presión reducida y los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron con una mezcla de 20 ml de etanol y 40 ml de n-hexano, proporcionando de esta manera 1,92 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo amarillo pálido.

40

45 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,49 (1H, dd, J=4,5, 1,2 Hz), 7,60-7,51 (3H, m), 7,44 (1H, d, J=0,9 Hz), 7,41-7,29 (1H, m), 6,89 (1H, dd, J=7,8, 1,2 Hz), 5,68 (1H, s), 3,93 (3H, s), 3,58 (2H, t, J=7,5 Hz), Hz), 3,00 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,57 (3H, s).

### Ejemplo 137

50 Una cantidad de 0,3 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 136 y 0,4 ml de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno se disolvieron en 5 ml de etanol, se añadieron 0,24 g de (bromometil)ciclopropano, y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 4,5 horas. Tras dejar enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua dos veces y seguidamente la capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=2:1), proporcionando de esta manera 0,2 g de 3-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-3-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanco.

55

60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, dd, J=4,5, 1,2 Hz), 7,60-7,54 (2H, m), 7,49 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,45 (1H, s), 7,34-7,29 (1H, m), 6,91 (1H, d, J=8,7 Hz), 3,94-3,91 (5H, m), 3,60 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,57 (3H, s), 1,40-1,32 (1H, m), 0,69-0,62 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

### Ejemplo 138

65 Una cantidad de 0,23 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 136 y 0,3 ml de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno se disolvieron en 5 ml de etanol, se añadieron 0,21 g de

yoduro de etilo y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 4 horas. Tras dejar enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua dos veces y seguidamente la capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=2:1), proporcionando de esta manera 0,17 g de 3-[2-(3-etoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,24 (1H, d, J=4,2 Hz), 7,58-7,55 (2H, m), 7,51 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,45 (1H, s), 6,90 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,19 (2H, q, J=7,2 Hz) 3,91 (3H, s), 3,59 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,57 (3H, s), 1,49 (3H, t, J=7,2 Hz).

#### Ejemplo 139

Una cantidad de 0,3 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 136 y 0,4 ml de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno se disolvieron en 5 ml de etanol, se añadieron 0,23 g de 2-bromopropano y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 4,5 horas. Tras dejar enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua dos veces y seguidamente la capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=2:1), proporcionando de esta manera 0,16 g de 3-[2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, dd, J=4,5, 1,2 Hz), 7,59-7,53 (3H, m), 7,45 (1H, s), 7,34-7,31 (1H, m), 6,91 (1H, d, J=8,7 Hz), 4,65 (1H, sept., J=6,0 Hz), 3,89 (3H, s), 3,59 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,62 (3H, s), 1,39 (6H, d, J=6,0 Hz).

#### Ejemplo 140

Una cantidad de 0,3 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 136 y 0,3 ml de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno se disolvieron en 6 ml de etanol, se añadieron 0,22 g de bromuro de alilo y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 4 horas. Tras dejar enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua dos veces y seguidamente la capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=2:1), proporcionando de esta manera 0,18 g de 3-[2-(3-aliloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,51-8,48 (1H, m), 7,60-7,56 (2H, m), 7,52 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,45 (1H, s), 7,34-7,29 (1H, m), 6,92 (1H, d, J=8,7 Hz), 6,16-6,05 (1H, m), 5,48-5,28 (2H, m), 4,69-4,66 (2H, m), 3,92 (3H, s), 3,60 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,57 (3H, s).

#### Ejemplo 141

Una cantidad de 0,15 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 136 y 0,15 ml de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno se disolvieron en 5 ml de etanol, se añadieron 0,13 g de (bromometil)ciclobutano y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante la noche. Tras dejar enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua dos veces y seguidamente la capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=2:1), proporcionando de esta manera 90 mg de 3-[2-(3-ciclobutilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, dd, J=4,5, 1,2 Hz), 7,60-7,51 (3H, m), 7,45 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,34-7,29 (1H, m), 6,89 (1H, d, J=8,7 Hz), 4,07 (2H, d, J=6,9 Hz), 3,89 (3H, s), 3,60 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,89-2,83 (1H, m), 2,57 (3H, s), 2,22-2,13 (2H, m), 2,00-1,84 (4H, m).

Mediante la utilización de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 136, se obtuvieron compuestos de los Ejemplos 142 a 154 de la misma manera que en el Ejemplo 137.

#### Ejemplo 142

3-[2-(3-isobutoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, dd, J=4,5, 1,2 Hz), 7,60-7,53 (2H, m), 7,50 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,45 (1H, s), 7,34-7,28 (1H, m), 6,90 (1H, d, J=8,4 Hz), 3,90 (3H, s), 3,84 (2H, d, J=6,9 Hz), 3,60 (2H, t, J=7,8 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,8 Hz), 2,57 (3H, s), 2,20 (1H, qt, J=6,9 Hz), 1,05 (6H, d, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo 143

3-[2-(4-metoxi-3-propoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona



RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, dd, J=4,5, 1,2 Hz), 7,59-7,54 (2H, m), 7,51 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,50 (1H, s), 7,34-7,29 (1H, m), 6,90 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,05 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,91 (3H, s), 3,60 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,57 (3H, s), 1,90 (2H, qt, J=6,9 Hz), 1,24 (3H, t, J=6,9 Hz).

5

**Ejemplo 144**

3-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, dd, J=4,5, 1,2 Hz), 7,59-7,50 (3H, m), 7,44 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,34-7,31 (1H, m), 6,89 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,90-4,84 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,59 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,57 (3H, s), 2,03-1,80 (6H, m), 1,64-1,58 (2H, m).

**Ejemplo 145**

15

3-[2-(4-metoxi-3-(2-propeniloxi)fenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, d, J=4,5 Hz), 7,67-7,63 (2H, m), 7,58 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,46 (1H, s), 7,34-7,30 (1H, m), 6,93 (1H, dd, J=6,6, 2,4 Hz), 4,82 (2H, d, J=2,4 Hz), 3,92 (3H, s), 3,60 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,58 (3H, s), 2,53 (1H, t, J=2,4 Hz).

**Ejemplo 146**

25

3-[2-(3-(3-buteniloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il)-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, dd, J=4,2, 1,5 Hz), 7,59-7,55 (2H, m), 7,52 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,45 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,34-7,29 (1H, m), 5,97-5,85 (1H, m), 5,23-5,09 (2H, m), 4,14 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,91 (3H, s), 3,60 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,68-2,57 (5H, m).

**Ejemplo 147**

30

3-[2-(3-butoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona

35 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, d, J=4,8 Hz), 7,59-7,51 (3H, m), 7,45 (1H, s), 7,34-7,30 (1H, m), 6,90 (1H, d, J=8,7 Hz), 4,09 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,90 (3H, s), 3,60 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,57 (3H, s), 1,86 (2H, td, J=7,2, 6,6 Hz), 1,56-1,45 (2H, m), 0,99 (3H, t, J=7,2 Hz).

**Ejemplo 148**

40

3-[2-(3-ciclohexilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, d, J=4,5 Hz), 7,61-7,53 (2H, m), 7,49 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,45 (1H, s), 7,34-7,28 (1H, m), 6,89 (1H, d, J=8,7 Hz), 3,90-3,86 (5H, m), 3,60 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,57 (3H, s), 1,94-1,85 (3H, m), 1,79-1,57 (3H, m), 1,38-0,88 (5H, m).

45

**Ejemplo 149**

3-[2-(4-metoxi-3-(4-penteniloxi)fenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona

50 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, dd, J=4,5, 1,2 Hz), 7,59-7,54 (2H, m), 7,51 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,45 (1H, s), 7,34-7,29 (1H, m), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 5,91-5,80 (1H, m), 5,11-4,97 (2H, m), 4,10 (2H, d, J=6,6 Hz), 3,91 (3H, s), 3,60 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,57 (3H, s), 2,30-2,22 (2H, m), 2,05-1,92 (2H, m).

**Ejemplo 150**

55

3-[2-(4-metoxi-3-fenetiloxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona

60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,48 (1H, dd, J=4,5, 0,9 Hz), 7,60-7,49 (3H, m), 7,43 (1H, s), 7,35-7,20 (6H, m), 6,91 (1H, d, J=8,7 Hz), 4,27 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,91 (3H, s), 3,58 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,19 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,55 (3H, s).

**Ejemplo 151**

65

3-[2-(4-metoxi-3-(3-fenilpropoxi)fenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, dd, J=4,5, 1,2 Hz), 7,58 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,55 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,49 (1H, d, J=2,1

Hz), 7,44 (1H, s), 7,34-7,15 (6H, m), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,11 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,92 (3H, s), 3,60 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,84 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,57 (3H, s), 2,20 (2H, tt, J=7,5, 6,6 Hz).

#### Ejemplo 152

Mediante la utilización de 0,5 g de metanosulfonato de ciclopentilmetilo en el Ejemplo de referencia 52 y 0,2 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 136, 90 mg de 3-[2-(3-ciclopentilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 137.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,49 (1H, d, J=3,9 Hz), 7,59-7,50 (3H, m), 7,45 (1H, s), 7,34-7,29 (1H, m), 6,90 (1H, d, J=8,4 Hz), 3,95 (2H, d, J=7,2 Hz), 3,90 (3H, s), 3,60 (2H, t, J=7,4 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,57 (3H, s), 2,54-2,41 (1H, m), 1,91-1,82 (2H, m), 1,68-1,56 (4H, m), 1,42-1,24 (2H, m).

#### Ejemplo 153

Mediante la utilización de 0,16 g de metanosulfonato de 2-ciclopropiletilo en el Ejemplo de referencia 50 y 0,15 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 136, 0,1 g de 3-[2-(3-ciclopropiletoxi)-4-metoxifenil]oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 137.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, dd, J=4,5, 1,5 Hz), 7,60-7,54 (3H, m), 7,46 (1H, s), 7,35-7,27 (1H, m), 6,91 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,18 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,91 (3H, s), 3,61 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,58 (3H, s), 1,78 (2H, q, J=6,9 Hz), 0,91-0,80 (1H, m), 0,53-0,46 (2H, m), 0,16-0,11 (2H, m).

#### Ejemplo 154

Mediante la utilización de 0,19 g de metanosulfonato de 2-ciclopentiletilo en el Ejemplo de referencia 51 y 0,15 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 136, se obtuvieron 0,13 g de 3-[2-[3-(2-ciclopentiletoxi)-4-metoxifenil]oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 137.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, dd, J= 4,5, 1,2 Hz), 7,60-7,50 (3H, m), 7,45 (1H, s), 7,34-7,30 (1H, m), 6,90 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,10 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,92 (3H, s), 3,60 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,57 (3H, s), 2,01-1,79 (5H, m), 1,67- 1,50 (5H, m), 1,24-1,12 (2H, m).

#### Ejemplo 155

Una cantidad de 0,23 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 136 y 0,28 g de carbonato potásico se disolvieron en 5 ml de dimetilformamida. Se añadieron a lo anterior una cantidad de 0,29 g de 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 80°C durante la noche. Tras dejar enfriarse la mezcla de reacción, se añadió agua y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. Tras lavar con agua dos veces, se concentró la capa orgánica bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano: acetato de etilo=1:1), proporcionando 0,14 g de 3-[2-(4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, dd, J=4,5, 0,9 Hz), 7,70 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,60-7,56 (2H, m), 7,46 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,35-7,30 (1H, m), 6,96 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,45 (2H, q, J=8,4 Hz), 3,92 (3H, s), 3,60 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,57 (3H, s).

#### Ejemplo 156

Mediante la utilización de 0,1 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 136, se obtuvieron 45 mg de 3-[2-[4-metoxi-3-(3-metil-2-buteniloxi)fenil]oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 155.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, dd, J=4,5, 1,2 Hz), 7,59-7,52 (3H, m), 7,45 (1H, s), 7,34-7,29 (1H, m), 6,90 (1H, d, J=8,4 Hz), 5,58-5,52 (1H, m), 4,64 (2H, d, J=6,9 Hz), 3,91 (3H, s), 3,60 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,57 (3H, s), 1,78 (3H, d, J= 0,9 Hz), 1,77 (3H, s).

#### Ejemplo 157

Mediante la utilización de 0,6 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 136, se obtuvieron 0,31 mg de 3-[2-[3-(2-ciclohexeniloxi)-4-metoxifenil]oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 155.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, dd, J=4,5, 1,2 Hz), 7,60-7,56 (3H, m), 7,45 (1H, s), 7,34-7,29 (1H, m), 6,91 (1H, d,

J=9,0 Hz), 5,99-5,88 (2H, m), 4,88 (1H, br s), 3,89 (3H, s), 3,60 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,57 (3H, s), 2,17-1,84 (5H, m), 1,71-1,61 (1H, m).

#### Ejemplo 158

Una cantidad de 0,3 g de 3-{2-[3-(2-ciclohexeniloxy-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 157 se disolvió en 20 ml de etanol. Se añadió a lo anterior una cantidad de 50 mg de paladio sobre carbono al 10% en polvo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separó el catalizador mediante filtración y seguidamente se concentró el filtrado. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo=3:1), proporcionando 0,2 g de 3-[2-(3-ciclohexiloxy-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona aceitosa amarillo pálido.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, d, J=4,5 Hz), 7,59-7,54 (3H, m), 7,45 (1H, s), 7,34-7,30 (1H, m), 6,91 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,35-4,25 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,60 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,57 (3H, s), 2,07-2,02 (2H, m), 1,84-1,80 (2H, m), 1,60-1,51 (4H, m), 1,43-1,23 (2H, m).

#### Ejemplo 159

Una cantidad de 0,26 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 136 se disolvió en 10 ml de tetrahidrofurano. A la solución obtenida se añadieron 0,2 g de 2-hidroxi-indano, 0,75 ml de azodicarboxilato de diisopropilo (solución de tolueno al 40%) y 0,31 g de tri(n-butil)fosfina y la mezcla se agitó a 50°C. Tras 3 horas, se añadieron adicionalmente a lo anterior 0,2 g de 2-hidroxi-indano, 0,75 ml de azodicarboxilato de diisopropilo (solución de tolueno al 40%) y 0,31 g de tri(n-butil)fosfina, y la mezcla se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. The residue was purified by silica gel column chromatography (n-hexane:ethyl acetate:dichloromethane=1:1:1), and recrystallized from acetone/diisopropyl ether to give 0.13 g of colorless powdery 3-(2-[3-(indan-2-yloxy)-4-methoxyphenyl]oxazol-4-yl)-1-(3-methylpyridin-2-yl)propan-1-one.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,51 (1H, br d, J=4,8 Hz), 7,62-7,16 (9H, m), 6,91 (1H, d, J=8,7 Hz), 5,29 (1H, tt, J=6,6, 3,9 Hz), 3,85 (3H, s), 3,63 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,45 (2H, dd, J=16,8, 6,6 Hz), 3,26 (2H, dd, J=16,8, 3,9 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,58 (3H, s).

#### Ejemplo 160

Una cantidad de 2 g de 3-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propionato de metilo obtenido en el Ejemplo de referencia 48 en 1,5 g de 3-metilpicolinato de metilo se disolvió en 40 ml de dimetoxietano. Se añadió una cantidad de 0,33 g de hidruro sódico a lo anterior bajo enfriamiento con hielo y agitación, y se continuó adicionalmente la agitación. La mezcla de reacción se calentó y se sometió a reflujo durante 2 horas. Tras la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico bajo enfriamiento con hielo y agitación y se agitó la mezcla. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos, se añadió agua y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua dos veces y se concentró mediante eliminación del solvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1), proporcionando 2 g de 2-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-oxo-3-piridín-2-ilpropionato de metilo aceitoso incoloro.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,67 (1H, dd, J=4,2, 0,9 Hz), 8,07 (1H, dd, J=7,8, 2,1 Hz), 7,83 (1H, td, J=7,8, 1,8 Hz), 7,55-7,30 (9H, m), 6,90 (1H, d, J=9,0 Hz), 5,29 (1H, t, J=7,8 Hz), 5,16 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,66 (3H, s), 3,36-3,28 (2H, m).

#### Ejemplo 161

Mediante la utilización de 2 g de 2-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-oxo-3-(piridín-2-il)propionato de metilo obtenido en el Ejemplo 160, se obtuvieron 0,48 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(piridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 136.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,67 (1H, dd, J=4,2, 0,9 Hz), 8,05 (1H, dd, J=7,8, 2,1 Hz), 7,83 (1H, td, J=7,8, 1,8 Hz), 7,55-7,43 (4H, m), 6,88 (1H, dd, J=7,8, 2,1 Hz), 5,72 (1H, s), 3,93 (3H, s), 3,64 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J=7,5 Hz)

#### Ejemplo 162

Una cantidad de 0,15 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(piridín-2-il)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 161 y 0,2 ml de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno se disolvieron en 5 ml de etanol. Se añadió a lo anterior una cantidad de 0,14 g de (bromometil)ciclobutano y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante la noche. Tras dejar enfriarse la mezcla de reacción, se añadió agua y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. Tras lavar con agua dos veces, se concentró la capa orgánica bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano: acetato de etilo=5: 1), proporcionando 50 mg de 3-[2-(3-ciclobutilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(piridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,68 (1H, d, J=4,5 Hz), 8,05 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,83 (1H, td, J=7,8, 1,8 Hz), 7,58-7,44 (4H, m), 6,90 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,07 (2H, d, J=6,9 Hz), 3,89 (3H, s), 3,65 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,05 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,94-2,81 (1H, m), 2,24-2,04 (2H, m), 2,00-1,81 (4H, m).

#### 5 Ejemplo 163

Mediante la utilización de 0,3 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(piridín-2-il)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 161, se obtuvieron 0,28 mg de 3-[2-(4-metoxi-3-(4-penteniloxi)fenil)oxazol-4-il]-1-(piridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 102.

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,69 (1H, dd, J=4,2, 1,5 Hz), 8,05 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,85 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,60-7,46 (4H, m), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 5,92-5,83 (1H, m), 5,11-4,99 (2H, m), 4,11 (2H, d, J=6,9 Hz), 3,91 (3H, s), 3,65 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,05 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,28-2,23 (2H, m), 1,98 (2H, t, J=7,5 Hz).

#### 15 Ejemplo 164

Una cantidad de 10 g de 2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)-4-clorometil-oxazol obtenida en el Ejemplo de referencia 5 y 10,7 g de 1-(2-aliloxifenil)etanona obtenida en el Ejemplo de referencia 53 se disolvieron en 200 ml de tetrahidrofurano. Se añadió una cantidad de 1,82 g de hidruro sódico a lo anterior bajo enfriamiento con hielo y agitación, y se continuó adicionalmente la agitación. La mezcla de reacción se calentó y se sometió a reflujo durante 4 horas. Tras la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico bajo enfriamiento con hielo y agitación y se agitó la mezcla. Tras agitar durante 30 minutos, se añadió agua y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua dos veces y se concentró mediante eliminación del solvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1), proporcionando 1,4 g de 1-(2-aliloxifenil)-3-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona en polvo blanca.

25 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,62-7,58 (2H, m), 7,49-7,30 (7H, m), 7,02-6,91 (3H, m), 6,12-6,02 (1H, m), 5,42 (1H, dd, J=17,4, 1,5 Hz), 5,30 (1H, dd, J=10,5, 1,5 Hz), 5,19 (2H, s), 4,65-4,62 (2H, m), 3,92 (3H, s), 3,42 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz).

#### 30 Ejemplo 165

Mediante la utilización de 1,4 g de 1-(2-aliloxifenil)-3-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 164, se obtuvieron 0,55 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-hidroxifenil)propán-1-ona aceitosa amarilla pálido de la misma manera que en el Ejemplo 101.

35 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 12,5 (1H, s), 7,81 (1H, dd, J=7,8, 1,5 Hz), 7,57-7,30 (4H, m), 6,98 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,92-6,86 (2H, m), 5,73 (1H, br s), 3,94 (3H, s), 3,44 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J=7,5 Hz).

#### 40 Ejemplo 166

Mediante la utilización de 0,5 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-hidroxifenil)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 165, se obtuvieron 0,61 mg de 3-[2-(3-aliloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-aliloxifenil)propán-1-ona en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 111.

45 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,5, 2,1 Hz), 7,58 (1H, dd, J=8,1, 2,1 Hz), 7,52 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,45-7,40 (2H, m), 7,02-6,90 (3H, m), 6,16-6,03 (2H, m), 5,47-5,27 (4H, m), 4,68- 4,62 (4H, m), 3,92 (3H, s), 3,42 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,99 (2H, t, J=6,9 Hz).

#### 50 Ejemplo 167

Mediante la utilización de 1,1 g de 3-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propionato de metilo obtenido en el Ejemplo de referencia 48, se obtuvo 1 g de 2-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-(2-metoxifenil)-3-oxopropionato de metilo aceitosa amarilla tal como en el Ejemplo 100.

55 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,57-7,53 (3H, m), 7,48-7,30 (6H, m), 6,97 (1H, t, J= 7,2 Hz), 6,91 (2H, d, J=7,8 Hz), 5,17 (2H, s), 4,99 (1H, t, J=6,9 Hz), 3,92 (3H, s), 3,90 (3H, s), 3,69 (3H, s), 3,27-3,19 (2H, m).

#### 60 Ejemplo 168

Mediante la utilización de 1 g de 2-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-(2-metoxifenil)-3-oxopropionato de metilo obtenido en el Ejemplo 167, se obtuvieron 0,63 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-metoxifenil)propán-1-ona en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 101.

65 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,56-7,52 (2H, m), 7,44-7,41 (2H, m), 6,99-6,87 (3H, m), 3,95 (3H,

s), 3,89 (3H, s), 3,38 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,98 (2H, t, J=7,2 Hz).

#### Ejemplo 169

5 Mediante la utilización de 0,22 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-metoxifenil)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 168, se obtuvieron 90 mg de 3-[2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-metoxifenil)propán-1-ona aceitoso incoloro de la misma manera que en el Ejemplo 102.

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,57 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,54 (1H, s), 7,47-7,40 (2H, m), 7,01-6,89 (3H, m), 4,67-4,62 (1H, m), 3,91 (6H, s), 3,38 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,39 (6H, d, J=6,3 Hz).

Mediante la utilización de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-metoxifenil)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 168, se obtuvieron compuestos de los Ejemplos 170 a 173 de la misma manera que en el Ejemplo 102.

#### 15 Ejemplo 170

3-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-metoxifenil)propán-1-ona

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,69-7,40 (4H, m), 6,99-6,89 (4H, m), 3,94-3,89 (8H, m), 3,37 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,40-1,35 (1H, m), 0,67-0,65 (2H, m), 0,38-0,36 (2H, m).

#### Ejemplo 171

3-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-metoxifenil)propán-1-ona

25 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,56 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,51 (1H, s), 7,43 (1H, td, J=8,4, 1,8 Hz), 6,99-6,88 (3H, m), 4,48 (1H, br s), 3,89 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,38 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,98 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,04-1,85 (4H, m), 1,63-1,55 (4H, m).

#### 30 Ejemplo 172

3-[2-(3-etoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-metoxifenil)propán-1-ona

35 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,57 (1H, dd, J=8,1, 2,1 Hz), 7,51 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,47-7,41 (2H, m), 7,01-6,89 (3H, m), 4,18 (2H, q, J=7,8 Hz), 3,94 (3H, s), 3,90 (3H, s), 3,38 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,99 (2H, t, J=6,6 Hz), 1,49 (3H, t, J=7,8 Hz).

#### Ejemplo 173

40 3-[2-(3-isobutoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-metoxifenil)propán-1-ona

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,58-7,36 (4H, m), 7,01-6,89 (3H, m), 3,90 (6H, s), 3,84 (2H, d, J=6,6 Hz), 3,38 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,99 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,22-2,10 (1H, m), 1,05 (6H, d, J=6,6 Hz).

45 Mediante la utilización de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-metoxifenil)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 168, se obtuvieron compuestos de los Ejemplos 174 a 175 de la misma manera que en el Ejemplo 111.

#### Ejemplo 174

50 3-[2-(3-aliloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-metoxifenil)propán-1-ona

55 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,59 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,52 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,48-7,41 (2H, m), 7,02-6,90 (3H, m), 6,12-6,07 (1H, m), 5,43 (1H, dd, J=17, 1,5 Hz), 5,31 (1H, d, J=10 Hz), 4,68 (2H, d, J=5,4 Hz), 3,92 (3H, s), 3,90 (3H, s), 3,38 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz).

#### Ejemplo 175

1-(2-metoxifenil)-3-[2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-il]propán-1-ona

60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,69 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,60 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,48-7,42 (2H, m), 7,02-6,95 (3H, m), 4,43 (2H, q, J=8,1 Hz), 3,92 (3H, s), 3,90 (3H, s), 3,38 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,99 (2H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo 176

65 Una cantidad de 0,4 g de hidruro sódico se suspendió en 20 ml de tetrahidrofurano y se añadieron sucesivamente 1,13 g de 1-(2-benciloxi)etanona y 1,46 g de 4-clorometil-2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol obtenido en el

Ejemplo de referencia 11, bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante 4 horas bajo calentamiento y reflujo. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico a la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo. Tras agitar durante 15 minutos, se añadió agua y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. Se llevó a cabo el secado con sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el solvente. Se llevó a cabo la purificación utilizando una columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=4:1) y el compuesto obtenido se disolvió en 12 ml de etanol. Se añadió a lo anterior una cantidad de 35 mg de paladio sobre carbono al 10% en polvo y se llevó a cabo la agitación bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. Se eliminó el catalizador mediante filtración y seguidamente se concentró el filtrado obtenido. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=4:1), proporcionando 0,43 g de 3-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-hidroxifenil)propán-1-ona en polvo blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 12,2 (1H, s), 7,83 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,80-7,44 (4H, m), 7,00-6,87 (3H, m), 3,94-3,92 (5H, m), 3,44 (2H, J=7,2 Hz), 3,03 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,37-1,26 (1H, m), 0,70-0,65 (2H, m), 0,41-0,37 (2H, m).

### 15 Ejemplo 177

Una cantidad de 2 g de 4-clorometil-2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol obtenido en el Ejemplo de referencia 11 y 3,6 g de 1-(2-aliloxifenil)etanona obtenida en el Ejemplo de referencia 53 se disolvieron en 40 ml de tetrahidrofurano. Se añadió una cantidad de 0,55 g de hidruro sódico a lo anterior bajo enfriamiento con hielo y agitación, y se agitó la mezcla. La mezcla de reacción se calentó y se sometió a reflujo durante 6 horas. Tras completarse la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico bajo enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos, se añadió agua y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua dos veces y se concentró mediante eliminación del solvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1), proporcionando 0,5 g de 1-(2-aliloxifenil)-3-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona en polvo blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,57 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,49 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,45-7,39 (2H, m), 7,02-6,89 (3H, m), 6,09-6,02 (1H, m), 5,45-5,26 (2H, m), 4,65-4,62 (2H, m), 3,94-3,91 (5H, m), 3,42 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,45-1,35 (1H, m), 0,68-0,62 (2H, m), 0,40-0,36 (2H, m).

### Ejemplo 178

Mediante la utilización de 1,4 g de 4-clorometil-2-(3,4-dietoxifenil)oxazol obtenido en el Ejemplo de referencia 35 y 0,88 g de 1-(2-aliloxifenil)etanona obtenida en el Ejemplo de referencia 53, se obtuvieron 0,42 g de 1-(2-aliloxifenil)-3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona en polvo blanca de la misma manera que en el ejemplo 177.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,69 (1H, dd, J=7,5, 2,1 Hz), 7,56-7,51 (2H, m), 7,45-7,39 (2H, m), 7,02-6,89 (3H, m), 6,14-6,01 (1H, m), 5,42 (1H, dd, J=17, 1,5 Hz), 5,29 (1H, dd, J=10,5, 1,5 Hz), 4,65-4,62 (2H, m), 4,20-4,10 (4H, m), 3,42 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,50 (6H, t, J=7,2 Hz).

### Ejemplo 179

Mediante la utilización de 0,31 g de 1-(2-clorofenil)etanona y 0,59 g de 4-clorometil-2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol obtenido en el Ejemplo de referencia 11 se obtuvieron 0,11 g de 1-(2-clorofenil)-3-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona aceitosa incolora de la misma manera que en el Ejemplo 177.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,60-7,55 (2H, m), 7,49-7,43 (2H, m), 7,40 (1H, s), 7,39-7,30 (2H, m), 6,91 (1H, d, J=8,7 Hz), 3,94-3,91 (5H, m), 3,36 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,01 (2H, t, J=6,9 Hz), 1,37-1,29 (1H, m), 0,69-0,63 (2H, m), 0,40-0,37 (2H, m).

### Ejemplo 180

Mediante la utilización de 2 g de 3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]propionato de metilo obtenido en el Ejemplo de referencia 54 y 1,3 g de 3-metilpicolinato de etilo se obtuvieron 0,8 g de 2-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-(3-metilpiridín-2-il)-3-oxopropionato de metilo aceitoso amarillo tal como en el Ejemplo 124.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, m), 7,60-7,40 (4H, m), 7,30 (1H, m), 6,88 (1H, d, J=8,4 Hz), 5,20 (1H, t, J=7,2 Hz), 4,20-4,05 (4H, m), 2,99 (3H, s), 3,35-3,20 (2H, m), 2,59 (3H, s), 1,47 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,47 (3H, t, J=6,9 Hz).

### Ejemplo 181

Una cantidad de 0,8 g de 2-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-(3-metilpiridín-2-il)-3-oxopropionato de metilo obtenido en el Ejemplo 180 se añadió a una mezcla de 5 ml de ácido acético y 1,5 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla resultante se agitó a 110°C durante 4 horas. Tras enfriar la solución obtenida hasta la temperatura ambiente, se añadieron gradualmente 30 ml de acetato de etilo y 30 ml de solución saturada de

hidrogenocarbonato sódico, bajo agitación, y se continuó adicionalmente la agitación. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano=3:1) y se recristalizó adicionalmente a partir de acetato de etilo/n-hexano, proporcionando 0,28 g de 3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,49 (1H, m), 7,60-7,50 (3H, m), 7,44 (1H, s), 7,32 (1H, m), 6,90 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,17 (2H, q, J= 6,9 Hz), 4,13 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,51 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,57 (3H, s), 1,48 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,47 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### 10 Ejemplo 182

Una cantidad de 2 g de 3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]propionato de metilo obtenido en el Ejemplo de referencia 54 y 1,5 g de 2-etoxibenzoato de etilo se disolvió en 10 ml de dimetilformamida. Se añadió una cantidad de 1,81 g de t-pentóxido sódico bajo enfriamiento con hielo y agitación y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agitó adicionalmente la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas y se añadió hielo a la misma. Se añadió a lo anterior una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se agitó la mezcla. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos, se añadió agua y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua dos veces y se concentró mediante eliminación del solvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=1:1). La sustancia aceitosa amarilla obtenida se añadió a una mezcla de 5 ml de ácido acético y 1,5 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla resultante se agitó a 110°C durante 4 horas. Tras enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente, se añadieron gradualmente 30 ml de acetato de etilo y 30 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, bajo agitación, y se continuó adicionalmente la agitación. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano=3:1) y los cristales de bruto obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo/n-hexano, proporcionando 0,46 g de 3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona en polvo blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,5, 2,1 Hz), 7,60-7,50 (2H, m), 7,45-7,35 (2H, m), 7,00-6,80 (2H, m), 4,17 (2H, q, J=7,2 Hz), 4,13 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,42 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,48 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,48 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,48 (3H, t, J=7,2 Hz).

Mediante la utilización del 3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]propionato de metilo obtenido en el Ejemplo de referencia 54, se obtuvieron compuestos de los Ejemplos 183 a 185 de la misma manera que en el Ejemplo 182.

#### 35 Ejemplo 183

3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-etoxipiridín-2-il)propán-1-ona

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,23 (1H, dd, J=4,5, 1,2 Hz), 7,55-7,50 (2H, m), 7,40-7,25 (2H, m), 7,45 (1H, s), 6,90 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,20-4,05 (6H, m), 3,49 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,02 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,47 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,47 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,46 (3H, t, J=7,2 Hz).

#### 45 Ejemplo 184

3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-etoxipiridín-2-il)propán-1-ona

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,00-7,95 (2H, m), 7,60-7,50 (2H, m), 7,43 (1H, s), 6,95-6,85 (3H, m), 4,17 (2H, q, J=7,2 Hz), 4,17 (2H, q, J=7,2 Hz), 4,09 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,34 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,01 (2H, t, J= 7,2 Hz), 1,48 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,48 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,44 (3H, t, J=7,2 Hz).

#### Ejemplo 185

3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-(4-etoxipiridín-2-il)propán-1-ona

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,60-7,50 (4H, m), 7,44 (1H, s), 7,35 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,09 (1H, dd, J=9,0, 2,4 Hz), 6,10 (1H, d, J=5,4 Hz), 4,16 (2H, q, J=7,2 Hz), 4,15 (2H, q, J=7,2 Hz), 4,08 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,38 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,02 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,48 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,48 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,40 (3H, t, J=7,2 Hz).

#### 60 Ejemplo 186

Mediante la utilización de 2 g de 2-[2-(3,4-bis(benciloxi)fenil)oxazol-4-ilmetil]malonato de dimetilo obtenido en el Ejemplo de referencia 56, se obtuvieron 2,2 g de 2-[2-(3,4-bis-benciloxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-(3-metilpiridín-2-il)-3-oxopropionato de metilo de la misma manera que en el Ejemplo 100.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,49 (1H, dd, J=4,5, 1,2 Hz), 7,59-7,28 (15H, m), 6,94 (1H, d, J=8,4 Hz), 5,23-5,17 (5H, m), 3,69 (3H, s), 3,32-3,23 (2H, m), 2,59 (3H, s).

**Ejemplo 187**

5 Mediante la utilización de 2,2 g de 2-[2-(3,4-bisbenciloxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-(3-metilpiridín-2-il)-3-oxopropionato de metilo obtenido en el Ejemplo 186, se obtuvieron 0,24 g de 3-[2-(3,4-dihidroxifenil)oxazol-4-ilmetil]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 136.

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,46 (1H, br s), 9,32 (1H, br s), 8,54 (1H, d, J=3,0 Hz), 7,80-7,76 (2H, m), 7,54-7,49 (1H, m), 7,32 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,23 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 6,82 (1H, d, J=8,4 Hz), 3,47 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,83 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,51 (3H, s).

**Ejemplo 188**

15 Mediante la utilización de 0,12 g de 3-[2-(3,4-dihidroxifenil)oxazol-4-ilmetil]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 187, se obtuvieron 35 mg de 3-[2-[3,4-bis-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 111.

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, d, J=4,5 Hz), 7,68 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,63 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,58 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,49 (1H, s), 7,35-7,28 (1H, m), 7,04 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,50-4,39 (4H, m), 3,60 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,59 (3H, s).

**Ejemplo 189**

25 Mediante la utilización de 0,76 g de 4-clorometil-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)oxazol obtenido en el Ejemplo de referencia 58 y 0,5 g de 1-(2-aliloxifenil)etanona obtenida en el Ejemplo de referencia 53, se obtuvieron 0,13 g de 1-(2-aliloxifenil)-3-[2-(3-etoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 177.

30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,5, 2,1 Hz), 7,56 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,51 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,45-7,40 (2H, m), 7,02-6,89 (3H, m), 6,12-6,01 (1H, m), 5,42 (1H, dd, J=17, 1,5 Hz), 5,28 (1H, dd, J=17, 1,5 Hz), 4,65-4,62 (2H, m), 4,18 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,92 (3H, s), 3,42 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,49 (3H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo 190**

35 Una cantidad de 2 g de 4-clorometil-2-(4-benciloxi-3-etoxifenil)oxazol obtenido en el Ejemplo de referencia 63 y 0,96 g de 1-(2-etoxifenil)etanona se disolvió en 20 ml de tetrahidrofurano y se añadieron 0,47 g de hidruro sódico. Tras producir espuma, se calentó la mezcla de reacción y se sometió a reflujo durante 3 horas. Tras enfriar, se añadió la mezcla de reacción a hielo-agua y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1), proporcionando 0,4 g de 3-[2-(4-benciloxi-3-etoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona en polvo incolora.

40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,55-7,30 (8H, m), 6,97 (2H, t, J=7,5 Hz), 6,93 (1H, d, J=7,5 Hz), 5,19 (2H, s), 4,18 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,13 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,41 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,99 (2H, t, J=6,9 Hz), 1,48 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,47 (3H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo 191**

50 Mediante la utilización del 3-[2-(4-benciloxi-3-etoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 190, se obtuvo 90 mg de 3-[2-(3-etoxi-4-hidroxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona aceitoso incoloro de la misma manera que en el Ejemplo 2.

55 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,52 (1H, dd, = 8,1, 2,1 Hz), 7,49 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,45-7,38 (2H, m), 6,97 (1H, t, J=7,5 Hz), 6,95 (1H, d, J=7,5 Hz), 6,93 (1H, d, J=8,1 Hz), 5,89 (1H, s), 4,20 (2H, q, J=7,2 Hz), 4,13 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,41 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,98 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,47 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,47 (3H, t, J=7,2 Hz).

**Ejemplo 192**

60 Mediante la utilización de 3-[2-(3-etoxi-4-hidroxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 191, se obtuvo 3-[2-(3-etoxi-4-isopropoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona cristalino en forma de agujas incoloras de la misma manera que en el Ejemplo 111.

65 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,54-7,51 (2H, m), 7,45-7,39 (2H, m), 6,97 (2H, br t, J=7,5 Hz), 6,93 (1H, d, J=7,5 Hz), 4,55 (1H, sept, J=6,0 Hz), 4,14 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,13 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,42 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,5 Hz), 1,47 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,45 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,37 (6H, d, J=6,0 Hz).



**Ejemplo 193**

Una cantidad de 2,98 g de 2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)-oxazol-4-carbaldehído obtenido en el Ejemplo de referencia 64 y 1,72 g de 1-(2-propoxifenil)etanona se disolvieron en 50 ml de piridina. Se añadió a lo anterior una cantidad de 2,66 g de carbonato potásico y la mezcla se calentó y se agitó a 120°C durante 22 horas. Tras enfriar, se añadió la mezcla de reacción a solución hipersalina y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el solvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1), proporcionando 1,82 g de (E)-3-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-propoxifenil)-2-propén-1-ona aceitosa incolora.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,80 (1H, s), 7,79 (1H, d, J=15,3 Hz), 7,69- 7,66 (3H, m), 7,51-7,32 (7H, m), 7,04-6,95 (3H, m), 5,21 (2H, s), 4,05 (2H, t, J=6,3 Hz), 3,94 (3H, s), 1,88 (2H, sext., J=6,3 Hz), 1,08 (3H, t, J=6,3 Hz).

**Ejemplo 194**

Una cantidad de 1,82 g de (E)-3-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-propoxifenil)-2-propén-1-ona obtenida en el Ejemplo 193 se disolvió en 50 ml de metanol. Se añadió a lo anterior una cantidad de 200 mg de paladio sobre carbono al 5% en polvo y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación se separó el catalizador mediante filtración. Se diluyó el filtrado con 100 ml de metanol y se añadieron 500 mg de paladio sobre carbono al 10% en polvo. La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. Se separó el catalizador mediante filtración y se eliminó el solvente bajo presión reducida. Se añadió éter diisopropílico al residuo para la cristalización, proporcionando 0,78 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-propoxifenil)propán-1-ona en polvo incolora.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,55 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,53 (1H, dd, J=8,1, 2,1 Hz), 7,42 (1H, ddd, J=8,1, 7,5, 1,8 Hz), 7,40 (1H, s), 6,97 (1H, td, J=7,5, 0,9 Hz), 6,93 (1H, br d, J=8,1 Hz), 6,89 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,02 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,94 (3H, s), 3,43 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,88 (2H, sext., J=6,6 Hz), 1,06 (3H, t, J=6,6 Hz).

**Ejemplo 195**

Mediante la utilización de 0,15 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-propoxifenil)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 194, se obtuvieron 67 mg de 3-[2-(3-etoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-propoxifenil)propán-1-ona en polvo incolora de la misma manera que en el Ejemplo 102.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,59-7,40 (4H, m), 6,97 (1H, t, J=7,8 Hz), 6,94 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,91 (1H, d, J=7,8 Hz), 4,18 (2H, q, J=6,6 Hz), 4,02 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,92 (3H, s), 3,43 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,87 (2H, sext., J=6,6 Hz), 1,49 (3H, t, J=6,6 Hz), 1,06 (3H, t, J=6,6 Hz).

**Ejemplo 196**

Mediante la utilización de 0,15 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-propoxifenil)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 194, se obtuvieron 67 mg de 3-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-propoxifenil)propán-1-ona aceitosa incolora de la misma manera que en el Ejemplo 102.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,55 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,51 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,42 (1H, br t, J=7,5 Hz), 7,39 (1H, s), 6,97 (1H, t, J=7,5 Hz), 6,93 (1H, d, J=7,5 Hz), 6,89 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,90-4,84 (1H, m), 4,02 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,88 (3H, s), 3,43 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,03-1,60 (10H, m), 1,05 (3H, t, J=7,2 Hz).

**Ejemplo 197**

Mediante la utilización de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-propoxifenil)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 194, se obtuvo 3-[2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-propoxifenil)propán-1-ona aceitosa incolora de la misma manera que en el Ejemplo 102.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,57 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,54 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,42 (1H, ddd, J=8,4, 7,2, 1,8 Hz), 7,39 (1H, s), 6,97 (1H, br t, J=7,2 Hz), 6,96 (1H, br d, J=8,4 Hz), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,65 (1H, sept., J=6,0 Hz), 4,02 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,90 (3H, s), 3,43 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,87 (2H, sext., J=7,2 Hz), 1,40 (6H, d, J=6,0 Hz), 1,06 (3H, t, J=7,2 Hz).

**Ejemplo 198**

Mediante la utilización de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-propoxifenil)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 194, se obtuvo 3-[2-(3-ciclopropoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-propoxifenil)propán-1-ona en polvo

incoloro de la misma manera que en el Ejemplo 102.

5 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,57 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,50 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,45-7,39 (2H, m), 6,97 (1H, br t, J=7,5 Hz), 6,93 (1H, br d, J=7,5 Hz), 6,91 (1H, br d, J=8,4 Hz), 4,02 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,92 (2H, d, J=7,2 Hz), 3,92 (3H, s), 3,43 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,87 (2H, sext., J=6,6 Hz), 1,41-1,32 (1H, m), 1,06 (3H, t, J=6,6 Hz), 0,69-0,63 (2H, m), 0,40-0,35 (2H, m).

#### Ejemplo 199

10 Mediante la utilización de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-propoxifenil)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 194, se obtuvo 3-[2-(3-buteniloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-propoxifenil)propán-1-ona cristalina en forma de agujas incoloras de la misma manera que en el Ejemplo 102.

15 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71 (1H, dd, J=7,7, 1,5 Hz), 7,58 (1H, dd, J=8,5, 2,0 Hz), 7,52 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,42 (1H, ddd, J=7,7, 7,5, 1,8 Hz), 7,40 (1H, s), 6,97 (1H, ddd, J=7,7, 7,5, 0,9 Hz), 6,93 (1H, br d, J=7,7 Hz), 6,91 (1H, d, J=8,5 Hz), 5,92 (1H, ddt, J=17,3, 10,3, 6,8 Hz), 5,19 (1H, ddd, J=17,3, 3,3, 1,5 Hz), 5,11 (1H, ddd, J=10,33, 0,6 Hz), 4,14 (2H, t, J=7,2 Hz), 4,02 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,91 (3H, s), 3,43 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,63 (2H, br q, J=6,9 Hz), 1,87 (2H, sext., J=7,2 Hz), 1,06 (3H, t, J=7,2 Hz).

#### 20 Ejemplo 200

Mediante la utilización de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-propoxifenil)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 194, se obtuvo 3-[2-(3-aliloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-propoxifenil)propán-1-ona cristalino en forma de agujas incoloras de la misma manera que en el Ejemplo 102.

25 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71 (1H, dd, J=7,7, 1,8 Hz), 7,59 (1H, dd, = 8,5, 1,8 Hz), 7,52 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,42 (1H, ddd, J=8,3, 7,7, 1,8 Hz), 7,40 (1H, s), 6,97 (1H, td, J=7,7, 1,1 Hz), 6,93 (1H, br d, J=8,3 Hz), 6,91 (1H, d, J=8,5 Hz), 6,12 (1H, ddt, J=17,3, 10,5, 5,5 Hz), 5,44 (1H, ddd, J=17,3, 3,0, 1,5 Hz), 5,31 (1H, ddd, J=10,5, 3,0, 1,5 Hz), 4,67 (2H, dt, J=5,5, 1,5 Hz), 4,02 (2H, t, J=6,3 Hz), 3,92 (3H, s), 3,43 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,87 (2H, sext., J=6,3 Hz), 1,06 (3H, t, J=6,3 Hz).

#### Ejemplo 201

35 Mediante la utilización de 0,1 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-propoxifenil)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 194, se obtuvieron 67 mg de 3-[2-(3-ciclobutilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-propoxifenil)propán-1-ona en polvo incoloro de la misma manera que en el Ejemplo 111.

40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,56 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,52 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,45-7,40 (2H, m), 6,98 (1H, t, J=7,8 Hz), 6,94 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,90 (1H, d, J=7,8 Hz), 4,07 (2H, d, J=6,9 Hz), 4,02 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,90 (3H, s), 3,44 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,86 (1H, quint., J=7,2 Hz), 2,21-2,16 (2H, m), 1,96-1,84 (6H, m), 1,06 (3H, t, J=7,5 Hz).

#### Ejemplo 202

45 Mediante la utilización de 2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-carbaldehído obtenido en el Ejemplo de referencia 65, se obtuvo (E)-3-{2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-il}-1-(2-propoxifenil)-2-propén-1-ona aceitoso amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 193.

50 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,83 (1H, d, J=15,0 Hz), 7,81 (1H, s), 7,76 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,69 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,69 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,50 (1H, d, J=15,0 Hz), 7,45 (1H, ddd, J=8,4, 7,8, 1,8 Hz), 7,01 (1H, br t, J=8,4 Hz), 6,99 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,98 (1H, br d, J=7,8 Hz), 4,46 (2H, q, J=8,4 Hz), 4,06 (2H, t, J=6,3 Hz), 3,94 (3H, s), 1,90 (2H, sext., J=6,3 Hz), 1,09 (3H, t, J=6,3 Hz).

#### Ejemplo 203

55 Mediante la utilización de (E)-3-{2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-il}-1-(2-propoxifenil)-2-propén-1-ona obtenida en el Ejemplo 202, se obtuvo 3-[2-(4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)oxazol-4-il]-1-(2-propoxifenil)propán-1-ona en polvo incoloro de la misma manera que en el Ejemplo 194.

60 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7,83 (1H, s), 7,62 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,57 (1H, dd, J=7,8, 1,5 Hz), 7,55 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,51 (1H, br t, J=7,8 Hz), 7,17 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,15 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,01 (1H, t, J=7,8 Hz), 4,80 (2H, q, J=9,0 Hz), 4,06 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,86 (3H, s), 3,33 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,84 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,79 (2H, sext., J=6,6 Hz), 0,99 (3H, t, J=6,6 Hz).

#### 65 Ejemplo 204

Mediante la utilización de 2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-carbaldehído obtenido en el Ejemplo de referencia 66, se obtuvo (E)-3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-propoxifenil)-2-propén-1-ona en polvo amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 193.

5 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,81 (1H, d, J=15,0 Hz), 7,79 (1H, br d, J=7,5 Hz), 7,68 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,62 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,59 (1H, br s), 7,49 (1H, d, J=15,0 Hz), 7,44 (1H, br t, J=7,5 Hz), 7,01 (1H, br t, J=7,5 Hz), 6,97 (1H, br d, J=7,5 Hz), 6,93 (1H, d, J=7,8 Hz), 4,18 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,16 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,05 (2H, t, J=6,3 Hz), 1,89 (1H, br sext., J=6,9 Hz), 1,50 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,49 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,09 (3H, t, J=7,2 Hz).

#### 10 **Ejemplo 205**

Mediante la utilización de (E)-3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-propoxifenil)-2-propén-1-ona obtenida en el Ejemplo 204, se obtuvo 3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-propoxifenil)propán-1-ona en polvo incoloro de la misma manera que en el Ejemplo 194.

15 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,60 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,54 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,52 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,42 (1H, ddd, J=7,8, 7,2, 1,8 Hz), 7,39 (1H, s), 6,97 (1H, td, J=7,8, 1,2 Hz), 6,93 (1H, br d, J=7,2 Hz), 6,90 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,17 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,14 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,02 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,43 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,87 (2H, sept., J=6,6 Hz), 1,48 (6H, t, J=6,9 Hz), 1,05 (3H, t, J=6,6 Hz).

#### 20 **Ejemplo 206**

Mediante la utilización de 2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-carbaldehído obtenido en el Ejemplo de referencia 64, se obtuvo (E)-3-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-isopropoxifenil)-2-propén-1-ona en polvo amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 193.

25 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,79 (1H, s), 7,79 (1H, d, J=15,3 Hz), 7,69-7,65 (3H, m), 7,50-7,32 (7H, m), 7,03-6,95 (3H, m), 5,21 (2H, s), 4,66 (1H, sept, J=6,0 Hz), 3,94 (3H, s), 1,41 (6H, d, J=6,0 Hz).

#### 30 **Ejemplo 207**

Mediante la utilización de (E)-3-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-isopropoxifenil)-2-propén-1-ona obtenida en el Ejemplo 206, se obtuvo 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-isopropoxifenil)propán-1-ona en polvo incoloro de la misma manera que en el Ejemplo 194.

35 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,67 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,55 (1H, br s), 7,54 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,40 (1H, td, J=7,5, 1,8 Hz), 7,40 (1H, s), 6,95 (1H, br t, J=7,5 Hz), 6,93 (1H, br d, J=7,5 Hz), 6,89 (1H, d, J=7,5 Hz), 5,64 (1H, s), 4,68 (1H, sept., J=6,0 Hz), 3,94 (3H, s), 3,40 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,98 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,40 (6H, d, J=6,0 Hz).

40 El compuesto anteriormente indicado se obtuvo además mediante el método siguiente. Se disolvió una cantidad de 10 g de 2-(3-benciloxi-4-metoxifenil-4-clorometil-oxazol) obtenido en el Ejemplo de referencia 5 y 5,4 g de 1-(2-isopropoxifenil)etanona en 100 ml de tetrahidrofurano y se añadieron 2,42 g de hidruro sódico. Tras producir espuma, se calentó la mezcla de reacción y se sometió a reflujo durante 3 horas. Tras enfriar, se añadió la mezcla de reacción a hielo-agua y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo=3:1), proporcionando 4,30 g de 3-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-isopropoxifenil)propán-1-ona aceitosa amarillo pálido. A continuación, 1,84 g de la 3-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-isopropoxifenil)propán-1-ona obtenida se disolvieron en 100 ml de metanol. Se añadieron a lo anterior una cantidad de 800 mg de carbono sobre paladio al 10% en polvo. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó el catalizador mediante filtración y seguidamente se eliminó el solvente. A continuación, el residuo se recristalizó a partir de acetona/éter diisopropílico, proporcionando 1,15 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-isopropoxifenil)propán-1-ona.

#### 55 **Ejemplo 208**

Mediante la utilización de 0,15 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-isopropoxifenil)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 207, se obtuvieron 0,12 g de 3-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-isopropoxifenil)propán-1-ona aceitosa amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 102.

60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,67 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,57 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,50 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,41 (1H, td, J=7,8, 1,8 Hz), 7,39 (1H, s), 6,95 (1H, br t, J=7,8 Hz), 6,93 (1H, br d, J=7,8 Hz), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,68 (1H, sept., J=6,0 Hz), 3,92 (2H, d, J=6,9 Hz), 3,92 (3H, s), 3,41 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,98 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,40 (6H, d, J=6,0 Hz), 1,46-1,32 (1H, m), 0,69-0,62 (2H, m), 0,40-0,35 (2H, m).

65

**Ejemplo 209**

Mediante la utilización de 0,15 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-isopropoxifenil)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 207, se obtuvieron 42 mg de 3-[2-(3-etoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-isopropoxifenil)propán-1-ona en polvo incolora de la misma manera que en el Ejemplo 102.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,68 (1H, dd, J=7,7, 1,8 Hz), 7,57 (1H, dd, J=8,5, 2,0 Hz), 7,52 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,41 (1H, td, J=7,7, 1,8 Hz), 7,40 (1H, s), 6,95 (1H, br t, J=7,7 Hz), 6,94 (1H, br d, J=7,7 Hz), 6,91 (1H, d, J=8,5 Hz), 4,69 (1H, sept., J=6,0 Hz), 4,18 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,92 (3H, s), 3,41 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,99 (2H, t, J=6,9 Hz), 1,49 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,40 (6H, d, J=6,0 Hz).

**Ejemplo 210**

Mediante la utilización de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-isopropoxifenil)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 207, se obtuvo 3-[2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-isopropoxifenil)propán-1-ona aceitosa amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 102.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,68 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,57 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,54 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,44-7,38 (2H, m), 6,95 (1H, br t, J=7,5 Hz), 6,94 (1H, d, J=7,5 Hz), 6,91 (1H, d, J=7,5 Hz), 4,67 (2H, sept., J=6,0 Hz), 3,90 (3H, s), 3,40 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,98 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,40 (12H, d, J=6,0 Hz).

**Ejemplo 211**

Mediante la utilización de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-isopropoxifenil)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 207, se obtuvo 3-[2-(3-aliloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-isopropoxifenil)propán-1-ona aceitosa incolora de la misma manera que en el Ejemplo 102.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,68 (1H, dd, J=7,7, 1,8 Hz), 7,58 (1H, dd, J=8,3, 1,8 Hz), 7,53 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,41 (1H, ddd, J=7,9, 7,7, 1,8 Hz), 7,40 (1H, s), 6,98 (1H, td, J=7,9, 1,8 Hz), 6,94 (1H, br d, J=7,7 Hz), 6,92 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,12 (1H, ddt, J=17,3, 10,5, 5,3 Hz), 5,44 (1H, ddd, J=17,3, 3,0, 1,7 Hz), 5,31 (1H, ddd, J=10,5, 3,0, 1,5 Hz), 4,75-4,60 (3H, m), 3,92 (3H, s), 3,41 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,40 (6H, d, J=6,0 Hz).

**Ejemplo 212**

Mediante la utilización de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-isopropoxifenil)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 207, se obtuvo 3-[2-(3-buteniloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-isopropoxifenil)propán-1-ona cristalina en forma de agujas incoloras de la misma manera que en el Ejemplo 102.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,67 (1H, dd, J=7,9, 1,8 Hz), 7,57 (1H, dd, J=8,5, 2,0 Hz), 7,53 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,40 (1H, ddd, J=7,9, 7,5, 1,8 Hz), 7,40 (1H, s), 6,95 (1H, br t, J=7,5 Hz), 6,93 (1H, br d, J=7,5 Hz), 6,91 (1H, d, J=8,5 Hz), 5,92 (1H, ddt, J=17,1, 10,3, 6,8 Hz), 5,19 (1H, ddd, J=17,3, 3,3, 1,5 Hz), 5,10 (1H, ddd, J=10,3, 3,3, 1,3 Hz), 4,68 (1H, sept., J=6,0 Hz), 4,14 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,91 (3H, s), 3,41 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,63 (2H, br q, J=7,2 Hz), 1,40 (6H, d, J=6,0 Hz).

**Ejemplo 213**

Mediante la utilización de 0,15 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-isopropoxifenil)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 207, se obtuvieron 40 mg de 1-(2-isopropoxifenil)-3-{2-(4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)oxazol-4-il}propán-1-ona de la misma manera que en el Ejemplo 111.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70-7,60 (2H, m), 7,44-7,38 (2H, m), 6,98-6,91 (4H, m), 4,69 (1H, sept., J=6,0 Hz), 4,48-4,41 (2H, m), 3,93 (3H, s), 3,42 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,41 (6H, d, J=6,0 Hz).

**Ejemplo 214**

Mediante la utilización de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-isopropoxifenil)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 207, se obtuvo 3-[2-(3-ciclobutilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-isopropoxifenil)propán-1-ona en polvo incoloro de la misma manera que en el Ejemplo 111.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,68 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,56 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,52 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,44-7,38 (2H, m), 6,95 (1H, br t, J=8,4 Hz), 6,94 (1H, br d, J=8,4 Hz), 6,90 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,69 (1H, sept., J=6,0 Hz), 4,07 (2H, d, J=6,9 Hz), 3,90 (3H, s), 3,41 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,86 (1H, quint., J=7,2 Hz), 2,22-2,14 (2H, m), 1,99-1,84 (4H, m), 1,40 (6H, d, J=6,0 Hz).

**Ejemplo 215**

Mediante la utilización de 2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-carbaldehído obtenido en el Ejemplo de referencia 66, se obtuvo (E)-3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-isopropoxifenil)-2-propén-1-ona aceitoso amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 193.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,81 (1H, d, J=15,3 Hz), 7,79 (1H, br s), 7,69-7,53 (3H, m), 7,46 (1H, d, J=15,3 Hz), 7,43 (1H, td, J 7,8, 1,2 Hz), 7,00 (1H, br t, J=7,8 Hz), 6,93 (1H, br d, J=7,8 Hz), 6,91 (1H, br d, J=7,8 Hz), 4,67 (1H, sept, J=6,0 Hz), 4,22-4,11 (4H, m), 1,52-1,45 (6H, m), 1,41 (6H, d, J=6,0 Hz).

**Ejemplo 216**

Mediante la utilización de (E)-3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-isopropoxifenil)-2-propén-1-ona obtenida en el Ejemplo 215, se obtuvo 3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-isopropoxifenil)propán-1-ona aceitosa amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 194.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,67 (1H, dd, J=7,5, 1,5 Hz), 7,60-7,38 (4H, m), 6,97-6,89 (3H, m), 4,68 (1H, sept., J=6,0 Hz), 4,21-4,10 (4H, m), 3,41 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,98 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,48 (6H, br t, J=7,2 Hz), 1,40 (6H, d, J=6,0 Hz).

**Ejemplo 217**

Mediante la utilización de 2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-carbaldehído obtenido en el Ejemplo de referencia 66, se obtuvo (E)-3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-o-tolil-2-propén-1-ona en polvo incoloro de la misma manera que en el Ejemplo 193.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,81 (1H, s), 7,64-7,28 (8H, m), 6,93 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,20 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,16 (2H, q, J=6,9 Hz), 2,47 (3H, s), 1,50 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,49 (3H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo 218**

Mediante la utilización de (E)-3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-o-tolil-2-propén-1-ona obtenida en el Ejemplo 217, se obtuvo 3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-o-tolilpropán-1-ona cristalina en polvo incolora de la misma manera que en el Ejemplo 194.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,68 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,55 (1H, dd, J=8,1, 1,8 Hz), 7,51 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,43 (1H, br s), 7,36 (1H, td, J=7,5, 1,5 Hz), 7,27-7,22 (2H, m), 6,90 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,17 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,14 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,32 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,49 (3H, s), 1,48 (6H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo 219**

Mediante la utilización de 2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-carbaldehído obtenido en el Ejemplo de referencia 64, se obtuvo (E)-3-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-o-tolil-2-propén-2-ona en polvo amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 193.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,81 (1H, s), 7,69-7,26 (13H, m), 6,96 (1H, d, J=9,0 Hz), 5,23 (2H, s), 3,94 (3H, s), 2,47 (3H, s).

**Ejemplo 220**

Mediante la utilización de (E)-3-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-o-tolil-2-propén-1-ona obtenida en el Ejemplo 219, se obtuvo 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-o-tolil-propán-1-ona en polvo incoloro de la misma manera que en el Ejemplo 194.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,67 (1H, dd, J=7,2, 1,8 Hz), 7,56 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,53 (1H, dd, J=8,1, 1,8 Hz), 7,43 (1H, s), 7,35 (1H, td, J=7,2, 1,8 Hz), 7,26-7,22 (2H, m), 6,89 (1H, d, J=8,1 Hz), 5,69 (1H, s), 3,94 (3H, s), 3,31 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,49 (3H, s).

**Ejemplo 221**

Una cantidad de 0,15 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-o-tolilpropán-1-ona obtenida en el Ejemplo 220 se disolvió en 10 ml de alcohol isopropílico. Se añadió a lo anterior una cantidad de 86 µl de (bromometil)ciclopropano y 200 µl de 1,8-diazbicyclo[5.4.0]undec-7-eno y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 24 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y seguidamente se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1) y se recristalizó a partir de acetona/éter diisopropílico/n-hexano, proporcionando 71 mg de 3-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-o-tolilpropán-1-ona cristalina en forma de agujas incoloras.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,68 (1H, dd, J=7,5, 1,5 Hz), 7,57 (1H, dd, J=8,1, 2,1 Hz), 7,49 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,43 (1H, t, J=0,9 Hz), 7,36 (1H, td, J=7,5, 1,5 Hz), 7,25-7,22 (2H, m), 6,91 (1H, d, J=8,1 Hz), 3,93 (2H, d, J=6,9 Hz), 3,92 (3H, s), 3,32 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,49 (3H, s), 1,41-1,32 (1H, m), 0,69-0,63 (2H, m), 0,40-0,35 (2H, m).

5

### Ejemplo 222

Mediante la utilización de 2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-carbaldehído obtenido en el Ejemplo de referencia 69, se obtuvo (E)-3-[2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-benciloxifenil)-2-propén-1-ona en polvo amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 193.

10

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,76 (1H, s), 7,69-6,92 (14H, m), 5,20 (2H, s), 4,63 (1H, sept., J=6,0 Hz), 1,38 (6H, d, J=6,0 Hz).

### Ejemplo 223

15

Mediante la utilización de (E)-3-[2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-benciloxifenil)-2-propén-1-ona obtenida en el Ejemplo 222, se obtuvo 1-(2-hidroxifenil)-3-[2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona cristalina en forma de placas incoloras de la misma manera que en el Ejemplo 194.

20

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 12,25 (1H, s), 7,82 (1H, dd, J=8,4, 1,5 Hz), 7,58 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,54 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,46 (1H, ddd, J=8,4, 7,2, 1,5 Hz), 7,45 (1H, s), 6,98 (1H, dd, J=8,4, 1,2 Hz), 6,92 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,89 (1H, ddd, J=8,4, 7,2, 1,2 Hz), 4,65 (1H, sept., J=6,0 Hz), 3,90 (3H, s), 3,44 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J=7,5 Hz), 1,40 (6H, d, J=6,0 Hz).

### Ejemplo 224

Una cantidad de 67 mg de 1-(2-hidroxifenil)-3-[2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 223 se disolvió en 5 ml de dimetilformamida. Se añadió a lo anterior una cantidad de 31 µl de bromuro de alilo y 73 mg de carbonato potásico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió adicionalmente a lo anterior una cantidad de 50 µl de bromuro de alilo y la mezcla se agitó a 50°C durante 8 horas y a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió la mezcla de reacción a agua y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el solvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1) y se cristalizó a partir de n-hexano, proporcionando 33 mg de 1-(2-aliloxifenil)-3-[2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona en polvo incolora.

35

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,57 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,54 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,44 (1H, ddd, J=7,8, 7,5, 1,8 Hz), 7,40 (1H, br s), 6,99 (1H, td, J=7,8, 1,2 Hz), 6,94 (1H, br d, J=7,5 Hz), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,08 (1H, ddt, J=17,1, 10,5, 5,4 Hz), 5,42 (1H, ddd, J=17,1, 3,0, 1,5 Hz), 5,29 (1H, ddd, J=10,5, 2,7, 1,5 Hz), 4,69-4,61 (3H, m), 3,89 (3H, s), 3,42 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,39 (6H, d, J=6,3 Hz).

40

### Ejemplo 225

Mediante la utilización de 0,3 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-o-tolilpropán-1-ona obtenida en el Ejemplo 220, se obtuvieron 0,15 mg de 3-[2-(3-etoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-o-tolilpropán-1-ona polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 3.

45

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,68 (1H, m), 7,57 (1H, dd, J=8,1, 2,1 Hz), 7,51 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,44 (1H, d, J=0,9 Hz), 7,36 (1H, m), 7,30-7,20 (3H, m), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,18 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,92 (3H, s), 3,35-3,25 (2H, m), 3,05-2,95 (2H, m), 2,50 (3H, s), 1,50 (3H, t, J=6,9 Hz).

50

### Ejemplo 226

Mediante la utilización de 0,3 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-o-tolilpropán-1-ona obtenida en el Ejemplo 220, se obtuvieron 0,1 g de 3-[2-(3-aliloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-o-tolilpropán-1-ona en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 3. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,68 (1H, m), 7,59 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,52 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,43 (1H, s), 7,38 (1H, m), 7,35-7,25 (2H, m), 6,92 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,13 (1H, ddd, J=17,1, 10,5, 5,4 Hz), 5,44 (1H, ddd, J=17,1, 2,7, 1,5 Hz), 5,31 (1H, ddd, J=10,5, 2,7, 1,5 Hz), 4,68 (1H, dt, J=5,4, 1,5 Hz), 3,92 (3H, s), 3,32 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,50 (3H, s).

55

### Ejemplo 227

Mediante la utilización de 0,2 g de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-o-tolilpropán-1-ona obtenida en el Ejemplo 220, se obtuvieron 0,1 g de 3-[2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-o-tolilpropán-1-ona en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 3.

65

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,69 (1H, m), 7,60-7,50 (2H, M), 7,50-7,30 (3H, m), 7,24 (1H, m), 6,91 (1H, dd, J=5,1, 3,0 Hz), 4,65 (1H, m), 3,90 (3H, s), 3,35-3,25 (2H, m), 3,05-2,95 (2H, m), 2,49 (3H, s), 1,40 (6H, d, J=6,0 Hz).

#### Ejemplo 228

Se suspendieron 65 mg de hidruro sódico en 5 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron sucesivamente una cantidad de 0,27 g de 1-(2-etoxifenil)etanona y 0,3 g de 2-(3-benciloxi-4-difluorometoxifenil)-4-clorometil-oxazol obtenido en el Ejemplo de referencia 44, bajo enfriamiento con hielo y agitación, y la mezcla se agitó durante 3 horas bajo calentamiento y bajo reflujo. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico a la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo y agitación. Tras agitar durante 15 minutos, se añadió agua y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La mezcla se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el solvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=4:1), proporcionando 75 mg de 3-[2-(3-benciloxi-4-difluorometoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona aceitosa incolora.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,72-7,69 (2H, m), 7,59 (1H, dd, J=8,1, 1,8 Hz), 7,47-7,32 (7H, m), 7,00-6,92 (3H, m), 6,61 (1H, t, J=74,7 Hz), 5,20 (2H, s), 4,15 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,43 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,48 (3H, t, J=7,2 Hz).

#### Ejemplo 229

Una cantidad de 75 mg de 3-[2-(3-benciloxi-4-difluorometoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 228 se disolvió en 1 ml de etanol. Se añadió a lo anterior una cantidad de 7 mg de paladio sobre carbono al 10% en polvo y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se separó el catalizador mediante filtración, se concentró el filtrado y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano:etanol=100:1), proporcionando 32 mg de 3-[2-(4-difluorometoxi-3-hidroxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona en polvo blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,65 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,56-7,43 (3H, m), 7,16 (1H, d, J=6,0 Hz), 6,98-6,92 (2H, m), 6,57 (1H, t, J=74,7 Hz), 5,57 (1H, s), 4,13 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,42 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,48 (3H, t, J=7,2 Hz).

#### Ejemplo 230

Una cantidad de 30 mg de 3-[2-(4-difluorometoxi-3-hidroxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 229 se disolvió en 0,5 ml de dimetilformamida. Se añadió a lo anterior una cantidad de 18 mg de 2-bromopropano y 30 mg de carbonato potásico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. Se llevó a cabo el secado con sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el solvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=4:1), proporcionando 23 mg de 3-[2-(4-difluorometoxi-3-isopropoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona en polvo blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,61 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,55 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,50-7,38 (2H, m), 7,19 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,00-6,70 (2H, m), 6,60 (1H, t, J=74,7 Hz), 4,72-4,64 (1H, m), 4,13 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,42 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,48 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,39 (6H, d, J=6,0 Hz).

#### Ejemplo 231

Mediante la utilización de 2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)-4-clorometil-oxazol obtenido en el Ejemplo de referencia 5 y 1-(2-metoximetoxifenil)etanona obtenida en el Ejemplo de referencia 70, se obtuvo 3-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-metoximetoxifenil)propán-1-ona aceitosa amarilla de la misma manera que en el Ejemplo 190.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,66 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,59 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,51 (1H, br s), 7,49-7,27 (7H, m), 7,17 (1H, br d, J=7,8 Hz), 7,04 (1H, td, J=7,5, 1,2 Hz), 6,93 (1H, br d, J=7,6 Hz), 5,25 (2H, s), 5,19 (2H, s), 3,92 (3H, s), 3,48 (3H, s), 3,39 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz).

#### Ejemplo 232

Mediante la utilización de 3-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-metoximetoxifenil)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 231, se obtuvo 3-[2-(3-hidroxil-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-metoximetoxifenil)propán-1-ona de la misma manera que en el Ejemplo 194.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,66 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,55 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,53 (1H, dd, J=8,1, 2,1 Hz), 7,41 (1H, s), 7,41 (1H, ddd, J=7,8, 7,5, 1,8 Hz), 7,17 (1H, br d, J=7,8 Hz), 7,04 (1H, td, J=7,5, 0,8 Hz), 6,89 (1H, d, J=8,1 Hz), 5,64 (1H, s), 5,26 (2H, s), 3,94 (3H, s), 3,49 (3H, s), 3,40 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz).

**Ejemplo 233**

Mediante la utilización de 3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-metoximetoxifenil)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 232, se obtuvo 3-[2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-metoximetoxifenil)propán-1-ona aceitosa incolora de la misma manera que en el Ejemplo 102.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,66 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,57 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,53 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,42 (1H, ddd, J=8,4, 7,5, 1,8 Hz), 7,41 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J=8,4, 1,2 Hz), 7,04 (1H, td, J=7,5, 1,2 Hz), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 5,26 (2H, s), 4,64 (1H, sept., J=6,0 Hz), 3,90 (3H, s), 3,49 (3H, s), 3,40 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,39 (6H, d, J=6,0 Hz).

**Ejemplo 234**

Mediante la utilización de 0,76 g de 4-clorometil-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)oxazol obtenido en el Ejemplo de referencia 58, se obtuvieron 60 mg de 3-[2-(3-etoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propán-1-ona en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 228.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,76 (1H, dd, J=7,8, 2,1 Hz), 7,58-7,48 (3H, m), 7,39 (1H, s), 7,12 (1H, t, J=7,5 Hz), 6,92-6,88 (2H, m), 4,46 (2H, q, J=7,8 Hz), 4,18 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,92 (3H, s), 3,40 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,5 Hz), 1,49 (3H, t, J=7,2 Hz).

**Ejemplo 235**

Mediante la utilización de 0,76 g de 4-clorometil-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)oxazol obtenido en el Ejemplo de referencia 58 y 0,58 g de 1-(2-trifluorometoxifenil)etanona, se obtuvieron 0,18 g de 3-[2-(3-etoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-trifluorometoxifenil)propán-1-ona aceitosa amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 228.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,58-7,50 (3H, m), 7,42 (1H, s), 7,38-7,30 (2H, m), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,17 (2H, q, J=6,6 Hz), 3,91 (3H, s), 3,45 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,49 (3H, t, J=6,6 Hz).

**Ejemplo 236**

Mediante la utilización de 0,5 g de ácido 3-[2-(3,4-dimetoxifenil)oxazol-4-il]propiónico obtenido en el Ejemplo de referencia 71, se obtuvieron 0,32 g de 3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-pirrolidín-1-ilpropán-1-ona en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 1.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,55 (1H, dd, J=6,75, 1,8 Hz), 7,52 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,44 (1H, s), 6,91 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,20-4,10 (4H, m), 3,50-3,40 (4H, m), 3,00-2,90 (2H, m), 2,70-2,60 (2H, m), 1,95-1,75 (4H, m), 1,48 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,48 (3H, t, J=7,2 Hz).

**Ejemplo 237**

Mediante la utilización de 0,3 g de ácido 3-[2-(3,4-dimetoxifenil)oxazol-4-il]propiónico obtenido en el Ejemplo de referencia 71, se obtuvieron 0,28 g de 3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-hidroxipirrolidín-1-il)propán-1-ona en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 1.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,55 (1H, dd, J=6,75, 1,8 Hz), 7,52 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,44 (1H, s), 6,91 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,20-4,10 (4H, m), 3,50-3,40 (4H, m), 3,00-2,90 (2H, m), 2,70-2,60 (2H, m), 2,10-1,90 (3H, m), 1,48 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,48 (3H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo 238**

Mediante la utilización de 1 g de ácido 3-[2-(4-benciloxi-3-metoxifenil)oxazol-4-il]propiónico obtenido en el Ejemplo de referencia 73, se obtuvieron 1,03 g de 3-[2-(4-benciloxi-3-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-pirrolidín-1-ilpropán-1-ona en polvo amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 1.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,61-7,27 (8H, m), 6,93 (1H, d, J=8,4 Hz), 5,20 (2H, s), 3,97 (3H, s), 3,49-3,39 (4H, m), 2,94 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,65 (2H, t, J=7,5 Hz), 1,95-1,78 (4H, m).

**Ejemplo 239**

Mediante la utilización de 1 g de 3-[2-(4-benciloxi-3-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-pirrolidín-1-ilpropán-1-ona obtenida en el Ejemplo 238, se obtuvieron 0,59 g de 3-[2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-pirrolidín-1-ilpropán-1-ona en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 2.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,56-7,51 (2H, m), 7,44 (1H, s), 6,90 (1H, d, J=8,4 Hz), 5,97 (1H, s), 3,97 (3H, s), 3,49-3,39 (4H,



m), 2,94 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,66 (2H, t, J=7,5 Hz), 1,97-1,79 (4H, m).

#### Ejemplo 240

5 Mediante la utilización de 0,15 g de 3-[2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-pirrolidín-1-il-propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 239, se obtuvieron 0,13 g de 3-[2-(4-etoxi-3-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-pirrolidín-1-il-propán-1-ona en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 3.

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,57 (1H, dd, J=8,1, 2,1 Hz), 7,52 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,45 (1H, s), 6,91 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,15 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,96 (3H, s), 3,49-3,40 (4H, m), 2,94 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,66 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,97-1,79 (4H, m), 1,49 (3H, t, J=6,9 Hz)

#### Ejemplo 241

15 N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-trifluorometilbenzamida obtenida en el Ejemplo 25 se disolvió en 1 ml de dimetilformamida. Se añadió una cantidad de 30 mg de hidruro sódico a lo anterior bajo enfriamiento con hielo y agitación, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió a lo anterior una cantidad de 30 mg de yoduro de metilo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añadió a lo anterior agua y acetato de etilo y se llevó a cabo la extracción. La capa orgánica se lavó con agua dos veces y se concentró mediante eliminación del solvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1), proporcionando 35 mg de N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-N-metil-2-trifluorometilbenzamida aceitosa incolora.

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,72-7,34 (7H, m), 6,94 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 4,88-4,11 (1H, m), 3,98-3,89 (5H, m), 3,17-2,88 (3H, m), 1,43-1,34 (1H, m), 0,71-0,64 (2H, m), 0,42-0,36 (2H, m).

#### Ejemplo 242

30 Mediante la utilización de 0,14 g de la [2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]metilamina obtenida en el Ejemplo de referencia 74, se obtuvieron 70 mg de N-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxi-N-metilbenzamida aceitosa incolora de la misma manera que en el Ejemplo 1.

35 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,60-7,26 (5H, m), 7,00-6,87 (3H, m), 4,23-4,02 (8H, m), 3,19-2,96 (3H, m), 1,52-1,40 (6H, m), 1,36 (3H, t, J=6,9 Hz)

#### Ejemplo 243

40 Mediante la utilización de 0,2 g de la 2-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]etilamina obtenida en el Ejemplo de referencia 78, se obtuvieron 0,18 g de ácido 2-etoxi-benzoico, 0,14 g de N-{2-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]etil}-2-etoxi-benzamida en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 1.

45 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,22 (1H, dd, J=7,5, 4,8 Hz), 7,60-7,50 (2H, m), 7,47 (1H, s), 7,39 (1H, m), 7,06 (1H, m), 6,95-6,85 (2H, m), 4,30-4,05 (6H, m), 4,09 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,85 (2H, q, J=6,6 Hz), 2,91 (2H, t, J=6,6 Hz), 1,48 (6H, t, J=6,9 Hz), 1,28 (6H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo 244

50 Mediante la utilización de 0,3 g del ácido 2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo de referencia 80 y 0,28 g de 1-(2-amino)etanona, se obtuvieron 0,32 g de N-(2-oxo-2-feniletil)-2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-carboxamida en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 1.

55 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8,67 (1H, d, J=0,9 Hz), 8,49 (1H, t, J=5,7 Hz), 8,10-8,00 (2H, m), 7,70-7,50 (5H, m), 7,16 (1H, m), 4,81 (2H, d, J=5,7 Hz), 4,13 (4H, q, J=6,9 Hz), 1,38 (6H, t, J=6,9 Hz), 1,37 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo 245

60 Mediante la utilización del ácido 2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo de referencia 80, se obtuvieron 0,32 g de 1-(4-{4-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-carbonil]piperazín-1-il}fenil)etanona en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 1.

60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,20 (1H, s), 7,95-7,85 (2H, m), 7,62 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,54 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,00-6,85 (3H, m), 4,40-4,20 (2H, m), 4,19 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,16 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,00-3,80 (2H, N), 3,50-3,45 (4H, m), 2,53 (3H, s), 1,50 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,50 (3H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo 246**

Mediante la utilización de 0,28 g del ácido 2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo de referencia 80, se obtuvieron 0,2 g de 1-(9-metoxifenil)piperazina, se obtuvieron 0,36 g de 4-(2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il)-1-(4-metoxifenil)piperazina en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 1.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,16 (1H, s), 7,61 (1H, dd, J=8,7, 2,1 Hz), 7,54 (1H, s), 6,95-6,84 (5H, m), 4,40-4,30 (2H, m), 4,21-4,12 (4H, m), 4,00-3,93 (2H, m), 3,78 (3H, s), 3,14 (4H, t, J=4,8 Hz), 1,47 (6H, t, J=7,2 Hz).

**Ejemplo 247**

Mediante la utilización de 0,28 g del ácido 2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo de referencia 80 y 1-(4-hidroxifenil)piperazina, se obtuvo 4-(2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)piperazina en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 1.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,16 (1H, s), 7,61 (1H, dd, J=8,7, 2,1 Hz), 7,54 (1H, s), 6,95-6,78 (5H, m), 4,40-4,30 (2H, m), 4,21-4,12 (4H, m), 4,00-3,93 (2H, m), 3,14 (4H, t, J=4,8 Hz), 1,49 (6H, t, J=7,2 Hz).

**Ejemplo 248**

Mediante la utilización de 0,28 g del ácido 2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo de referencia 80 y 0,14 g de 2-feniletilamina, se obtuvieron 0,21 g de N-fenetil-2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-carboxamida en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 1.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,17 (1H, s), 7,56 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,50 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,36-7,21 (5H, m), 7,12 (1H, br s), 6,93 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,22-4,12 (4H, m), 3,74-3,66 (2H, m), 2,95 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,57-1,46 (6H, m).

**Ejemplo 249**

Mediante la utilización de 0,28 g del ácido 2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-carboxílico obtenido en el Ejemplo de referencia 80 y 0,13 g de 1-(2-aminoetil)pirrolidina, se obtuvieron 0,15 g de N-(2-(pirrolidín-1-il)etil)-2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-carboxamida en polvo amarillo pálido de la misma manera que en el Ejemplo 1.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8,17 (1H, s), 7,60 (1H, dd, J= 8,4, 1,8 Hz), 7,55 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,44 (1H, br s), 6,92 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,23-4,12 (4H, m), 3,65-3,58 (2H, m), 2,79 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,70-2,58 (4H, m), 1,87-1,75 (4H, m), 1,53-1,46 (6H, m).

**Ejemplo 250**

Mediante la utilización de 0,15 g del ácido [2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]acético obtenido en el Ejemplo de referencia 81 y 0,11 g de o-fenetidina, se obtuvieron 0,12 g de 2-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-N-(2-etoxifenil)acetamida en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 1.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,74 (1H, br s), 8,37 (1H, dd, J=7,2, 1,8 Hz), 7,70-7,65 (2H, m), 7,61 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,00-6,90 (3H, m), 6,80 (1H, dd, J=7,8, 1,2 Hz), 4,18 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,16 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,97 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,74 (2H, s), 1,49 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,49 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,18 (3H, t, J=7,2 Hz).

**Ejemplo 251**

Mediante la utilización de 0,15 g del ácido [2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]acético obtenido en el Ejemplo de referencia 81 y 85 mg de 2-amino-3-hidroxipiridina, se obtuvieron 0,11 g de 2-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-N-(3-hidroxipiridín-2-il)acetamida en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 1.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,37 (1H, br s), 9,88 (1H, br s), 7,84 (1H, dd, J=4,8, 1,2 Hz), 7,65-7,60 (3H, m), 7,31 (1H, dd, J=4,2, 1,2 Hz), 6,94 (1H, d, J=9,0 Hz), 4,22 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,16 (2H, q, J=6,9 Hz), 1,51 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,49 (3H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo 252**

Una cantidad de 0,5 g de 4-clorometil-2-(3,4-dietoxifenil)oxazol obtenida en el Ejemplo de referencia 35 y 0,36 g de piperazín-2-ona y 0,28 g de carbonato potásico fueron añadidos a 10 ml de acetonitrilo y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 7 horas. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y después con solución hipersalina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró mediante la eliminación del solvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano:metanol=1:0 a 50:1) y los cristales en bruto obtenidos se recristalizaron a partir de acetato de etilo, proporcionando 0,25 g de 4-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-ilmetil]piperazín-2-ona cristalina incolora.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,59 (1H, d, J=8,1, 2,1 Hz), 7,56 (1H, d, J=2,1 Hz), 6,91 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,03 (1H, brs), 4,17 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,15 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,61 (2H, s), 3,45-3,35 (2H, m), 3,27 (2H, s), 2,80-2,75 (2H, m), 1,48 (6H, t, J=6,9 Hz).

5

**Ejemplo 253**

Mediante la utilización de 0,5 g de 4-clorometil-2-(3,4-dietoxifenil)oxazol, obtenido en el Ejemplo de referencia 35, y 0,5 g de morfolina, se obtuvieron 0,31 g de 4-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-ilmetil]morfolina en polvo blanca de la misma manera que en el Ejemplo 252.

10

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70-7,50 (2H, m), 7,54 (1H, s), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,25-4,10 (4H, m), 3,80-3,70 (4H, m), 3,51 (2H, s), 2,60-2,50 (4H, m), 1,48 (6H, t, J=6,9 Hz).

15 **Ejemplo 254**

Una cantidad de 0,5 g de 4-clorometil-2-(3,4-dietoxifenil)oxazol obtenido en el Ejemplo de referencia 35, 0,28 g de 2-mercaptopiridina y 0,28 g de carbonato potásico fueron añadidos a 10 ml de dimetilformamida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y después con solución hipersalina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró mediante la eliminación del solvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano=1:4 a 1:2) y los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron a partir de acetato de etilo/n-hexano, proporcionando 0,63 g de 2-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-ilmetilsulfanil]piridina cristalina incolora.

20

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,45 (3H, m), 7,60-7,50 (3H, m), 7,47 (1H, m), 7,18 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,99 (1H, m), 6,89 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,38 (2H, s), 4,17 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,14 (2H, q, J=6,9 Hz), 1,47 (6H, t, J=6,9 Hz).

25 **Ejemplo 255**

Se añadió una cantidad de 0,58 g de 2-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-ilmetilsulfanil]piridina obtenida en el Ejemplo 254 a 20 ml de diclorometano. Se añadió gradualmente una cantidad de 0,55 g de ácido m-cloroperbenzoico a lo anterior bajo enfriamiento con hielo y seguidamente se agitó la mezcla. La mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de diclorometano y se lavó con solución acuosa de hidróxido sódico al 10% y después con solución hipersalina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró mediante la eliminación del solvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano=2:1 a 3:1) y los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron a partir de una mezcla de acetato de etilo y n-hexano, proporcionando 0,49 g de 2-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-ilmetanosulfonil]piridina cristalina incolora.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,81 (1H, m), 8,00 (1H, m), 7,91 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,55 (1H, m), 7,50-7,40 (2H, m), 6,87 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,71 (2H, s), 4,13 (4H, q, J=6,9 Hz), 1,47 (6H, t, J=6,9 Hz).

30 **Ejemplo 256**

Una cantidad de 0,27 g de [2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]metilamina obtenida en el Ejemplo de referencia 37 y 0,3 ml de trietilamina se disolvió en 10 ml de acetonitrilo. Se añadió a lo anterior una cantidad de 0,19 g de cloruro de o-toluenosulfonilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua dos veces y se eliminó el solvente. El residuo obtenido se purificó utilizando una columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo=1: 1). Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron a partir de una mezcla de n-hexano y acetato de etilo, proporcionando 0,3 g de N-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-metilbencenosulfonamida en polvo blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,96 (1H, dd, J=7,5, 1,5 Hz), 7,48-7,16 (6H, m), 6,90 (1H, d, J=8,4 Hz), 5,11 (1H, br s), 4,21-4,11 (6H, m), 2,64 (3H, s), 1,52-1,46 (6H, m).

35

40 **Ejemplo 257**

Una cantidad de 0,5 g de 3-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 102 y 0,18 ml de monohidrato de hidrazina fueron añadidos a dietilenglicol. Se añadió a lo anterior una cantidad de 0,14 g de hidróxido potásico y la mezcla se agitó a 150°C durante 1 hora. Tras dejar enfriarse la mezcla de reacción, se añadió agua y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. Se llevó a cabo el secado con sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=4:1), proporcionando 0,1 g de 2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-4-[3-(2-etoxifenil)propil]oxazol azeitoso incoloro.

45

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,58 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,51 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,39 (1H, s), 7,17-7,12 (2H, m), 6,93-6,81

(3H, m), 4,03 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,94-3,92 (5H, m), 2,72 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,62 (2H, t, J= 7,5 Hz), 2,03-1,96 (2H, m), 1,43-1,25 (4H, m), 0,69-0,63 (2H, m), 0,40-0,35 (2H, m).

#### Ejemplo 258

5 Se suspendieron 1,6 g de hidruro sódico en 100 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron sucesivamente una cantidad de 2,68 g de 1-(2-metilfenil)etanona y 6,58 g de 2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)-4-clorometil-oxazol obtenido en el Ejemplo de referencia 5, bajo enfriamiento con hielo y agitación, y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 4 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico a lo anterior bajo enfriamiento con hielo. Tras agitar durante 15 minutos, se añadió agua y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. A continuación se llevó a cabo el secado con sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=4:1) y se disolvieron 1,6 g del producto en bruto obtenido en 20 ml de etanol. Se añadió a lo anterior una cantidad de 0,16 g de paladio sobre carbono al 10% en polvo y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado obtenido. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano:metanol=100:1), proporcionando 0,47 g de 2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-4-(3-o-tolipropil)oxazol aceitoso amarillo.

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,60-7,54 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,15-7,08 (4H, m), 6,90 (1H, d, J=8,4 Hz), 5,65 (1H, s), 3,94 (3H, s), 2,72-2,62 (4H, m), 2,37 (3H, s).

#### Ejemplo 259

25 Mediante la utilización de 0,47 g de 2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-4-(3-o-tolipropil)oxazol obtenido en el Ejemplo 258, se obtuvieron 0,37 g de 2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-4-metoxifenil)-4-(3-o-tolipropil)oxazol aceitoso incoloro de la misma manera que en el Ejemplo 111.

30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,58 (1H, dd, J=8,1, 2,1 Hz), 7,51 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,38 (1H, s), 7,15-7,08 (4H, m), 6,92 (1H, d, J=8,1 Hz), 3,94-3,92 (5H, m), 2,72-2,62 (4H, m), 2,31 (3H, s), 2,04-1,92 (2H, m), 1,40-1,35 (1H, m), 0,69-0,63 (2H, m), 0,40-0,35 (2H, m).

#### Ejemplo 260

35 Una cantidad de 0,21 g de 3-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 102 se añadió a 5 ml de etanol y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo. Se añadió gradualmente a lo anterior una cantidad de 37 mg de borohidruro sódico. Tras alcanzar la temperatura de la mezcla de reacción la temperatura ambiente, se llevó a cabo la agitación durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa 5 N de ácido clorhídrico a la mezcla de reacción y seguidamente se eliminó el solvente. Se llevó a cabo la extracción con diclorometano y el extracto se lavó con solución hipersalina saturada. A continuación el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1), proporcionando 0,18 g de 3-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ol aceitoso incoloro. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,58 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,50 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,39-7,35 (2H, m), 7,23-7,18 (1H, m), 6,97-6,84 (3H, m), 5,00 (1H, br s), 4,07 (2H, q, J=6,6 Hz), 3,94-3,92 (5H, m), 3,44 (1H, br s), 2,80-2,60 (2H, m), 2,20-2,15 (2H, m), 1,43-1,37 (4H, m), 0,69-0,63 (2H, m), 0,40-0,37 (2H, m).

#### Ejemplo 261

45 Una cantidad de 80 mg de 3-[2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona obtenida en el Ejemplo 139 se disolvió en 3 ml de dimetilformamida. Se añadió una cantidad de 0,2 g de hidruro sódico a lo anterior bajo enfriamiento con hielo y agitación, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió a lo anterior una cantidad de 75 mg de yoduro de metilo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua dos veces y se eliminó el solvente. El residuo obtenido se purificó utilizando una columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1), proporcionando 35 mg de 3-[2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-2,2-dimetil-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona aceitosa incolora.

55 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,41 (1H, dd, J=4,5, 1,2 Hz), 7,38-7,60 (3H, m), 7,34 (1H, s), 7,21-7,24 (1H, m), 6,90 (1H, d, J=8,7 Hz), 4,63 (1H, sept., J=6,0 Hz), 3,94 (3H, s), 3,15 (2H, s), 2,28 (3H, s), 1,38-1,49 (12H, m).

#### Ejemplo 262

60 Mediante la utilización de 0,9 g de 3-[2-(4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)oxazol-4-il]propionato de metilo obtenido en el Ejemplo de referencia 83, se obtuvieron 1,05 g de 3-(3-metoxipiridín-2-il)-2-[2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-ilmetil]-3-oxopropionato de metilo aceitoso amarillo de la misma manera que en el Ejemplo 100.

65 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,25 (1H, dd, J=4,5, 1,5 Hz), 7,65 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,55 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,47-7,33 (3H,

m), 6,94 (1H, d, J=8,4 Hz), 5,17 (1H, t, J=6,9 Hz), 4,43 (2H, q, J=8,4 Hz), 3,93 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,65 (3H, s), 3,32-3,23 (2H, m).

#### Ejemplo 263

Mediante la utilización de 0,7 g de 3-(3-metoxipiridín-2-il)-2-(2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-ilmetil]-3-oxopropionato de metilo obtenido en el Ejemplo 262, se obtuvieron 0,42 g de 2-(2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-ilmetil)-2-metil-3-(3-metilpiridín-2-il)-3-oxopropionato de metilo de la misma manera que en el Ejemplo 261.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,18 (1H, dd, J=6,9, 1,8 Hz), 7,64 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,54 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,42-7,34 (3H, m), 6,93 (1H, d, J=8,7 Hz), 4,43 (2H, q, J=8,4 Hz), 3,93 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,64 (3H, s), 3,40 (1H, d, J=15 Hz), 3,26 (1H, d, J=15 Hz)

#### Ejemplo 264

Mediante la utilización de 0,42 g de 2-[2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-ilmetil]-2-metil-3-(3-metilpiridín-2-il)-3-oxopropionato de metilo obtenido en el Ejemplo 263, se obtuvieron 0,25 g de 1-(3-metoxipiridín-2-il)-3-[2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-il]-2-metilpropán-1-ona de la misma manera que en el Ejemplo 136.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,24 (1H, dd, J=4,5, 1,5 Hz), 7,67 (1H, dd, J= 8,4, 2,1 Hz), 7,57 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,43-7,28 (3H, m), 6,94 (1H, d, J=8,7 Hz), 4,45 (1H, q, J=8,4 Hz), 4,21 (1H, q, J=6,9 Hz), 3,91 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,15-3,06 (1H, m), 2,73-2,64 (1H, m), 1,23 (3H, d, J=7,2 Hz).

#### Ejemplo 265

Mediante la utilización de 0,2 g de 1-(3-metoxipiridín-2-il)-3-[2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-il]-2-metilpropán-1-ona obtenida en el Ejemplo 264, se obtuvieron 80 mg de 1-(3-metoxipiridín-2-il)-3-[2-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]oxazol-4-il]-2,2-dimetilpropán-1-ona aceitoso incoloro de la misma manera que en el Ejemplo 261.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,17 (1H, dd, J=4,5, 1,5 Hz), 7,70 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,60 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,31-7,21 (2H, m), 6,96 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,45 (2H, q, J=8,4 Hz), 3,92 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,05 (2H, s), 1,34 (6H, s).

#### Ejemplo 266

Una cantidad de 60 ml de ácido trifluoroacético se agitó bajo enfriamiento con hielo, se añadieron 12,3 g del compuesto obtenido en el Ejemplo 231 y se llevó a cabo la agitación durante una hora. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se añadió acetato de etilo a la mezcla obtenida. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se separó, se concentró bajo presión reducida y los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron a partir de etanol, proporcionando de esta manera 5,9 g de 3-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-hidroxifenil)propán-1-ona en polvo blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 12,2 (1H, s), 7,81 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,62-7,26 (9H, m), 6,99-6,85 (3H, m), 5,19 (2H, s), 3,92 (3H, s), 3,43 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J=7,5 Hz).

#### Ejemplo 267

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 266 y clorodifluorometano, se obtuvo 3-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-difluorometoxifenil)propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 19.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,90-6,60 (7H, m), 6,34 (1H, t, J=73,8 Hz), 5,20 (2H, s), 3,92 (3H, s), 3,36 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,29 (2H, t, J=7,2 Hz).

#### Ejemplo de referencia 84

Mediante la utilización de 2-fluoroetanol, se obtuvo metanosulfonato de 2-fluoroetilo aceitoso incoloro siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 50.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,76-4,73 (1H, m), 4,60-4,58 (1H, m), 4,53-4,50 (1H, m), 4,43-4,41 (1H, m), 3,08 (3H, s).

#### Ejemplo de referencia 85

Mediante la utilización de 2,2-difluoroetanol, se obtuvo metanosulfonato de 2,2-difluoroetilo aceitoso incoloro

siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 50.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,01 (1H, tt, J=54,3, 3,9 Hz), 4,38 (2H, td, J=12,9, 3,9 Hz), 3,12 (3H, s).

#### 5 Ejemplo 268

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 266 y el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 84 se obtuvo 3-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-[2-(2-fluoroetoxi)fenil]propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,74 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,61-7,59 (2H, m), 7,49-7,31 (7H, m), 7,07 (1H, t, J=7,8 Hz), 6,92 (2H, d, J=8,7 Hz), 5,20 (2H, s), 4,90-4,87 (1H, m), 4,74-4,71 (1H, m), 4,37-4,35 (1H, m), 4,28-4,26 (1H, m), 3,92 (3H, s), 3,44 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,5 Hz).

#### 15 Ejemplo 269

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 266 y el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 85 se obtuvo 3-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-[2-(2,2-difluoroetoxi)fenil]propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,74 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,61-7,28 (9H, m), 7,08 (1H, t, J=7,8 Hz), 6,95-6,89 (2H, m), 6,22 (1H, tt, J=54,9, 3,9 Hz), 5,19 (2H, s), 4,29 (1H, td, J=12,9, 3,9 Hz), 3,92 (3H, s), 3,38 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,98 (2H, t, J=7,5 Hz).

#### 25 Ejemplo 270

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 267 se obtuvo 1-(2-difluorometoxifenil)-3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2.

30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,54-7,41 (4H, m), 7,38-7,16 (2H, m), 6,89 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,59 (1H, t, J=74,7 Hz), 5,69 (1H, s), 3,93 (3H, s), 3,36 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz).

#### 35 Ejemplo 271

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 268 se obtuvo 1-[2-(2-fluoroetoxi)fenil]-3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2.

35 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,73 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,55-7,42 (4H, m), 7,05 (1H, t, J=7,8 Hz), 6,91 (2H, d, J=8,7 Hz), 4,91-4,88 (1H, m), 4,75-4,72 (1H, m), 4,38-4,35 (1H, m), 4,29-4,26 (1H, m), 3,94 (3H, s), 3,43 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,5 Hz).

#### 40 Ejemplo 272

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 269 se obtuvo 1-[2-(2,2-difluoroetoxi)fenil]-3-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2.

45 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,73 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,56-7,41 (4H, m), 7,08 (1H, t, J=7,8 Hz), 6,92-6,87 (2H, m), 6,21 (1H, tt, J=54,9, 3,9 Hz), 5,67 (1H, s), 4,29 (1H, td, J= 12,9, 3,9 Hz), 3,94 (3H, s), 3,38 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,98 (2H, t, J=7,2 Hz).

#### 50 Ejemplo 273

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 270 y 2-bromopropano se obtuvo 1-(2-difluorometoxifenil)-3-[2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

55 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70-7,25 (5H, m), 7,20-6,80 (2H, m), 6,59 (1H, t, J=73,5Hz), 4,64 (1H, m), 3,93 (3H, s), 1,39 (3H, d, J=6,0 Hz).

#### 60 Ejemplo 274

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 270 y yoduro de etilo se obtuvo 1-(2-difluorometoxifenil)-3-[2-(3-etoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

65 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,60-7,46 (3H, m), 7,42 (1H, s), 7,31-7,16 (2H, m), 6,91 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,59 (1H, t, J=73,5 Hz), 4,18 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,92 (3H, s), 3,37 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,49 (3H, t, J=7,2 Hz).

**Ejemplo 275**

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 271 y 2-bromopropano se obtuvo 1-(2-fluoroetoxifenil)-3-[2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,73 (1H, d, J=7,2 Hz), 7,58-7,54 (2H, m), 7,45-7,41 (2H, m), 7,04 (1H, t, J=7,2 Hz), 6,92 (2H, t, J=8,1 Hz), 4,81 (2H, dt, J=47,4, 4,2 Hz), 4,64-4,60 (1H, m), 4,32 (2H, dt, J=23,1, 4,2 Hz), 3,89 (3H, s), 3,43 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,39 (6H, d, J=5,7 Hz).

**Ejemplo 276**

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 271 y 4-bromo-1-buteno, se obtuvo 3-[2-(3-but-3-eniloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-[2-(2-fluoroetoxi)fenil]propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,73 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,58-7,53 (2H, m), 7,45-7,42 (2H, m), 7,03 (1H, t, J=7,8 Hz), 6,92 (2H, t, J=8,4 Hz), 6,00-5,84 (1H, m), 5,21-5,09 (2H, m), 4,81 (2H, dt, J=47,4, 4,2 Hz), 4,32 (2H, dt, J=23,1, 4,2 Hz), 4,14 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,90 (3H, s), 3,43 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,64-2,61 (2H, m).

**Ejemplo 277**

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 271 y bromuro de isobutilo se obtuvo 1-[2-(2-fluoroetoxi)fenil]-3-[2-(3-isobutoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,73 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,57-7,51 (2H, m), 7,48-7,42 (2H, m), 7,40 (1H, t, J=7,5 Hz), 6,92 (2H, t, J=8,7 Hz), 4,81 (2H, dt, J=47,4, 4,2 Hz), 4,32 (2H, dt, J=23,1, 4,2 Hz), 3,90 (3H, s), 3,84 (2H, d, J=6,9 Hz), 3,43 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,23-2,14 (1H, m), 1,04 (6H, d, J=5,7 Hz).

**Ejemplo 278**

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 272 y 2-bromopropano se obtuvo 1-[2-(2,2-difluoroetoxi)fenil]-3-[2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,74 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,59-7,44 (3H, m), 7,41 (1H, s), 7,08 (1H, t, J=7,5 Hz), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,22 (1H, tt, J=54,6, 3,9 Hz), 4,65 (1H, sept., J=6,0 Hz), 4,29 (2H, td, J=12,9, 3,9 Hz), 3,90 (3H, s), 3,38 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,5 Hz), 1,40 (6H, d, J=6,0 Hz).

**Ejemplo 279**

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 272 y 1-bromopropano se obtuvo 1-[2-(2,2-difluoroetoxi)fenil]-3-[2-(3-propoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,74 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,61-7,43 (3H, m), 7,41 (1H, s), 7,08 (1H, t, J=7,5 Hz), 6,92-6,89 (2H, m), 6,23 (1H, tt, J=54,6, 3,9 Hz), 4,29 (2H, td, J=12,9, 3,9 Hz), 4,06 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,91 (3H, s), 3,38 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,5 Hz), 1,90 (2H, qt, J=7,2 Hz), 1,06 (3H, t, J=7,2 Hz).

**Ejemplo 280**

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 272 y yoduro de etilo se obtuvo 1-[2-(2,2-difluoroetoxi)fenil]-3-[2-(3-etoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,74 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,61-7,44 (3H, m), 7,41 (1H, s), 7,08 (1H, t, J=7,8 Hz), 6,93-6,90 (2H, m), 6,23 (1H, tt, J=54,6, 3,9 Hz), 4,29 (2H, td, J=12,9, 3,9 Hz), 4,18 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,92 (3H, s), 3,38 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,5 Hz), 1,50 (3H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo 281**

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 272 y bromuro de alilo se obtuvo 3-[2-(3-aliloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-[2-(2,2-difluoroetoxi)fenil]propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,74 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,60-7,44 (3H, m), 7,41 (1H, s), 7,08 (1H, t, J=7,5 Hz), 6,94-6,89

(2H, m), 6,41-6,04 (2H, m), 5,44 (1H, dd, J=17,4, 1,5 Hz), 5,31 (1H, dd, J=10,2, 1,5 Hz), 4,29 (2H, td, J=12,9, 3,9 Hz), 3,92 (3H, s), 3,38 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz).

#### Ejemplo 282

5 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 272 y 4-bromo-1-buteno, se obtuvo 3-[2-(3-but-3-eniloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-[2-(2,2-difluoroetoxi)fenil]propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,75 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,60-7,44 (3H, m), 7,42 (1H, s), 7,09 (1H, t, J=7,5 Hz), 6,93-6,89 (2H, m), 6,23 (1H, tt, J=54,6, 3,9 Hz), 5,99-5,85 (1H, m), 5,23-5,10 (2H, m), 4,29 (2H, td, J=12,9, 3,9 Hz), 4,14 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,91 (3H, s), 3,39 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,68-2,60 (2H, m).

#### Ejemplo 283

15 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 272 y (bromometil)ciclopropano se obtuvo 3-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-[2-(2,2-difluoroetoxi)fenil]propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,75 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,58-7,44 (3H, m), 7,41 (1H, s), 7,09 (1H, t, J=7,5 Hz), 6,93-6,90 (2H, m), 6,24 (1H, tt, J=54,6, 3,9 Hz), 4,29 (2H, td, J=12,9, 3,9 Hz), 3,94-3,91 (5H, m), 3,39 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,43-1,33 (1H, m), 0,70-0,63 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

#### Ejemplo 284

25 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 272 y el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 85 se obtuvo 3-[2-[3-(2,2-difluoroetoxi)-4-metoxifenil]oxazol-4-il]-1-[2-(2,2-difluoroetoxi)fenil]propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,74 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,65 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,50 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,50-7,42 (1H, m), 7,42 (1H, s), 7,08 (1H, t, J=7,5 Hz), 6,96-6,89 (2H, m), 6,42-5,95 (2H, m), 4,35-4,23 (4H, m), 3,92 (3H, s), 3,39 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,5 Hz).

#### Ejemplo 285

35 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 272 y bromuro de isobutilo se obtuvo 1-[2-(2,2-difluoroetoxi)fenil]-3-[2-(3-isobutoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,74 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,57-7,44 (3H, m), 7,41 (1H, s), 7,08 (1H, t, J=7,5 Hz), 6,92-6,89 (2H, m), 6,23 (1H, tt, J=54,6, 3,9 Hz), 4,29 (2H, td, J=12,9, 3,9 Hz), 3,90 (3H, s), 3,85 (2H, d, J=6,6 Hz), 3,38 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,19 (1H, qt, J=6,6 Hz), 1,05 (6H, d, J=6,6 Hz).

#### Ejemplo 286

45 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 35 y el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 70 se obtuvo 3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-metoximetoxifenil)propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 190.

50 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,66 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,56-7,38 (3H, m), 7,17 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,04 (1H, t, J=7,5 Hz), 6,92-6,88 (2H, m), 5,26 (2H, s), 4,21-4,08 (4H, m), 3,49 (3H, s), 3,40 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,51-1,45 (6H, m).

#### Ejemplo 287

55 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 286 se obtuvo 3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-hidroxifenil)propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 266.

60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 12,25 (1H, s), 7,82 (1H, dd, J=8,1, 1,5 Hz), 7,60-7,43 (4H, m), 6,98 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,92-6,86 (2H, m), 4,21-4,10 (4H, m), 3,44 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,03 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,51-1,43 (6H, m).

#### Ejemplo 288

65 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 287 y clorodifluorometano se obtuvo 3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-difluorometoxifenil)propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 19.



RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,51 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,60-7,45 (3H, m), 7,30 (1H, s), 7,28-7,19 (2H, m), 6,90 (1H, d, J=8,7 Hz), 6,58 (1H, t, J=7,5 Hz), 4,15 (4H, q, J=7,2 Hz), 3,36 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,47 (6H, t, J=7,2 Hz).

#### Ejemplo 289

5 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 287 y el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 84 se obtuvo 3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-[2-(2-fluoroetoxi)fenil]propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,74 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,56-7,41 (4H, m), 7,04 (1H, td, J=7,5, 0,9 Hz), 6,95-6,88 (2H, m), 4,81 (2H, dt, J=4,7, 4,2 Hz), 4,32 (2H, dt, J=2,7, 4,2 Hz), 4,21-4,10 (4H, m), 3,43 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,50-1,45 (6H, m).

#### Ejemplo 290

15 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 287 y el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 85 se obtuvo 3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-[2-(2,2-difluoroetoxi)fenil]propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,74 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,56-7,43 (3H, m), 7,41 (1H, s), 7,08 (1H, t, J=7,5 Hz), 6,90 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,23 (1H, tt, J=5,4, 3,9 Hz), 4,29 (2H, td, J=13,2, 3,9 Hz), 4,21-4,10 (4H, m), 3,38 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,98 (2H, t, J=7,5 Hz), 1,50-1,45 (6H, m).

#### Ejemplo 291

25 Una cantidad de 0,2 g del compuesto obtenido en el Ejemplo 223 y 0,1 ml de trietilamina se disolvieron en 5 ml de diclorometano, se añadieron 0,1 ml de cloruro de acetilo a la solución obtenida y la mezcla se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua dos veces y se eliminó el solvente mediante  
30 destilación. El residuo se purificó utilizando una columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=2:1), y los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron con etanol, proporcionando de esta manera 15 mg de acetato de 2-(3-[2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propionil)fenilo en polvo blanco.

35 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,83 (1H, dd, J=7,8, 1,5 Hz), 7,60-7,50 (3H, m), 7,42 (1H, s), 7,34-7,28 (1H, m), 7,12 (1H, dd, J=8,1, 0,9 Hz), 6,92 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,69-4,61 (1H, m), 3,90 (3H, s), 3,32 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,97 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,35 (3H, s), 1,40 (6H, d, J=6,0 Hz).

#### Ejemplo 292

40 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 35 y 1-(2-trifluorometoxifenil)etanona se obtuvo 3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-trifluorometoxifenil)propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 190.

45 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,58-7,41 (3H, m), 7,38 (1H, s), 7,35-7,29 (2H, m), 6,90 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,20-4,10 (4H, m), 3,34 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,00 (2H, t, J=6,9 Hz), 1,48 (6H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo 293

50 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 11 y 1-(2-trifluorometoxifenil)etanona se obtuvo 3-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-trifluorometoxifenil)propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 190. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,57-7,53 (3H, m), 7,49 (1H, s), 7,42-7,30 (2H, m), 6,90 (1H, d, J=8,7 Hz), 3,94-3,91 (5H, m), 3,34 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,42-1,30 (1H, m), 0,67-0,64 (2H, m), 0,40-0,36 (2H, m).

55 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 35 y los derivados acetofenona correspondientes se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 294 a 299 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 190.

#### Ejemplo 294

60 3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2,5-dimetoxifenil)propán-1-ona

Polvos blancos.

65 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,57-7,52 (2H, m), 7,40 (1H, s), 7,01 (1H, dd, J=9,0, 3,3 Hz), 6,90 (2H, t, J=8,4 Hz), 4,20-4,10 (4H, m), 3,85 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,39 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,98 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,47 (6H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo 295**

3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxi-5-metilfenil)propán-1-ona

5 Polvos blancos.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,61-7,49 (3H, m), 7,40 (1H, s), 7,25-7,20 (2H, m), 6,90 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,83 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,21-4,06 (6H, m), 3,41 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,28 (3H, s), 1,53-1,40 (9H, m).

**Ejemplo 296**

3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2,4-dimetilfenil)propán-1-ona

15 Polvos incoloros.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,63 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,54 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,51 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,42 (1H, s), 7,06-7,02 (2H, m), 6,90 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,17 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,14 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,30 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,49 (3H, s), 2,34 (3H, s), 1,48 (6H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo 297**

3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2,5-dimetilfenil)propán-1-ona

25 Cristales en forma de aguja incoloros.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,55 (1H, br s, J=8,7 Hz), 7,52 (1H, br s), 7,44 (1H, br d, J=8,7 Hz), 7,17-7,09 (2H, m), 6,90 (1H, d, J=8,7 Hz), 4,17 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,14 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,29 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,44 (3H, s), 2,33 (3H, s), 1,47 (6H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo 298**

3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxi-4-metilfenil)propán-1-ona

35 Polvos blancos.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,66 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,60-7,51 (2H, m), 7,39 (1H, s), 6,90 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,79 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,73 (1H, s), 4,21-4,08 (6H, m), 3,40 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,98 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,36 (3H, s), 1,53-1,45 (9H, m).

**Ejemplo 299**

3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxi-4-fluorofenil)propán-1-ona

45 Cristales en forma de aguja incoloros.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,78 (1H, dd, J=8,7, 7,2 Hz), 7,54 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,51 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,39 (1H, br s), 6,90 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,71-6,61 (2H, m), 4,16 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,14 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,11 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,39 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,98 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,49 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,47 (6H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo 300**

El compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 54 y (2-metoximetil)benzoato de metilo se utilizaron y se trataron siguiendo el procedimiento del Ejemplo 100, seguido del tratamiento según el Ejemplo de referencia 48, proporcionando 3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-metoximetilfenil)propán-1-ona en polvo blanca.

55 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,74 (1H, dd, J=7,8, 1,2 Hz), 7,64-7,27 (6H, m), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,73 (2H, s), 4,21-4,10 (4H, m), 3,43 (3H, s), 3,34 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,51-1,43 (6H, m).

60 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 54 y los derivados benzoato de metilo correspondientes se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 301 a 303 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 300.

**Ejemplo 301**

3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etilfenil)propán-1-ona

- 5 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,62-7,51 (4H, m), 7,43 (1H, s), 7,38-7,30 (2H, m), 6,90 (1H, d, J=8,7 Hz), 4,18-4,13 (4H, m), 3,31 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,81 (2H, q, J=7,5 Hz), 1,48 (6H, t, J=6,9 Hz), 1,20 (3H, t, J=7,5 Hz).

**Ejemplo 302**

10 3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2,3-dimetoxifenil)propán-1-ona

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,56-7,51 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,18-7,01 (3H, m), 6,90 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,21-4,10 (4H, m), 3,89 (6H, s), 3,38 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,48 (6H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo 303**

15 3-[2-(3,4-dietoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxi-3-metilfenil)propán-1-ona

- 20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,55-7,51 (2H, m), 7,40 (1H, s), 7,36-7,29 (2H, m), 7,04 (1H, t, J=7,2 Hz), 6,90 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,20-4,11 (4H, m), 3,83 (2H, q, J=7,5 Hz), 3,39 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,98 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,30 (3H, s), 1,48 (6H, t, J=6,9 Hz), 1,26 (3H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo 304**

- 25 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 58 y 1-(2-etoxi-4-fluorofenil)etanona se obtuvo 1-(2-etoxi-4-fluorofenil)-3-[2-(3-etoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona en polvo amarillo pálido siguiendo el procedimiento del Ejemplo 190.

- 30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,77 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,56 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,51 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,40 (1H, s), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,71-6,61 (2H, m), 4,21-4,07 (4H, m), 3,92 (3H, s), 3,39 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,98 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,52-1,47 (6H, m).

**Ejemplo 305**

- 35 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 58 y 1-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)etanona se obtuvo 3-[2-(3-etoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)propán-1-ona aceitosa incolora siguiendo el procedimiento del Ejemplo 190.

- 40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,77 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,57 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,51 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,40 (1H, s), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,71-6,61 (2H, m), 4,63 (1H, sept., J=6,0 Hz), 4,18 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,92 (3H, s), 3,38 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,98 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,50 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,42 (6H, d, J=6,0 Hz).

**Ejemplo 306**

- 45 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 68 y 1-(2-etoxi-5-metilfenil)etanona se obtuvo 1-(2-etoxi-5-metilfenil)-3-[2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 190.

- 50 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,60-7,40 (3H, m), 7,39 (1H, s), 7,24-7,19 (1H, m), 6,91 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,83 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,69-4,58 (1H, m), 4,10 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,89 (3H, s), 3,41 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,98 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,29 (3H, s), 1,48-1,38 (9H, m).

**Ejemplo 307**

- 55 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 68 y 1-(2-etoxi-4-metilfenil)etanona se obtuvo 1-(2-etoxi-4-metilfenil)-3-[2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 190.

- 60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,66 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,59-7,53 (2H, m), 7,39 (1H, s), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,79 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,73 (1H, s), 4,58-4,71 (1H, m), 4,12 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,90 (1H, s), 3,40 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,98 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,36 (3H, s), 1,48 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,40 (6H, d, J=6,0 Hz).

**Ejemplo 308**

- 65 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 136 y clorodifluorometano, se obtuvo 3-[2-(3-difluorometoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el

procedimiento del Ejemplo 4.

5 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, m), 7,83 (1H, dd, J= 8,4, 2,1 Hz), 7,78 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,58 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,47 (1H, s), 7,32 (1H, m), 7,00 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,58 (1H, t, J=74,7 Hz), 3,93 (3H, s), 3,59 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,57 (3H, s).

### Ejemplo 309

10 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 136 y el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 85 se obtuvo 3-(2-[3-(2,2-difluoroetoxi)-4-metoxifenil]oxazol-4-il)-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

15 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, dd, J=4,5, 0,9 Hz), 7,66 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,60-7,54 (2H, m), 7,46 (1H, s), 7,35-7,31 (1H, m), 6,94 (1H, d, J=8,7 Hz), 6,16 (1H, tt, J=54,9, 1,2 Hz) 4,29 (2H, td, J=12,9, 1,2 Hz), 3,92 (3H, s), 3,61 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,01 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,58 (3H, s).

### Ejemplo 310

20 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 136 y el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 84 se obtuvo 3-(2-[3-(2-fluoroetoxi)-4-metoxifenil]oxazol-4-il)-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

25 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50-8,49 (1H, m), 7,63-7,54 (3H, m), 7,45 (1H, s), 7,34-7,27 (1H, m), 6,93 (1H, d, J=8,7 Hz), 4,88 (1H, t, J=4,2 Hz), 4,72 (1H, t, J=4,2 Hz), 4,39 (1H, t, J=4,2 Hz), 4,30 (1H, t, J=4,2 Hz), 3,92 (3H, s), 3,60 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,57 (3H, s).

### Ejemplo 311

30 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 136 y 2-bromobutano se obtuvo 3-[2-(3-sec-butoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona aceitosa amarilla siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

35 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, dd, J=4,5, 1,2 Hz), 7,59-7,55 (3H, m), 7,54 (1H, s), 7,45-7,30 (1H, m), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,43-4,37 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,60 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,57 (3H, s), 1,86-1,62 (2H, m), 1,34 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,00 (3H, t, J=6,6 Hz).

### Ejemplo 312

40 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 136 y 3-bromopentano se obtuvo 3-{2-[3-(1-etilpropoxi)-4-metoxifenil]oxazol-4-il}-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

45 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, dd, J=4,5, 1,2 Hz), 7,61-7,53 (3H, m), 7,45 (1H, s), 7,34-7,30 (1H, m), 6,91 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,28-4,20 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,60 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,57 (3H, s), 1,78-1,68 (4H, m), 0,98 (6H, t, J=6,6 Hz).

### Ejemplo 313

50 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 101 y clorodifluorometano se obtuvo 3-[2-(3-difluorometoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4.

55 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,85-7,80 (2H, m), 7,70 (1H, m), 7,50-7,40 (2H, m), 7,0-6,9 (3H, m), 6,58 (1H, t, J=74,4 Hz), 4,14 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,93 (3H, s), 3,42 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,48 (3H, t, J=6,9 Hz).

### Ejemplo 314

60 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 101 y el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 85 se obtuvo 3-[2-[3-(2,2-difluoroetoxi)-4-metoxifenil]oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,73-7,63 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,46-7,39 (2H, m), 7,01-6,91 (3H, m), 6,16 (1H, tt, J=54,9, 1,2 Hz), 4,29 (2H, td, J=12,9, 1,2 Hz), 4,14 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,91 (3H, s), 3,43 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,48 (3H, t, J=7,2 Hz).

**Ejemplo 315**

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 101 y el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 84 se obtuvo 1-(2-etoxifenil)-3-{2-[3-(2-fluoroetoxi)-4-metoxifenil]oxazol-4-il}propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,69 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,61 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,55 (1H, s), 7,44-7,39 (2H, m), 7,00-6,91 (3H, m), 4,81 (2H, dt, J=47,4, 4,2 Hz), 4,32 (2H, dt, J=23,1, 4,2 Hz), 4,17-4,10 (2H, m), 3,90 (3H, s), 3,41 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,46 (3H, t, J=5,7 Hz).

**Ejemplo de referencia 86**

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 59 y el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 85 se obtuvo 4-benciloxi-3-(2,2-difluoroetoxi)benzoato de etilo en polvo blanco siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71 (1H, dd, J=8,4, 2,1 Hz), 7,61 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,44-7,29 (5H, m), 6,95 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,11 (1H, tt, J=54,9, 4,2 Hz), 5,19 (2H, s), 4,38-4,21 (4H, m), 1,39 (3H, t, J=7,2 Hz).

**Ejemplo de referencia 87**

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 86 se obtuvo ácido 4-benciloxi-3-(2,2-difluoroetoxi)benzoico en polvo blanco siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 3.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>) δ: 7,61 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,54 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,50-7,30 (5H, m), 7,18 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,38 (1H, tt, J=54,3, 3,6 Hz), 5,22 (2H, s), 4,37 (2H, td, J=14,7, 3,6 Hz).

**Ejemplo de referencia 88**

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 87 se obtuvo 4-benciloxi-3-(2,2-difluoroetoxi)benzamida en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 4.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>) δ: 7,86 (1H, br s), 7,56-7,29 (7H, m), 7,25 (1H, br s), 7,14 {1H, d, J=8,4 Hz), 6,40 (1H, tt, J=54,3, 3,6 Hz), 5,20 (2H, s), 4,34 (2H, td, J=14,7, 3,6 Hz).

**Ejemplo de referencia 89**

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 88 se obtuvo 2-[4-benciloxi-3-(2,2-difluoroetoxi)fenil]-4-clorometil-oxazol en polvo blanco siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 5.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,68-7,60 (3H, m), 7,45-7,30 (5H, m), 7,01 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,12 (1H, tt, J=54,9, 4,2 Hz), 5,18 (2H, s), 4,56 {2H, s), 4,30 (2H, td, J=13,2, 4,2 Hz).

**Ejemplo de referencia 90**

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 89 se obtuvo 2-{2-[4-benciloxi-3-(2,2-difluoroetoxi)fenil]oxazol-4-ilmetil}malonato de dimetilo en polvo blanco siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 47.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,63-7,57 (2H, m), 7,45-7,30 (6H, m), 6,99 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,12 (1H, tt, J=54,9, 4,2 Hz), 5,18 (2H, s), 4,29 (2H, td, J=13,2, 4,2 Hz), 3,89 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,75 (6H, s), 3,18 (2H, t, J=7,5 Hz).

**Ejemplo de referencia 91**

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 90 se obtuvo 3-{2-[4-benciloxi-3-(2,2-difluoroetoxi)fenil]oxazol-4-il}propionato de metilo en polvo parduzco siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 48.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,64-7,59 (2H, m), 7,42-7,33 (6H, m), 6,99 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,12 (1H, tt, J=54,9, 4,2 Hz), 5,18 (2H, s), 4,29 (2H, td, J=13,2, 4,2 Hz), 3,68 (3H, s), 2,91 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,72 (2H, t, J=7,5 Hz).

**Ejemplo 316**

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 91 se obtuvo 2-(2-[4-benciloxi-3-(2,2-difluoroetoxi)fenil]oxazol-4-ilmetil)-3-(3-metilpiridin-2-il)-3-oxopropionato de metilo aceitoso amarillo pálido siguiendo el procedimiento del Ejemplo 100.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, d, J=4,5 Hz), 7,60-7,52 (3H, m), 7,46-7,30 (7H, m), 6,97 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,11 (1H, tt, J=54,9, 4,2 Hz), 5,24-5,16 (3H, m), 4,27 (2H, td, J=13,2, 4,2 Hz), 3,66 (3H, s), 3,34-3,22 (2H, m), 2,60 (3H, s).

#### 5 Ejemplo 317

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 316 se obtuvo 3-{2-[3-(2,2-difluoroetoxi)-4-hidroxifenil]oxazol-4-il}-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 136.

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, d, J=4,5 Hz), 7,61-7,57 (2H, m), 7,52 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,34-7,30 (1H, m), 7,00 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,11 (1H, tt, J=54,9, 4,2 Hz), 6,07 (1H, s), 4,32 (2H, td, J=13,2, 4,2 Hz), 3,59 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,57 (3H, s).

#### 15 Ejemplo 318

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 317 y yoduro de metilo se obtuvo 3-{2-[3-(2,2-difluoroetoxi)-4-etoxifenil]oxazol-4-il}-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,51 (1H, d, J=4,5 Hz), 7,66-7,57 (3H, m), 7,46 (1H, s), 7,34-7,30 (1H, m), 6,94 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,14 (1H, tt, J=54,6, 3,9 Hz), 4,28 (2H, td, J=12,9, 3,9 Hz), 4,13 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,60 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,57 (3H, s), 1,47 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### 25 Ejemplo 319

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 317 y 2-bromopropano se obtuvo 3-{2-[3-(2,2-difluoroetoxi)-4-isopropoxifenil]oxazol-4-il}-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,51 (1H, d, J=4,5 Hz), 7,65-7,57 (3H, m), 7,46 (1H, s), 7,34-7,30 (1H, m), 6,95 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,12 (1H, tt, J=54,6, 3,9 Hz), 4,62-4,54 (1H, m), 4,26 (2H, td, J=12,9, 3,9 Hz), 3,60 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,57 (3H, s), 1,37 (6H, d, J=6,0 Hz).

#### 35 Ejemplo 320

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ácido 2-difluorometoxi-benzoico se obtuvo N-[2-(3-benciloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-difluorometoxibenzamida en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,10 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,64-7,57 (3H, m), 7,51-7,45 (4H, m), 7,40-7,26 (4H, m), 7,15 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,95 (1H, d, J=9,0 Hz), 6,59 (1H, t, J=72,9 Hz), 5,20 (2H, s), 4,61 (2H, d, J=5,4 Hz), 3,93 (3H, s).

#### Ejemplo 321

45 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 320 se obtuvo 2-difluorometoxi-N-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]benzamida en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2.

50 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,09 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,64-7,45 (5H, m), 7,32 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,15 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,91 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,60 (1H, t, J=72,9 Hz), 5,77 (1H, s), 4,61 (2H, d, J=5,1 Hz), 3,94 (3H, s).

#### Ejemplo 322

55 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 321 y bromuro de alilo se obtuvo N-[2-(3-aliloxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-difluorometoxibenzamida en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,10 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,64-7,30 (6H, m), 7,15 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,94 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,61 (1H, t, J=75 Hz), 6,17-6,08 (1H, m), 5,45 (1H, dd, J=17,1, 1,5 Hz), 5,32 (1H, dd, J=10,5, 1,5 Hz), 4,70 (2H, t, J=5,4 Hz), 4,62 (2H, t, J=5,4 Hz), 3,93 (3H, s).

#### Ejemplo 323

65 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 321 y 2-bromopropano se obtuvo 2-difluorometoxi-N-[2-(3-isopropoxi-4-metoxifenil)oxazol-4-ilmetil]benzamida en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,10 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,64-7,30 (6H, m), 7,15 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,94 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,61

(1H, t, J=75 Hz), 4,70-4,61 (5H, m), 3,91 (3H, s), 1,39 (6H, d, J=6,0 Hz).

#### Ejemplo 324

5 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 17 y 3-bromopentano se obtuvo N-[2-(3-(1-etilpropoxi)-4-metoxifenil]oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,58 (1H, br s), 8,39 (1H, d, J=4,5 Hz), 7,63-7,55 (4H, m), 7,32-7,28 (1H, m), 6,92 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,59 (2H, d, J=6,0 Hz), 4,28-4,20 (1H, m), 3,90 (3H, s), 2,76 (3H, s), 1,82-1,68 (4H, m), 0,99 (6H, t, J=7,5 Hz).

10

#### Ejemplo 325

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 2 y 3-bromopentano se obtuvo 2-etoxi-N-(2-[3-(1-etilpropoxi)-4-metoxifenil]oxazol-4-ilmetil]benzamida en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

15

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,57 (1H, br s), 8,24 (1H, dd, J=8,1, 1,8 Hz), 7,62-7,56 (3H, m), 7,45-7,39 (1H, m), 7,07 (1H, t, J=8,1 Hz), 6,96-6,91 (2H, m), 4,63 (2H, dd, J=5,4, 0,9 Hz), 4,26-4,14 (3H, m), 3,90 (3H, s), 1,79-1,69 (4H, m), 1,49 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,00 (6H, t, J=7,2 Hz).

20

#### Ejemplo de referencia 92

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 44 se obtuvo 2-[2-(3-benciloxi-4-difluorometoxifenil]oxazol-4-ilmetil]malonato de dimetilo aceitoso incoloro siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 47.

25

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, s), 7,59 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,48-7,22 (6H, m), 6,62 (1H, t, J=74,7 Hz), 5,21 (2H, s), 3,90 (1H, t, J=7,5 Hz), 3,73 (6H, s), 3,20 (2H, t, J=7,5 Hz).

#### Ejemplo de referencia 93

30

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 92 se obtuvo 3-{2-[3-benciloxi-4-(difluorometoxi)fenil]oxazol-4-il]propionato de metilo en polvo amarillo pálido siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 48.

35

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,48-7,31 (6H, m), 7,24 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,62 (1H, t, J=74,7 Hz), 5,21 (2H, s), 3,70 (3H, s), 2,93 (2H, t, J= 7,2 Hz), 2,71 (2H, t, J=7,2 Hz).

#### Ejemplo 326

40

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 93 se obtuvo 2-[2-(3-benciloxi-4-difluorometoxifenil]oxazol-4-ilmetil]-3-(3-metilpiridín-2-il)-3-oxopropionato de metilo aceitoso incoloro siguiendo el procedimiento del Ejemplo 100.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, dd, J=4,8, 1,2 Hz), 7,67-7,30 (10H, m), 7,21 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,60 (1H, t, J=74,7 Hz), 5,18 (2H, s), 4,11 (1H, t, J=7,2 Hz), 3,65 (3H, s), 3,45-3,20 (2H, m), 2,60 (3H, s).

45

#### Ejemplo 327

El compuesto obtenido en el Ejemplo 326 se utilizó y se trató siguiendo el procedimiento del Ejemplo 125, seguido del tratamiento según el procedimiento del Ejemplo 2, proporcionando 3-[2-(4-difluorometoxi-3-hidroxifenil]oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca.

50

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, dd, J=4,5, 1,2 Hz), 7,67-7,45 (4H, m), 7,33-7,30 (1H, m), 7,16 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,58 (1H, t, J=75 Hz), 5,76 (1H, s), 3,60 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,57 (3H, s).

55

#### Ejemplo 328

Se disolvió una cantidad de 0,15 g del compuesto obtenido en el Ejemplo 327 y 0,18 ml de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en 3 ml de etanol y seguidamente se añadieron 0,15 g de (bromometil)ciclopropano a la solución obtenida, y la mezcla obtenida se calentó y se sometió a reflujo durante la noche. Tras enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción obtenida y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1). Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de etanol acuoso al 80%, proporcionando de esta manera 42 mg de 3-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil]oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca.

60

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,51 (1H, dd, J=4,8, 1,2 Hz), 7,60-7,53 (3H, m), 7,50 (1H, s), 7,35-7,31 (1H, m), 7,21 (1H, d,

65

J=8,1 Hz ), 6,68 (1H, t, J=75,3 Hz), 3,95 (2H, d, J=6,9 Hz), 3,60 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,58 (3H, s), 1,37-1,25 (1H, m), 0,69-0,63 (2H, m), 0,40-0,34 (2H, m).

### Ejemplo 329

5 Se disolvió una cantidad de 80 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 327 y 0,09 ml de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en 2 ml de etanol y seguidamente se añadieron 80 mg de 1-bromopropano a la solución obtenida, y se calentó y se sometió a reflujo durante la noche. Tras dejar enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción obtenida y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1). Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de etanol acuoso al 80%, proporcionando de esta manera 25 mg de 3-[2-(4-difluorometoxi-3-propoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca.

15 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,51 (1H, dd, J=4,8, 1,2 Hz), 7,61-7,53 (3H, m), 7,50 (1H, s), 7,35-7,31 (1H, m), 7,20 (1H, d, J=8,1 Hz ), 6,61 (1H, t, J=75 Hz), 4,07 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,60 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,58 (3H, s), 1,87 (2H, td, J= 7,5, 6,6 Hz), 1,07 (3H, t, J=7,5 Hz).

### Ejemplo 330

20 Se disolvió una cantidad de 0,15 g del compuesto obtenido en el Ejemplo 327 y 0,18 ml de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en 3 ml de etanol y seguidamente se añadieron 0,15 g de bromuro de alilo a la solución obtenida, y se calentó y se sometió a reflujo durante 2 horas. Tras dejar enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción obtenida y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se concentró y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1). Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de etanol acuoso al 80%, proporcionando de esta manera 70 mg de 3-[2-(3-aliloxi-4-difluorometoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca.

30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,51 (1H, dd, J=4,5, 1,2 Hz), 7,62-7,56 (3H, m), 7,50 (1H, s), 7,50-7,31 (1H, m), 7,22 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,62 (1H, t, J=75 Hz), 6,12-6,02 (1H, m), 5,46 (1H, dd, J=17,4, 1,5 Hz), 5,33 (1H, dd, J=10,8, 1,5 Hz), 4,68 (2H, d, J=8,1 Hz), 3,61 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,02 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,58 (3H, s).

### Ejemplo 331

35 Se disolvió una cantidad de 80 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 327 y 0,09 ml de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en 2 ml de etanol y seguidamente se añadieron 80 mg de 4-bromo-1-buteno a la solución obtenida, y se calentó y se sometió a reflujo durante la noche. Tras dejar enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción obtenida y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1). Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de etanol acuoso al 80%, proporcionando de esta manera 22 mg de 3-[2-(3-but-3-eniloxi-4-difluorometoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca.

45 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,51 (1H, dd, J=4,8, 1,2 Hz), 7,61-7,54 (3H, m), 7,50 (1H, s), 7,35-7,31 (1H, m), 7,20 (1H, d, J=8,4 Hz ), 6,62 (1H, t, J=75 Hz), 5,98-5,83 (1H, m), 5,24-5,12 (2H, m), 4,16 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,61 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,03 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,64-2,58 (5H, m).

### Ejemplo 332

50 Se disolvió una cantidad de 0,15 g del compuesto obtenido en el Ejemplo 327 y 0,18 ml de DBU en 3 ml de etanol y seguidamente se añadieron 0,15 g de 2-bromopropano a la solución obtenida, y se calentó y se sometió a reflujo durante la noche. Tras dejar enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción obtenida y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1). Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de etanol acuoso al 80%, proporcionando de esta manera 70 mg de 3-[2-(4-difluorometoxi-3-isopropoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca.

60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,51 (1H, dd, J=4,8, 0,9 Hz), 7,63-7,53 (3H, m), 7,50 (1H, s), 7,35-7,31 (1H, m), 7,20 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,61 (1H, t, J=75 Hz), 4,73-4,65 (1H, m), 3,61 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,02 (2H, J=7,2 Hz), 2,58 (3H, s), 1,39 (6H, d, J=6,0 Hz).

### Ejemplo 333

65 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 327 y yoduro de etilo se obtuvo 3-[2-(4-difluorometoxi-3-etoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo



330.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, dd, J=4,5, 1,2 Hz), 7,61-7,49 (4H, m), 7,35-7,30 (1H, m), 7,20 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,62 (1H, t, J=75 Hz), 4,18 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,61 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,02 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,58 (3H, s), 1,47 (3H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo 334**

Se disolvió una cantidad de 60 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 229 y 0,2 ml de DBU en 4 ml de etanol y seguidamente se añadieron 0,2 ml de yoduro de etilo a la solución obtenida, y se calentó y se sometió a reflujo durante 2 horas. Tras dejar enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción obtenida y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1). Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de etanol, proporcionando de esta manera 36 mg de 3-[2-(4-difluorometoxi-3-etoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona en polvo blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71 (1H, dd, J= 7,5, 1,8 Hz), 7,60-7,34 (4H, m), 7,01-6,91 (2H, m), 7,20 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,62 (1H, t, J=75 Hz), 4,22-4,07 (4H, m), 3,43 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J 7,2 Hz), 1,50-1,40 (6H, m).

**Ejemplo 335**

Se disolvió una cantidad de 0,15 g del compuesto obtenido en el Ejemplo 229 y 0,17 ml de DBU en 4 ml de etanol y seguidamente se añadieron 0,14 g de bromuro de alilo a la solución obtenida, y se calentó y se sometió a reflujo durante 2 horas. Tras dejar enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción obtenida y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1). Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de etanol acuoso al 80%, proporcionando de esta manera 90 mg de 3-[2-(3-aliloxi-4-difluorometoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona en polvo blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,62-7,56 (2H, m), 7,46-7,40 (2H, m), 7,22 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,01-6,92 (2H, m), 6,62 (1H, t, J=75 Hz), 6,15-6,00 (1H, m), 5,45 (1H, dd, J=17,1, 1,5 Hz), 5,32 (1H, dd, J=10,5, 1,5 Hz), 4,67 (2H, d, J 8,1 Hz), 4,14 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,42 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,5 Hz), 1,48 (3H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo 336**

Se disolvió una cantidad de 0,12 g del compuesto obtenido en el Ejemplo 229 y 0,14 ml de DBU en 3 ml de etanol y seguidamente se añadieron 0,12 g de (bromometil)ciclopropano a la solución obtenida, y se calentó y se sometió a reflujo durante la noche. Tras dejar enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción obtenida y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1). Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de etanol, proporcionando de esta manera 80 mg de 3-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona en polvo blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,59-7,54 (2H, m), 7,46-7,40 (2H, m), 7,21 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,01-6,95 (2H, m), 6,68 (1H, t, J=75 Hz), 4,14 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,95 (2H, d, J=6,9 Hz), 3,42 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 1,47 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,34-1,28 (1H, m), 0,69-0,63 (2H, m), 0,40-0,34 (2H, m).

**Ejemplo 337**

Se disolvió una cantidad de 0,12 g del compuesto obtenido en el Ejemplo 229 y 0,14 ml de DBU en 3 ml de etanol y seguidamente se añadieron 0,12 g de 4-bromo-1-buteno a la solución obtenida, y se calentó y se sometió a reflujo durante la noche. Tras dejar enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción obtenida y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1). Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de etanol, proporcionando de esta manera 80 mg de 3-[2-(3-but-3-eniloxi-4-difluorometoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona en polvo blanca.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70 (1H, dd, J= 7,8, 1,8 Hz), 7,61-7,54 (2H, m), 7,45-7,40 (2H, m), 7,20 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,00-6,92 (2H, m), 6,62 (1H, t, J=75 Hz), 5,97-5,83 (1H, m), 5,23-5,12 (2H, N), 4,18-4,10 (4H, m), 3,42 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,63-2,56 (4H, m), 1,47 (3H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo 338**

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 97 y yoduro de etilo se obtuvo N-[2-(4-difluorometoxi-3-etoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,60 (1H, br s), 8,39 (1H, d, J=3,6 Hz), 7,67-7,57 (4H, m), 7,33-7,20 (2H, m), 6,63 (1H, t, J=75 Hz), 4,60 (2H, d, J=5,7 Hz), 4,20 (2H, q, J=6,9 Hz), 2,76 (3H, s), 1,48 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo 339

5 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 97 y bromuro de alilo se obtuvo N-[2-(3-aliloxi-4-difluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida sólida blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,60 (1H, br s), 8,40-8,39 (1H, m), 7,67 (1H, s), 7,65-7,58 (3H, m), 7,33-7,22 (3H, m), 6,63 (1H, t, J=75 Hz), 6,13-6,03 (1H, m), 5,50-5,32 (2H, m), 4,70-4,68 (2H, m), 4,60 (2H, d, J=8,7 Hz), 2,76 (3H, s).

#### Ejemplo 340

15 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 97 y 1-bromopropano se obtuvo N-[2-(4-difluorometoxi-3-propoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,58 (1H, br s), 8,39 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,67-7,57 (4H, m), 7,33-7,20 (2H, m), 6,62 (1H, t, J=75 Hz), 4,60 (2H, d, J=6,0 Hz), 4,08 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,76 (3H, s), 1,94-1,82 (2H, m), 1,07 (3H, t, J=7,5 Hz).

#### 20 Ejemplo 341

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 97 y 2-bromopropano se obtuvo N-[2-(4-difluorometoxi-3-isopropoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida sólida blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

25 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,58 (1H, br s), 8,39-8,38 (1H, m), 7,67-7,57 (4H, m), 7,33-7,19 (2H, m), 6,62 (1H, t, J=75 Hz), 4,74-4,67 (1H, m), 4,59 (2H, d, J=6,0 Hz), 2,76 (3H, s), 1,39 (6H, d, J=6,0 Hz).

#### Ejemplo 342

30 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 97 y 3-bromopentano se obtuvo N-[2-(4-difluorometoxi-3-(1-etilpropoxi)fenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida aceitosa incolora siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

35 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,58 (1H, br s), 8,40-8,38 (1H, m), 7,67 (1H, s), 7,63-7,55 (3H, m), 7,33-7,20 (3H, m), 6,61 (1H, t, J=75 Hz), 4,59 (2H, d, J=6,0 Hz), 4,33 (1H, qt, J=6,0 Hz), 2,76 (3H, s), 1,79-1,70 (4H, m), 0,98 (6H, t, J=7,2 Hz).

#### Ejemplo 343

40 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 97 y 4-bromo-1-buteno se obtuvo N-[2-(3-but-3-eniloxi-4-difluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida aceitosa incolora siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,58 (1H, br s), 8,40-8,38 (1H, m), 7,67 (1H, s), 7,64-7,58 (3H, m), 7,33-7,20 (2H, m), 6,63 (1H, t, J=75 Hz), 5,95-5,84 (1H, m), 5,23-5,13 (2H, m), 4,61-4,59 (2H, m), 4,18 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,76 (3H, s), 2,64-2,58 (2H, m).

#### 45 Ejemplo 344

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 97 y bromuro de isobutilo se obtuvo N-[2-(4-difluorometoxi-3-isobutoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida aceitosa incolora siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

50 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,60 (1H, br s), 8,39 (1H, br s), 7,68 (1H, s), 7,62-7,57 (3H, m), 7,33-7,20 (2H, m), 6,61 (1H, t, J=75 Hz), 4,60 (2H, d, J=6,0 Hz), 3,88 (2H, d, J=6,3 Hz), 2,76 (3H, s), 2,19-2,04 (1H, m), 1,06 (6H, d, J=6,3 Hz).

#### Ejemplo 345

55 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 97 y (bromometil)ciclobutano se obtuvo N-[2-(3-ciclobutilmetoxi-4-difluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida aceitosa incolora siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,60 (1H, br s), 8,40 (1H, br s), 7,68 (1H, s), 7,64-7,59 (3H, m), 7,33-7,20 (2H, m), 6,61 (1H, t, J=75 Hz), 4,60 (2H, d, J=6,0 Hz), 4,08 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,89-2,76 (4H, m), 2,25-2,12 (2H, m), 2,04-1,92 (4H, m).

#### Ejemplo 346

65 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 46 y ácido 2-etoxibenzoico se obtuvo N-[2-(3-benciloxi-4-difluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 96.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,56 (1H, br s), 8,24 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,73 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,68-7,61 (2H, m), 7,48-7,24 (7H, m), 7,07 (1H, t, J=8,1 Hz), 6,95 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,63 (1H, J=75 Hz), 5,21 (2H, s), 4,63 (2H, d, J=5,4 Hz), 4,18 (2H, q, J=6,9 Hz), 1,48 (3H, t, J=6,9 Hz).

5

**Ejemplo 347**

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 346 se obtuvo N-[2-(4-difluorometoxi-3-hidroxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 97.

10

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,60 (1H, br s), 8,23 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,71-7,60 (2H, m), 7,57 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,46-7,39 (1H, m), 7,19 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,07 (1H, t, J=8,1 Hz), 6,95 (1H, d, J= 8,4 Hz), 6,61 (1H, t, J=73,2 Hz), 6,02 (1H, br s), 4,64 (2H, dd, J=5,4, 0,9 Hz), 4,19 (2H, q, J=6,9 Hz), 1,49 (3H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo 348**

Se disolvió una cantidad de 80 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 347 y 0,1 ml de DBU en 2 ml de etanol y seguidamente se añadieron 80 mg de bromuro de isobutilo a la solución obtenida, y se calentó y se sometió a reflujo durante la noche. Tras dejar enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción obtenida y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=3:1). Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de etanol acuoso al 80%, proporcionando de esta manera 30 mg de N-[2-(4-difluorometoxi-3-isobutoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida en polvo blanca.

20

25 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,54 (1H, br s), 8,24 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,67 (1H, s), 7,66-7,57 (2H, m), 7,45-7,39 (1H, m), 7,23 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,07 (1H, t, J=8,1 Hz), 6,95 (1H, d, J=7,5 Hz), 6,62 (1H, t, J=75 Hz), 4,64 (2H, d, J=5,1 Hz), 4,19 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,87 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,17 (1H, qt, J=6,6 Hz), 1,49 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,07 (6H, d, J=6,9 Hz).

**Ejemplo 349**

30

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 347 y yoduro de etilo se obtuvo N-[2-(4-difluorometoxi-3-etoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 348.

35 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,56 (1H, br s), 8,24 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,67-7,58 (3H, m), 7,46-7,40 (1H, m), 7,24-7,21 (1H, m), 7,08 (1H, t, J=7,8 Hz), 6,95 (1H, d, J= 7,8 Hz), 6,64 (1H, t, J=75 Hz), 4,63 (1H, d, J=5,1 Hz), 4,23-4,15 (4H, m), 1,52-1,46 (6H, m).

**Ejemplo 350**

40 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 347 y 1-bromopropano se obtuvo N-[2-(4-difluorometoxi-3-propoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 348.

45 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,56 (1H, br s), 8,24 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,67 (1H, s), 7,64-7,57 (2H, m), 7,46-7,40 (1H, m), 7,23 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,07 (1H, t, J=7,5 Hz), 6,95 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,63 (1H, t, J=75 Hz), 4,64, (2H, d, J=5,4 Hz), 4,19 (2H, q, J=7,2 Hz), 4,07 (2H, t, J=6,6 Hz), 1,90 (2H, qt, J=7,2, 6,6 Hz), 1,49 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,08 (3H, t, J=7,2 Hz).

**Ejemplo 351**

50

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 347 y bromuro de alilo se obtuvo N-[2-(3-aliloxi-4-difluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 348.

55 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,55 (1H, br s), 8,24 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,68 (1H, s), 7,65-7,60 (2H, m), 7,46-7,40 (1H, m), 7,25-7,23 (1H, m), 7,08 (1H, t, J=7,8 Hz), 6,96 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,64 (1H, t, J=74,7 Hz), 6,10-6,03 (1H, m), 5,47 (1H, dd, J=17,4, 1,5 Hz), 5,34 (1H, dd, J=10,5, 1,5 Hz), 4,69 (2H, dt, J=5,1, 1,5 Hz), 4,63 (2H, dd, J=5,4, 1,2 Hz), 4,19 (2H, q, J=6,9 Hz), 1,49 (3H, t, J=6,9 Hz).

**Ejemplo 352**

60

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 347 y 2-bromopropano se obtuvo N-[2-(4-difluorometoxi-3-isopropoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 348.

65 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,57 (1H, br s), 8,24 (1H, dd, J= 7,5, 1,8 Hz), 7,67 (1H, s), 7,65-7,57 (2H, m), 7,46-7,40 (1H, m), 7,26-7,21 (1H, m), 7,08 (1H, t, J=7,5 Hz), 6,95 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,63 (1H, t, J=75 Hz), 4,74-4,62 (3H, m), 4,19 (2H,

q, J=6,9 Hz), 1,49 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,40 (6H, d, J=6,3 Hz).

### Ejemplo 353

- 5 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 347 y (bromometil)ciclopropano se obtuvo N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 348.

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,55 (1H, br s), 8,24 (1H, dd, J=8,1, 1,8 Hz), 7,67 (1H, s), 7,61-7,58 (2H, m), 7,46-7,39 (1H, m), 7,26-7,21 (1H, m), 7,07 (1H, t, J=7,5 Hz), 6,95 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,70 (1H, t, J=7,5 Hz), 4,63 (2H, dd, J=5,4, 0,9 Hz), 4,19 (2H, q, J=6,9 Hz), 1,49 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,35-1,30 (1H, m), 0,71-0,64 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

### Ejemplo 354

- 15 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 347 y 4-bromo-1-buteno se obtuvo N-[2-(3-but-3-eniloxi-4-difluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 348.

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,56 (1H, br s), 8,24 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,67 (1H, s), 7,64-7,58 (2H, m), 7,46-7,40 (1H, m), 7,26-7,21 (1H, m), 7,08 (1H, t, J=7,5 Hz), 6,95 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,64 (1H, t, J=7,5 Hz), 5,92-5,86 (1H, m), 5,24-5,13 (2H, m), 4,64 (2H, d, J=5,1 Hz), 4,22-4,14 (4H, m), 2,65-2,58 (2H, m), 1,49 (3H, t, J=6,9 Hz).

### Ejemplo 355

- 25 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 347 y 3-bromopentano se obtuvo N-[2-(4-difluorometoxi-3-(1-etilpropoxi)fenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida en polvo incolora siguiendo el procedimiento del Ejemplo 348.

30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,57 (1H, br s), 8,24 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,67 (1H, s), 7,63-7,58 (2H, m), 7,46-7,40 (1H, m), 7,23 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,07 (1H, t, J=8,1 Hz), 6,95 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,63 (1H, t, J=7,5 Hz), 4,64 (2H, d, J=5,1 Hz), 4,33 (1H, qt, J=6,0, 5,1 Hz), 4,19 (2H, q, J=6,9 Hz), 1,79-1,70 (4H, m), 1,49 (3H, t, J=6,9 Hz), 0,99 (6H, t, J=7,5 Hz).

### Ejemplo de referencia 94

- 35 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 59 y clorodifluorometano se obtuvo 4-benciloxi-3-difluorometoxibenzoato de etilo en polvo blanco siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4.

40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,90-7,80 (2H, m), 7,45-7,30 (5H, m), 7,03 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,59 (1H, t, J=74,4 Hz), 5,23 (2H, s), 4,35 (2H, q, J=7,2 Hz), 1,38 (3H, t, J=7,2 Hz).

### Ejemplo de referencia 95

- 45 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 94 se obtuvo 2-[4-benciloxi-3-difluorometoxifenil]-4-clorometil-oxazol en polvo blanco siguiendo los procedimientos de los Ejemplos de referencia 3 a 5.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,90-7,80 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,45-7,30 (5H, m), 7,06 (1H, d, J=7,2 Hz), 6,60 (1H, t, J=74,7 Hz), 5,20 (2H, s), 4,56 (2H, s).

### Ejemplo 356

- 50 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 95 se obtuvo 3-[2-(3-difluorometoxi-4-hidroxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridin-2-il)propán-1-ona en polvo blanca siguiendo los procedimientos de los Ejemplos de referencia 92 y 93 y los Ejemplos 326 y 327.

55 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,49 (1H, d, J=4,5 Hz), 7,76-7,72 (2H, m), 7,59 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,57 (1H, s), 7,37-7,30 (1H, m), 7,02 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,59 (1H, t, J=7,5 Hz), 3,59 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,57 (3H, s).

### Ejemplo 357

- 60 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 356 y 2-bromopropano se obtuvo 3-[2-(3-difluorometoxi-4-isopropoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridin-2-il)propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

65 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, d, J=4,5 Hz), 7,83-7,78 (2H, m), 7,58 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,47 (1H, s), 7,34-7,30 (1H, m), 7,01 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,58 (1H, t, J=7,5 Hz), 4,67-4,57 (1H, m), 3,59 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,57

(3H, s), 1,39 (6H, d, J=6,0 Hz).

#### Ejemplo 358

- 5 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 356 y bromuro de alilo se obtuvo 3-[2-(4-aliloxi-3-difluorometoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, dd, J=4,8, 1,2 Hz), 7,84-7,80 (2H, m), 7,60-7,56 (1H, m), 7,47 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,34-7,30 (1H, m), 7,01 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,60 (1H, t, J=74,7 Hz), 6,10-6,00 (1H, m), 5,44 (1H, dd, J=17,4, 1,5 Hz), 5,33 (1H, dd, J=10,5, 1,5 Hz), 4,65 (2H, dt, J=5,1, 1,5 Hz), 3,60 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,58 (3H, s).

#### Ejemplo 359

- 15 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 356 y 4-bromo-1-buteno se obtuvo 3-[2-(4-but-3-eniloxi-3-difluorometoxifenil)oxazol-4-il]-1-[3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, dd, J=4,8, 1,2 Hz), 7,84-7,78 (2H, m), 7,58 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,46 (1H, s), 7,34-7,30 (1H, m), 7,00 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,59 (1H, t, J=75 Hz), 5,94-5,85 (1H, m), 5,23-5,12 (2H, m), 4,12 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,60 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,63-2,56 (5H, m).

#### Ejemplo 360

- 25 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 356 y (bromometil)ciclopropano se obtuvo 3-[2-(4-ciclopropilmetoxi-3-difluorometoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, dd, J=4,8, 1,2 Hz), 7,83-7,79 (2H, m), 7,57 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,46 (1H, s), 7,34-7,30 (1H, m), 6,98 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,65 (1H, t, J=75 Hz), 3,92 (2H, d, J=7,2 Hz), 3,59 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,57 (3H, s), 1,33-1,27 (1H, m), 0,69-0,63 (2H, m), 0,40-0,34 (2H, m).

#### Ejemplo 361

- 35 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 356 y 1-bromopropano se obtuvo 3-[2-[3-difluorometoxi-4-propoxifenil]oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, dd, J=4,8, 1,2 Hz), 7,84-7,78 (2H, m), 7,58 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,47 (1H, s), 7,43-7,30 (1H, m), 7,00 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,59 (1H, t, J=75 Hz), 4,03 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,59 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,58 (3H, s), 1,87 (2H, qt, J=7,2 Hz), 1,06 (3H, t, J=7,2 Hz).

#### Ejemplo 362

- 45 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 356 y yoduro de etilo, se obtuvo 3-[2-(3-difluorometoxi-4-etoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridín-2-il)propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

50 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,50 (1H, d, J=4,5 Hz), 7,84-7,78 (2H, m), 7,59 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,47 (1H, s), 7,34-7,30 (1H, m), 6,99 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,60 (1H, t, J=75 Hz), 4,15 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,59 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,01 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,57 (3H, s), 1,47 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo 363

- 55 El compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 95 se utilizó y se trató siguiendo el procedimiento del Ejemplo 228, seguido del tratamiento según el procedimiento del Ejemplo 229, proporcionando 3-[2-(3-difluorometoxi-4-hidroxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona en polvo blanca.

60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,80-7,75 (2H, m), 7,71 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,46-7,40 (2H, m), 7,22-6,69 (3H, m), 6,59 (1H, t, J=75 Hz), 5,91 (1H, br s), 4,14 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,42 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,5 Hz), 1,48 (3H, t, J=7,2 Hz).

#### Ejemplo 364

- 65 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 363 y 4-bromo-1-buteno se obtuvo 3-[2-(4-but-3-eniloxi-3-difluorometoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,84-7,79 (2H, m), 7,71 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,46-7,39 (2H, m), 7,01-6,92 (3H, m), 6,59 (1H, t, J=75 Hz), 5,91-5,85 (1H, m), 5,23-5,12 (2H, m), 4,18-4,09 (4H, m), 3,42 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,99 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,60 (2H, m), 1,48 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### 5 Ejemplo 365

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 363 y bromuro de alilo se obtuvo 3-[2-{4-aliloxi-3-difluorometoxifenil}oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,83-7,79 (2H, m), 7,70 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,46-7,39 (2H, m), 7,02-6,92 (3H, m), 6,60 (1H, t, J=74,7 Hz), 6,06-6,00 (1H, m), 5,47-5,30 (2H, m), 4,66-4,63 (2H, m), 4,14 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,42 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,99 (2H, t, J=6,9 Hz), 1,48 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### 15 Ejemplo 366

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 363 y yoduro de etilo se obtuvo 3-[2-(3-difluorometoxi-4-etoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3.

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,84-7,80 (2H, m), 7,71 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,45-7,39 (2H, m), 7,00-6,91 (3H, m), 6,60 (1H, t, J=75 Hz), 4,18-4,10 (4H, m), 3,42 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,99 (2H, t, J=7,5 Hz), 1,50-1,44 (6H, m).

#### Ejemplo de referencia 96

25 El compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 95 se utilizó y se trató siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 45, seguido del tratamiento según el procedimiento del Ejemplo de referencia 46, proporcionando [2-(4-benciloxi-3-difluorometoxifenil)oxazol-4-il]metilamina aceitosa amarillo pálido.

30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,89-7,82 (2H, m), 7,61 (1H, s), 7,56-7,31 (5H, m), 7,07 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,62 (1H, t, J=75 Hz), 5,19 (2H, s), 3,83 (2H, s).

#### Ejemplo 367

35 El compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 96 se utilizó y se trató siguiendo el procedimiento del Ejemplo 96, seguido del tratamiento según el procedimiento del Ejemplo 97, proporcionando N-[2-(3-difluorometoxi-4-hidroxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida en polvo blanca.

40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,59 (1H, br s), 8,39 (1H, d, J=4,5 Hz), 7,79-7,76 (2H, m), 7,63-7,58 (2H, m), 7,37-7,28 (1H, m), 7,07 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,61 (1H, t, J=75 Hz), 6,16 (1H, s), 4,58 (2H, d, J=5,4 Hz), 2,76 (3H, s).

#### Ejemplo 368

45 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 367 y bromuro de alilo se obtuvo N-[2-(4-aliloxi-3-difluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 98.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,60 (1H, br s), 8,39 (1H, d, J=4,5 Hz), 7,87-7,83 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,60-7,57 (1H, m), 7,33-7,29 (1H, m), 7,10 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,61 (1H, t, J=75 Hz), 6,10-5,99 (1H, m), 5,55 (1H, dd, J=17,1, 1,5 Hz), 5,34 (1H, dd, J=10,5, 1,5 Hz), 4,65 (2H, d, J=5,4 Hz), 4,58 (2H, d, J=5,4 Hz), 2,76 (3H, s).

#### 50 Ejemplo 369

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 367 y (bromometil)ciclobutano se obtuvo N-[2-(4-ciclobutilmetoxi-3-difluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida en polvo incolora siguiendo el procedimiento del Ejemplo 98.

55 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,58 (1H, br s), 8,39 (1H, d, J=4,5 Hz), 7,87-7,82 (2H, m), 7,64 (1H, s), 7,59 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,33-7,29 (2H, m), 7,01 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,59 (1H, t, J=75 Hz), 4,59 (1H, d, J=5,4 Hz), 4,03 (2H, d, J=6,9 Hz), 2,90-2,82 (1H, m), 2,76 (3H, s), 2,22-2,13 (2H, m), 2,00-1,84 (4H, m).

#### 60 Ejemplo 370

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 367 y bromuro de isobutilo se obtuvo N-[2-(3-difluorometoxi-4-isobutoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 98.

65 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,58 (1H, br s), 8,39 (1H, d, J=4,5 Hz), 7,87-7,83 (2H, m), 7,64 (1H, s), 7,60-7,57 (1H, m), 7,33-

7,28 (1H, m), 7,00 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,59 (1H, t, J=75 Hz), 4,59 (1H, d, J=5,4 Hz), 3,81 (2H, d, J=6,9 Hz), 2,76 (3H, s), 2,22-2,09 (1H, m), 1,06 (6H, d, J=6,6 Hz).

#### Ejemplo 371

5 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 367 y 4-bromo-1-buteno se obtuvo N-[2-(4-but-3-eniloxi-3-difluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 98.

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,59 (1H, br s), 8,39 (1H, d, J=4,5 Hz), 7,88-7,83 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,60-7,57 (1H, m), 7,33-7,29 (1H, m), 7,01 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,61 (1H, t, J=75 Hz), 5,94-5,83 (1H, m), 5,24-5,12 (2H, m), 4,59 (1H, d, J=5,4 Hz), 4,13 (2H, t, J=6,6 Hz), 2,76 (3H, s), 2,63-2,57 (2H, m).

#### Ejemplo 372

15 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 367 y (bromometil)ciclopropano se obtuvo N-[2-(4-ciclopropilmetoxi-3-difluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 98.

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,58 (1H, br s), 8,39 (1H, d, J=4,5 Hz), 7,86-7,83 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,59 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,33-7,28 (1H, m), 7,00 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,66 (1H, t, J=75 Hz), 4,59 (2H, d, J=5,4 Hz), 3,93 (2H, d, J=6,9 Hz), 2,76 (3H, s), 1,33-1,24 (1H, m), 0,70-0,64 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

#### Ejemplo 373

25 El compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 96 se utilizó y se trató siguiendo el procedimiento del Ejemplo 96, seguido del tratamiento según el procedimiento del Ejemplo 97, proporcionando N-[2-(3-difluorometoxi-4-hidroxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida en polvo blanca.

30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,59 (1H, br s), 8,24 (1H, dd, J=7,8, 1,2 Hz), 7,81-7,78 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,46-7,40 (1H, m), 7,11-7,05 (2H, m), 6,96 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,62 (1H, t, J=75 Hz), 5,87 (1H, br s), 4,62 (2H, d, J=5,4 Hz), 4,19 (2H, q, J=6,9 Hz), 1,50 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo 374

35 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 373 y 2-bromopropano se obtuvo N-[2-(3-difluorometoxi-4-isopropoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 98.

40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,60 (1H, br s), 8,24 (1H, dd, J=7,8, 2,1 Hz), 7,85-7,82 (2H, m), 7,64 (1H, s), 7,45-7,39 (1H, m), 7,09-7,01 (2H, m), 6,95 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,59 (1H, t, J=75 Hz), 4,71-4,61 (5H, m), 4,19 (2H, q, J=6,9 Hz), 1,51 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,40 (6H, d, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo 375

45 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 373 y (bromometil)ciclopropano se obtuvo N-[2-(4-ciclopropilmetoxi-3-difluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 98.

50 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,59 (1H, br s), 8,24 (1H, dd, J=7,8, 2,1 Hz), 7,85-7,82 (2H, m), 7,64 (1H, s), 7,45-7,39 (1H, m), 7,09-6,94 (3H, m), 6,66 (1H, t, J=75 Hz), 4,62 (2H, d, J=5,4 Hz), 4,19 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,93 (2H, d, J=8,4 Hz), 1,50 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,34-1,24 (1H, m), 0,71-0,64 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

#### Ejemplo 376

55 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 373 y 1-bromopropano se obtuvo N-[2-(3-difluorometoxi-4-propoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 98.

60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,60 (1H, br s), 8,23 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,87-7,83 (2H, m), 7,64 (1H, s), 7,42 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,09-6,85 (3H, m), 6,35 (1H, t, J=75 Hz), 4,62 (2H, d, J=6,0 Hz), 4,19 (2H, q, J=6,6 Hz), 4,04 (2H, t, J=6,0 Hz), 1,91-1,84 (2H, m), 1,50 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,07 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo 377

65 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 373 y bromuro de alilo se obtuvo N-[2-(4-aliloxi-3-

difluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 98.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,60 (1H, br s), 8,23 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,86-7,83 (2H, m), 7,64 (1H, s), 7,42 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,10-6,97 (3H, m), 6,61 (1H, t, J=75 Hz), 6,07-6,01 (1H, m), 5,49-5,32 (2H, m), 4,68-4,61 (4H, m), 4,19 (2H, q, J=6,9 Hz), 1,50 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo de referencia 97

Mediante la utilización de 3,4-dihidroxibenzoato de etilo y clorodifluorometano se obtuvo 3,4-bis-difluorometoxibenzoato de etilo en polvo blanco siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,00-7,90 (2H, m), 7,31 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,60 (1H, t, J=72,9 Hz), 6,57 (1H, t, J=72,9 Hz), 4,39 (2H, q, J=7,2 Hz), 1,40 (3H, t, J=7,2 Hz).

#### Ejemplo de referencia 98

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 97 se obtuvo 2-(3,4-bis-difluorometoxifenil)-4-clorometil-oxazol en polvo blanco siguiendo los procedimientos de los Ejemplos de referencia 3 a 5.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,95-7,90 (2H, m), 7,73 (1H, s), 7,35 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,60 (1H, t, J=72,9 Hz), 6,59 (1H, t, J=72,9 Hz), 4,57 (2H, s).

#### Ejemplo 378

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 98 se obtuvo 3-[2-(3,4-bis-difluorometoxifenil)oxazol-4-il]-1-(2-etoxifenil)propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 190.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,89-7,84 (2H, m), 7,71 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,48-7,41 (2H, m), 7,32 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,01-6,93 (2H, m), 6,58 (1H, t, J=75 Hz), 6,57 (1H, t, J=75 Hz), 4,14 (2H, q, J=6,9 Hz), 3,43 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,00 (2H, t, J=6,9 Hz), 1,48 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo de referencia 99

El compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 98 se utilizó y se trató siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 45, seguido del tratamiento según el procedimiento del Ejemplo de referencia 46, proporcionando [2-(3,4-bis-difluorometoxifenil)oxazol-4-il]metilamina aceitosa amarillo pálido.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,92-7,88 (2H, m), 7,58 (1H, s), 7,34 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,60 (1H, t, J=75 Hz), 6,59 (1H, t, J=75 Hz), 3,85 (2H, s).

#### Ejemplo 379

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 99 se obtuvo N-[2-(3,4-bis-difluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 96.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,61 (1H, br s), 8,40 (1H, dd, J=7,5, 1,5 Hz), 7,93-7,88 (2H, m), 7,70 (1H, s), 7,60 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,58-7,31 (2H, m), 6,60 (1H, t, J=75 Hz), 6,58 (1H, t, J=75 Hz), 4,60 (2H, dd, J=6,0, 1,2 Hz), 2,77 (3H, s).

#### Ejemplo 380

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 99 se obtuvo N-[2-(3,4-bis-difluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,59 (1H, br s), 8,23 (1H, dd, J=7,5, 1,8 Hz), 7,94-7,88 (2H, m), 7,70 (1H, s), 7,46-7,33 (2H, m), 7,07 (1H, t, J=7,5 Hz), 6,95 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,60 (1H, t, J=75 Hz), 6,59 (1H, t, J=75 Hz), 4,63 (2H, d, J=6,0 Hz), 4,19 (2H, q, J=6,9 Hz), 1,50 (3H, t, J=6,9 Hz).

#### Ejemplo 381

Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 98 se obtuvo 3-[2-(3,4-bis-difluorometoxifenil)oxazol-4-il]-1-(3-metilpiridin-2-il)propán-1-ona en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 356.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,51 (1H, br s), 7,88-7,85 (2H, m), 7,59 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,53 (1H, s), 7,35-7,30 (2H, m), 6,58



(1H, t, J=75 Hz), 6,57 (1H, t, J=75 Hz), 3,60 (2H, t, J=6,3 Hz), 3,02 (2H, t, J=6,3 Hz), 2,58 (3H, s).

### Ejemplo 382

- 5 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 347 y el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 85 se obtuvo N-{2-[4-difluorometoxi-3-(2,2-difluoroetoxi)fenil]-oxazol-4-ilmetil}-2-etoxi-benzamida en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 348.

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,55 (1H, br s), 8,24 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,71-7,65 (3H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 7,29 (1H, s), 7,08 (1H, t, J=8,1 Hz), 6,96 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,59 (1H, t, J=74,1 Hz), 6,15 (1H, tt, J=54,9, 4,2 Hz) 4,64 (2H, d, J=5,4 Hz), 4,32 (2H, td, J=12,9, 4,2 Hz), 4,20 (2H, q, J=6,9 Hz) 1,50 (3H, t, J=6,9 Hz).

### Ejemplo 383

- 15 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 347 y 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano se obtuvo N-{2-[4-difluorometoxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-oxazol-4-ilmetil}-2-etoxi-benzamida en polvo incolora siguiendo el procedimiento del Ejemplo 348.

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,56 (1H, br s), 8,24 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,75-7,68 (3H, m), 7,46-7,40 (1H, m), 7,30 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,08 (1H, t, J=8,1 Hz), 6,96 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,60 (1H, t, J=74,1 Hz), 4,63 (2H, d, J=5,4 Hz), 4,49 (2H, q, J=8,1 Hz), 4,20 (2H, q, J=6,9 Hz) 1,50 (3H, t, J=6,9 Hz).

### Ejemplo 384

- 25 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 17 y 2-bromopropano se obtuvo N-[2-(4-metoxi-3-isopropoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida aceitosa incolora siguiendo el procedimiento del Ejemplo 19.

30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,58 (1H, br s), 8,39 (1H, dd, J= 4,8, 1,2 Hz), 7,63-7,57 (4H, m), 7,33-7,28 (1H, m), 6,93 (1H, d, J=8,4 Hz), 4,68 (1H, sept., J=6,3 Hz), 4,59 (2H, d, J=5,7 Hz), 3,89 (3H, s), 2,76 (3H, s), 1,41 (6H, d, J=6,3 Hz).

### Ejemplo 385

- 35 Mediante la utilización del compuesto obtenido en el Ejemplo 347 y (bromometil)ciclobutano se obtuvo N-[2-(3-ciclobutilmetoxi-4-difluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida en polvo blanca siguiendo el procedimiento del Ejemplo 348.

40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,56 (1H, br s), 8,24 (1H, dd, J=7,8, 1,8 Hz), 7,67-7,58 (3H, m), 7,50-7,40 (1H, m), 7,23 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,08 (1H, t, J=8,1 Hz), 6,96 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,63 (1H, t, J=75 Hz), 4,64 (2H, d, J= 5,1 Hz), 4,19 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,08 (2H, d, J=6,6 Hz) 2,86-2,82 (1H, m), 2,19-2,12 (2H, m), 2,04-1,87 (4H, m), 1,50 (3H, t, J=6,9 Hz).

Las estructuras químicas de los compuestos obtenidos anteriormente, en los Ejemplos de referencia y en los Ejemplos se muestran a continuación, en las Tablas 1 a 40.

Tabla 1

45

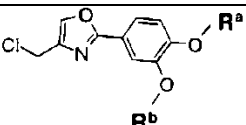



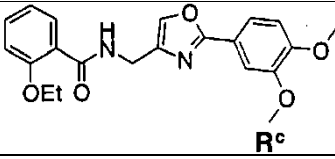





		
Ej. de ref. n°.	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>
5	Metilo	Bencilo
11	Metilo	
17	Metilo	
23	Metilo	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
32	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	
35	Etilo	Etilo
38	Metilo	Metilo
44	-CHF <sub>2</sub>	Bencilo
55	Bencilo	Bencilo
58	Metilo	Etilo
63	Bencilo	Etilo
68	Metilo	Isopropilo

Tabla 2

	
- OEt: Etoxi	
Ej. N°	R <sup>c</sup>
1	Bencilo
2	H
3	
4	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
5	n-Butilo
6	Ciclopentilo
7	
8	
9	Etilo
10	
11	n-Propilo
12	Isopropilo
13	
14	Isobutilo
15	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
92	Metilo

5

Tabla 3

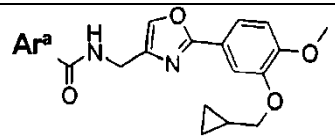
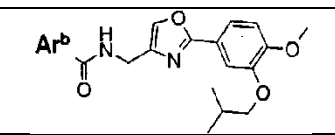
	
Ej. N°	Ar <sup>a</sup>
25	2-Trifluorometilfenilo
32	2-(2,2,2-Trifluoroetoxi)fenilo
37	2-Iso-propoxifenilo
38	2-Metilfenilo
39	2-Etilofenilo
40	2-Clorofenilo
41	5-Fluoro-2-metoxifenilo
42	4-Fluoro-2-metoxifenilo
43	6-Fluoro-2-metoxifenilo
44	2-Metiltiofenilo
46	2-Metoxifenilo
47	2-Trifluorometoxifenilo
48	2-n-Propoxifenilo
51	2-n-Butoxifenilo
52	2-Iso-butoxifenilo
54	2-Etiltiofenilo
56	2,6-Dimetoxifenilo
60	2-Metanosulfonilfenilo

Tabla 4

	
Ej. N°	Ar <sup>b</sup>

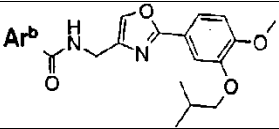
	
Ej. N°.	Ar <sup>b</sup>
63	2-Metoxifenilo
64	2-Metilfenilo
66	4-Fluoro-2-metoxifenilo
67	2-iso-Propoxifenilo
68	6-Fluoro-2-metoxifenilo
71	2-n-Propoxifenilo
72	2-n-Butoxifenilo
73	2-iso-Butoxifenilo

Tabla 5

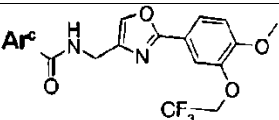
	
Ej. N°.	Ar <sup>b</sup>
78	2-Metoxifenilo
79	2-Metilfenilo
80	2-n-Propoxifenilo
81	2-iso-Propoxifenilo
82	4-Cloro-2-metoxifenilo

Tabla 6

5

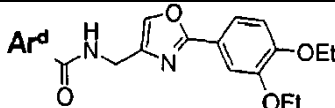
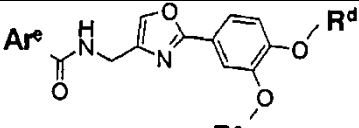

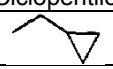
	
OEt: Etoxi	
Ej. N°.	Ar <sup>d</sup>
85	2-n-Propoxifenilo
86	2-Trifluorometilfenilo
88	2-Etoxifenilo
89	4-Etoxifenilo
90	5-Metoxi-2-trifluorometoxifenilo
91	3-Etoxifenilo

Tabla 7

			
Ej. n°	Ar <sup>e</sup>	R <sup>d</sup>	R <sup>e</sup>
23	Ar <sup>e</sup>	R <sup>d</sup>	Bencilo
24	2-Trifluorometilfenilo	Metilo	H
26	2-Trifluorometilfenilo	Metilo	
30	2-Trifluorometilfenilo	Metilo	Bencilo
31	2-(2,2,2-Trifluoroetoxi)fenilo	Metilo	H
33	2-(2,2,2-Trifluoroetoxi)fenilo	Metilo	Bencilo
34	2-Metoxifenilo	Metilo	H
35	2-Metoxifenilo	Metilo	Ciclopentilo
83	2-Metoxifenilo	Metilo	
93	2-Etoxifenilo	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Metilo

10

Tabla 8

Ej. nº	R <sup>1</sup>	R <sup>9</sup>
16	Metilo	Bencilo
17	Metilo	H
18	Metilo	Ciclopentilo
19	Metilo	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
20	Metilo	Etilo
21	Metilo	Alilo
22	Metilo	
36	Metilo	
62	Metilo	Isobutilo
84	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	
94	Metilo	Metilo
96	-CHF <sub>2</sub>	Bencilo
97	-CHF <sub>2</sub>	H
98	-CHF <sub>2</sub>	
384	Metilo	isopropilo

Tabla 9

Ej. nº	R <sup>h</sup>	R <sup>1</sup>
27	Etilo	Bencilo
28	Etilo	H
29	Etilo	Ciclopentilo
45	H	
50	Etilo	
53	Isopropilo	
57	Metilo	
58	Isobutilo	
61	n-Propilo	
65	Etilo	Isobutilo
69	Metilo	Isobutilo
70	Isobutilo	Isobutilo
74	Isopropilo	Isobutilo
76	Metilo	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
77	Etilo	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
95	Metilo	Metilo

Tabla 10

Ej. nº	Ar¹	R¹	R²
49		Metilo	
55		Metilo	
59		Metilo	
75		Metilo	isobutilo
87		Etilo	Etilo
99		Metilo	

Me: Metilo

Tabla 11

Ej. nº	R¹	R²
101	Metilo	H
102	Metilo	
103	Metilo	Etilo
104	Metilo	Alilo
105	Metilo	Ciclopentilo
106	Metilo	Isobutilo
107	Metilo	n-Propilo
108	Metilo	
109	Metilo	n-Butilo
110	Metilo	
111	Metilo	Isopropilo
112	Metilo	-CH₂CF₃
113	Metilo	
114	Metilo	
115	Metilo	
116	Metilo	
117	Metilo	
118	Metilo	

-OEt: Etoxi

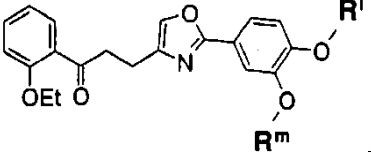
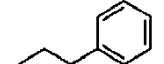
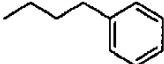

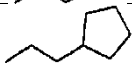
		
-OEt: Etoxi		
119	Metilo	
120	Metilo	
121	Metilo	
122	Metilo	
182	Etilo	Etilo
190	Bencilo	Etilo
191	H	Etilo
192	isopropilo	Etilo
228	-CHF <sub>2</sub>	Bencilo
229	-CHF <sub>2</sub>	H
230	-CHF <sub>2</sub>	isopropilo

Tabla 12

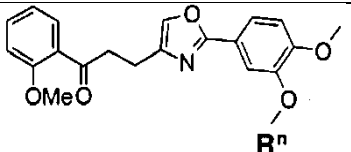

	
- OMe: Metoxi	
Ej. n°	R''
169	Isopropilo
170	
171	Ciclopentilo
172	Etilo
173	Isobutilo
174	Alilo
175	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>

Tabla 13

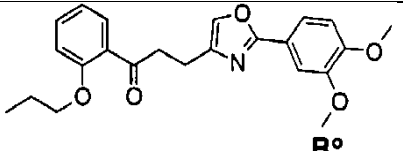



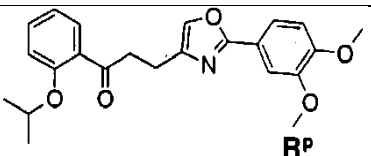



	
Ej. n°	R°
194	H
195	Etilo
196	Ciclopentilo
197	Isopropilo
198	
199	
200	Alilo
201	
203	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>

Tabla 14

	
Ej. n°	R <sup>p</sup>
207	H
208	
209	Etilo
210	Isopropilo
211	Alilo
212	
213	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
214	

5

Tabla 15

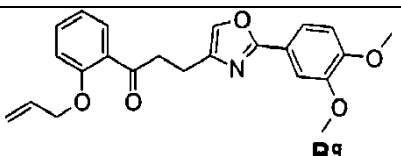

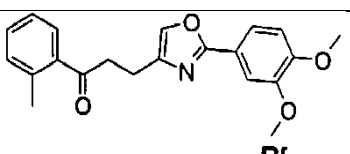

	
Ej. n°	R <sup>q</sup>
164	Bencilo
166	Alilo
177	
189	Etilo
224	Isopropilo

Tabla 16

	
Ej. n°	R <sup>r</sup>
220	H
221	
225	Etilo
226	Alilo
227	Isopropilo

10

Tabla 17

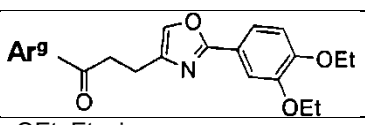
	
- OEt: Etoxi	
Ej. n°	R <sup>n</sup>
178	2-Aliloxifenilo
184	3-Etoxifenilo
185	4-Etoxifenilo
205	2-n-Propoxifenilo
216	2-iso-Propoxifenilo
218	2-Metilfenilo

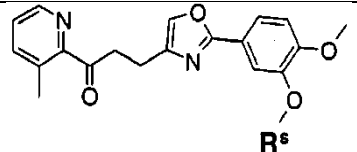
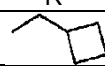
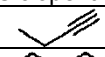
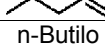
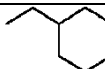
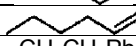
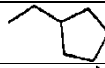

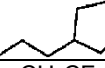
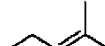
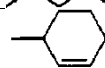
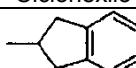
Tabla 18

Ej. nº	Estructura química
165	
168	
176	
179	
223	
231	
232	
233	
234	
235	

Tabla 19

Ej. nº	R <sup>s</sup>
136	H
137	
138	Etilo
139	Isopropilo
140	Alilo



	
Ej. n°	R <sup>s</sup>
141	
142	Isobutilo
143	n-Propilo
144	Ciclopentilo
145	
146	
147	n-Butilo
148	
149	
150	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
151	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
152	
153	
154	
155	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
156	
157	
158	Ciclohexilo
159	

Ph: Fenilo

Tabla 20

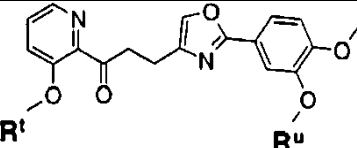


		
Ej. n°	R <sup>t</sup>	R <sup>u</sup>
125	Metilo	H
126	Metilo	
127	Metilo	Isobutilo
128	Metilo	Ciclopentilo
129	Metilo	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
131	Etilo	H
132	Etilo	Ciclopentilo
133	Etilo	
134	Etilo	Isobutilo

Tabla 21

Ej. nº	Estructura química
123	
161	
162	
163	
181	
183	
187	
188	

Tabla 22

5

Ej. nº	Ar <sup>n</sup>	R <sup>v</sup>	R <sup>w</sup>
193	2-n-Propoxifenilo	Metilo	Bencilo
202	2-n-Propoxifenilo	Metilo	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
204	2-n-Propoxifenilo	Etilo	Etilo
206	2-iso-Propoxifenilo	Metilo	Bencilo
215	2-iso-Propoxifenilo	Etilo	Etilo
217	2-Metilfenilo	Etilo	Etilo
219	2-Metilfenilo	Metilo	Bencilo

Tabla 23

Ej. nº	Ar <sup>1</sup>	R <sup>x</sup>	R <sup>y</sup>
100	2-Etoxifenilo	Metilo	Bencilo
124	3-Metoxipiridilo	Metilo	Bencilo
130	3-Etoxipiridilo	Metilo	Bencilo
135	3-Metilpiridilo	Metilo	Bencilo
160	2-Piridilo	Metilo	Bencilo
167	2-Metoxifenilo	Metilo	Bencilo
180	3-Metilpiridilo	Etilo	Etilo
186	3-Metilpiridilo	Bencilo	Bencilo

5

Tabla 24

Ej. nº	Estructura química
236	
237	
238	
239	
240	

Tabla 25

Ej. nº	Estructura química
241	
242	
243	

Ej. nº	Estructura química
244	
245	

Tabla 26

Ej. nº	Estructura química
246	
247	
248	
249	
250	

Tabla 27

Ej. nº	Estructura química
251	
252	
253	
254	

Ej. nº	Estructura química
255	
256	

Tabla 28

Ej. nº	Estructura química
257	
258	
259	
260	
261	

Tabla 29

Ej. nº	Estructura química
262	
263	
264	
265	

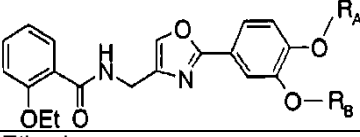
Tabla 30

Ej. de ref. nº	Estructura química
89	
90	
91	
92	
93	
95	

Tabla 31

Ej. nº	Estructura química
96	
98	
99	

Tabla 32

		
-OEt: Ethoxi		
Ej. nº	RA	RB
325	Metilo	1-Etilpropilo
346	Difluorometilo	Bencilo
347	Difluorometilo	H
348	Difluorometilo	Isobutilo
349	Difluorometilo	Etilo
350	Difluorometilo	n-Propilo
351	Difluorometilo	Alilo
352	Difluorometilo	Isopropilo
353	Difluorometilo	Ciclopropilmetilo
354	Difluorometilo	3-Butenilo
355	Difluorometilo	1-Etilpropilo
373	H	Difluorometilo
374	Isopropilo	Difluorometilo
375	Ciclopropilmetilo	Difluorometilo
376	n-Propilo	Difluorometilo
377	Alilo	Difluorometilo
380	Difluorometilo	Difluorometilo
382	Difluorometilo	2,2-Difluoroetilo
383	Difluorometilo	2,2,2-Trifluoroetilo
385	Difluorometilo	Ciclobutilmetilo

5

Tabla 33

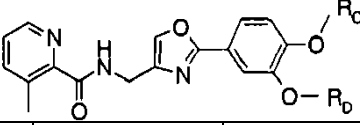
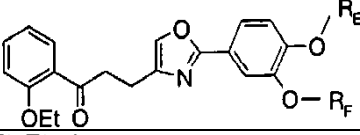
		
Ej. nº	RC	RD
324	Metilo	1-Etilpropilo
338	Difluorometilo	Etilo
339	Difluorometilo	Alilo
340	Difluorometilo	n-Propilo
341	Difluorometilo	Isopropilo
342	Difluorometilo	1-Etilpropilo
343	Difluorometilo	3-Butenilo
344	Difluorometilo	Isobutilo
345	Difluorometilo	Ciclobutilmetilo
367	H	Difluorometilo
368	Alilo	Difluorometilo
369	Ciclobutilmetilo	Difluorometilo
370	Isobutilo	Difluorometilo
371	3-Butenilo	Difluorometilo
379	Difluorometilo	Difluorometilo

Tabla 34

		
-OEt: Etoxi		
Ej. nº	RE	RF
313	Metilo	Difluorometilo

-OEt: Etoxi		
Ej. n°	R <sub>E</sub>	R <sub>F</sub>
314	Metilo	2,2-Difluoroetilo
315	Metilo	2-Fluoroetilo
334	Difluorometilo	Etilo
335	Difluorometilo	Alilo
336	Difluorometilo	Ciclopropilmetilo
337	Difluorometilo	3-Butenilo
363	H	Difluorometilo
364	3-Butenilo	Difluorometilo
365	Alilo	Difluorometilo
366	Etilo	Difluorometilo
378	Difluorometilo	Difluorometilo

Tabla 35

Ej. n°	R <sub>G</sub>	R <sub>H</sub>
308	Metilo	Difluorometilo
309	Metilo	2,2-Difluoroetilo
310	Metilo	2-Fluoroetilo
311	Metilo	Sec-Butilo
312	Metilo	1-Etilpropilo
317	H	2,2-Difluoroetilo
318	Etilo	2,2-Difluoroetilo
319	Isopropilo	2,2-Difluoroetilo
327	Difluorometilo	H
328	Difluorometilo	Ciclopropilmetilo
329	Difluorometilo	n-Propilo
330	Difluorometilo	Alilo
331	Difluorometilo	3-Butenilo
332	Difluorometilo	Isopropilo
333	Difluorometilo	Etilo
356	H	Difluorometilo
357	Isopropilo	Difluorometilo
358	Alilo	Difluorometilo
359	3-Butenilo	Difluorometilo
360	Ciclopropilmetilo	Difluorometilo
361	n-Propilo	Difluorometilo
362	Etilo	Difluorometilo
381	Difluorometilo	Difluorometilo

Tabla 36

Ej. n°	R <sub>I</sub>	R <sub>J</sub>	R <sub>K</sub>
267	Metilo	Bencilo	Difluorometilo
268	Metilo	Bencilo	2-Fluoroetilo
269	Metilo	Bencilo	2,2-Difluoroetilo
270	Metilo	H	Difluorometilo



Ej. nº	R <sub>i</sub>	R <sub>j</sub>	R <sub>k</sub>
271	Metilo	H	2-Fluoroetilo
272	Metilo	H	2,2-Difluoroetilo
273	Metilo	Isopropilo	Difluorometilo
274	Metilo	Etilo	Difluorometilo
275	Metilo	Isopropilo	2-Fluoroetilo
276	Metilo	3-Butenilo	2-Fluoroetilo
277	Metilo	Isobutilo	2-Fluoroetilo
278	Metilo	Isopropilo	2,2-Difluoroetilo
279	Metilo	n-Propilo	2,2-Difluoroetilo
280	Metilo	Etilo	2,2-Difluoroetilo
281	Metilo	Alilo	2,2-Difluoroetilo
282	Metilo	3-Butenilo	2,2-Difluoroetilo
283	Metilo	Ciclopropilmetilo	2,2-Difluoroetilo
284	Metilo	2,2-Difluoroetilo	2,2-Difluoroetilo
285	Metilo	Isobutilo	2,2-Difluoroetilo
288	Etilo	Etilo	Difluorometilo
289	Etilo	Etilo	2-Fluoroetilo
290	Etilo	Etilo	2,2-Difluoroetilo
292	Etilo	Etilo	Trifluorometilo
293	Metilo	Ciclopropilmetilo	Trifluorometilo

Tabla 37

Ej. nº	Estructura química
266	
286	
287	
291	
294	
295	

Tabla 38

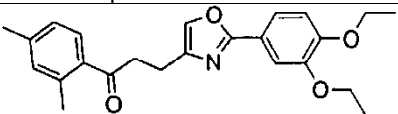
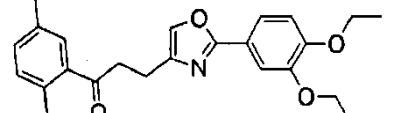
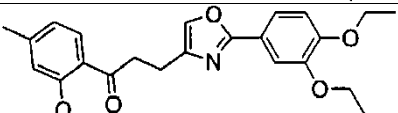
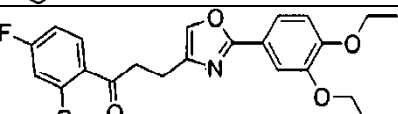
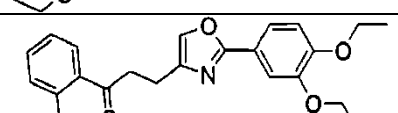
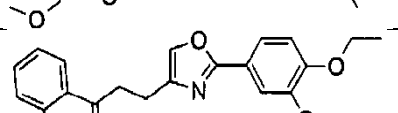
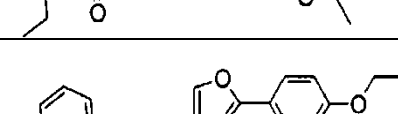
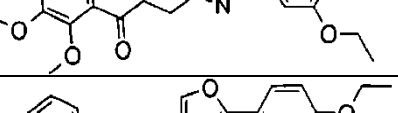
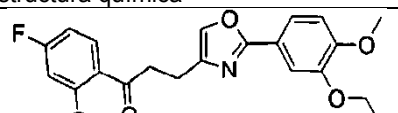
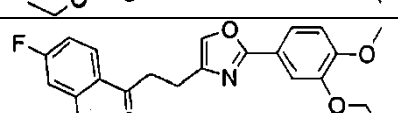
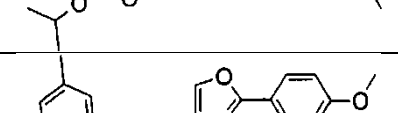
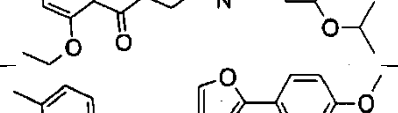
Ej. nº	Estructura química
296	
297	
298	
299	
300	
301	
302	
303	

Tabla 39

Ej. nº	Estructura química
304	
305	
306	
307	

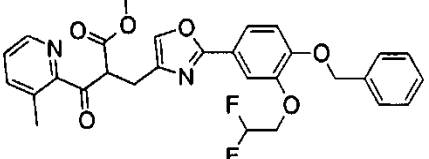
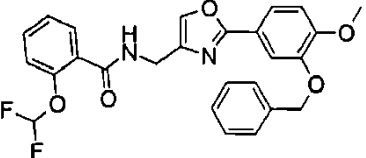
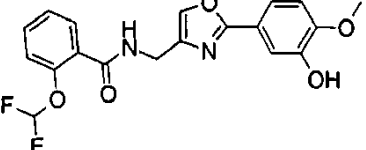
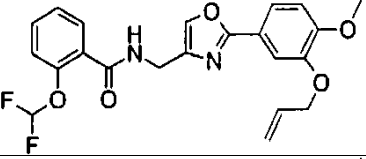
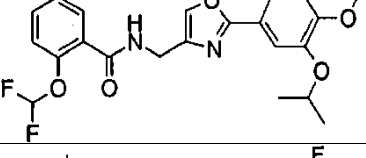
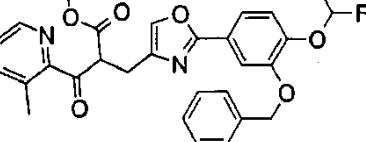
Ej. nº	Estructura química
316	
320	
321	

Tabla 40

Ej. nº	Estructura química
322	
323	
326	

## 5 Ejemplo de ensayo 1

Ensayo de evaluación de la actividad inhibidora de fosfodiesterasa (PDE) 4

### (1) Preparación de plásmidos a gran escala

10 Se transformaron plásmidos que contenían genes (HPDE4D) codificantes para ADNc de PDE4D3 (almacenado en Otsuka America Pharmaceutical, Inc., Maryland Research Laboratories) en *E. coli* y se cultivaron a gran escala y se purificaron utilizando un kit EndoFree™ Plasmid Maxi (Qiagen).

### 15 (2) Expresión abundante y purificación de PDE4D

Se subcultivaron células COS-7 derivadas de riñones de mono verde africano en medio D-MEM que contenía 100 unidades/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomina y FBS al 10%. Las células se transfectaron con el plásmido preparado en (1), anteriormente, utilizando Lipofectamine™ 2000 (en adelante denominada "LF2000", Invitrogen), siguiendo el protocolo del fabricante. Se inocularon las células COS-7 en una placa de cultivo de 10 cm el día anterior de manera que fuese confluyente al 90% el día de la transfección. Cada una de las placas de cultivo que contenían una solución de plásmido (solución A) en la que se habían diluido 24 µg de plásmido en 1,5 ml de medio de suero reducido Opti-MEM I (Invitrogen) y una solución de LF2000 (solución B) en la que se habían diluido 60 µl de LF2000 en 1,5 ml de medio de suero reducido Opti-MEM se dejaron en reposo separadamente durante 5 minutos a temperatura ambiente. A continuación se mezclaron las soluciones A y B y la mezcla se dejó en reposo durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió la mezcla a las células en cultivo y se incubaron a 37°C (5% de CO<sub>2</sub>) durante la noche. Al día siguiente se sustituyó el medio y la mezcla se incubó adicionalmente durante la noche para recolectar las células de la manera siguiente. Las células se lavaron con PBS (Sigma) una vez y se añadieron 10 ml

de una solución de tripsina-EDTA (Sigma) a cada placa de cultivo. Tras repartir la solución en cada una de las placas de cultivo, se desprendieron las células y se dejaron las placas en reposo durante aproximadamente 5 minutos a 37°C. Las células desprendidas de las placas se suspendieron en medio, se recogieron en tubos de centrifuga y se centrifugaron a 1.200 rpm durante 5 minutos a 4°C y se separaron los sobrenadantes. Las células se lavaron adicionalmente con PBS y se almacenaron a -80°C. Se añadió tampón KHEM (Hepes 100 mM, KCl 50 mM, EGTA 10 mM, MgCl<sub>2</sub> 1,92 mM, pH 7,4) que contenía DTT 1 mM, antipaina 1 µg/ml, aprotinina 1 µg/ml, leupeptina 1 µg/ml, pepstaina A 1 µg/ml, benzamidina 157 µg/ml y Pefabloc SC 120 µg/ml a las células almacenadas y se trasladó el contenido a un homogeneizador de vidrio para la homogeneización sobre hielo. La suspensión celular se centrifugó a 1.000 rpm durante 5 minutos a 4°C y el sobrenadante se centrifugó adicionalmente a 14.000 rpm durante una hora. Tras la centrifugación, se dispensó el sobrenadante en tubos nuevos como soluciones de enzima PDE4D y se almacenaron en un ultracongelador.

### (3) Determinación a partir de la proporción de dilución de soluciones de enzima PDE4D

Las soluciones de enzima PDE4D preparadas en (2), anteriormente, se disolvieron en solución de Tris-HCl 20 mM (pH 7,4), proporcionando diluciones de 10, 25, 50, 100, 200, 400 y 800 veces de las soluciones de enzima. Se midieron las actividades de PDE4D según (4), posteriormente. Se calculó el porcentaje de AMPc catalizado a AMPc total y aquella dilución en la que el porcentaje era de entre 10% y 30% se adoptó en el estudio de inhibición, a continuación.

### (4) Medición de la actividad de inhibición de PDE4D

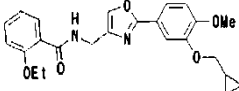
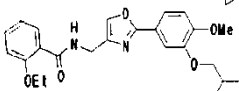
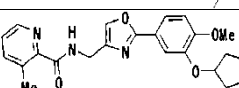
Se pesaron las cantidades necesarias de los compuestos de ensayo y se añadió dimetilsulfóxido (DMSO) al 100% a los mismos para ajustar la concentración a 10 mM. Las soluciones se almacenaron en un congelador como soluciones madre de cada compuesto de ensayo. Tras descongelarlas en el momento de uso, las soluciones se diluyeron 20 veces con DMSO al 100%, proporcionando una concentración de 500 µM. Además, se prepararon diluciones en serie de 10 veces con DMSO al 100% para preparar los compuestos de ensayo de diferentes concentraciones. Se añadieron separadamente 2 µl de las soluciones que contenían uno de cada uno de los compuestos de ensayo a tubos de 1,2 ml en los que se habían introducido previamente 23 µl de Tris-HCl 20 mM (pH 7,4). Se añadieron 25 µl de una solución de enzima PDE4D en una proporción óptima determinada en (3), anteriormente, sobre hielo a cada uno de los tubos y se añadieron 50 µl de una solución de sustrato que contenía [<sup>3</sup>H]AMPc 2 µM preparada mediante dilución con Tris-HCl 20 mM (pH 7,4) que contenía MgCl<sub>2</sub> 10 mM. La concentración de DMSO final en el líquido de reacción era de 2%. Tras mezclar, la mezcla se incubó durante 10 minutos a 30°C. Tras completar la incubación, los tubos se introdujeron en un baño que contenía agua hirviendo durante 3 minutos y se detuvo la reacción. Tras enfriar los tubos en hielo, se añadieron a los mismos 25 µl de solución de veneno de serpiente 0,2 mg/ml y tras mezclar la mezcla, se incubaron durante 10 minutos a 30°C. Al completar la incubación, se añadieron a los mismos 0,4 ml de una solución de resina Dowex 1x8 preparada en una solución de EtOH:H<sub>2</sub>O (1:1). Tras mezclar, se dejaron los tubos en reposo a temperatura ambiente durante por lo menos una hora. Se trasladaron 50 µl del sobrenadante en cada uno de los tubos a uno de los pocillos de una placa topCount y la placa se secó durante la noche. Se midió la radioactividad de <sup>3</sup>H (cpm) utilizando un TopCount<sup>TM</sup>.

Se determinaron los valores de IC<sub>50</sub> (concentración a la que se producía una inhibición del 50% de la hidrólisis del sustrato) para los compuestos de ensayo con el paquete estadístico Excel (Microsoft Excel 2000 SR-1) utilizando la función de análisis de regresión.

Se muestran los resultados en la Tabla 41. La tabla demuestra que los compuestos representados por la fórmula (I) presentan excelentes actividades de inhibición de PDE4.

En las fórmulas estructurales mostradas en la tabla siguiente, -Me es un grupo metilo, -Et es un grupo etilo, -OMe es un grupo metoxi, -OEt es un grupo etoxi y -SMe es un grupo metililo.

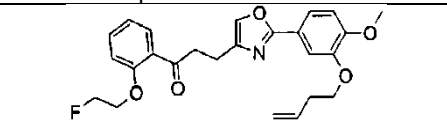
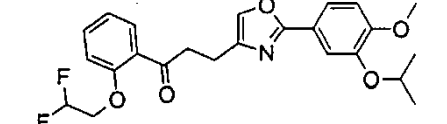
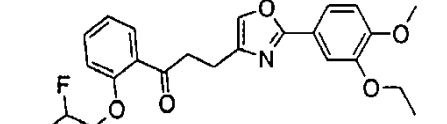
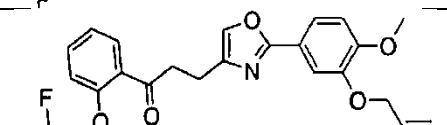
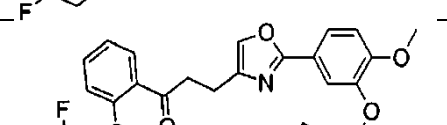
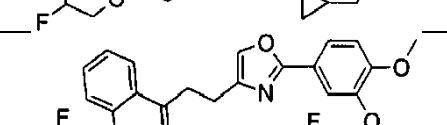
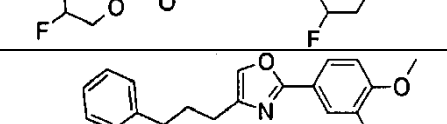
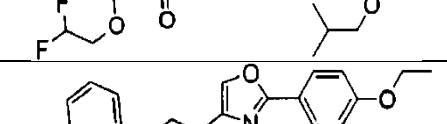
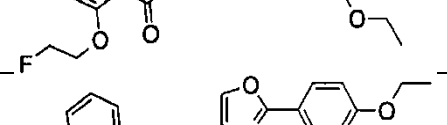
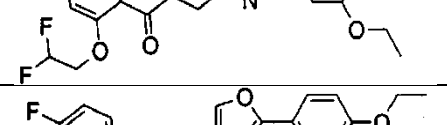
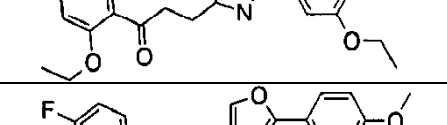
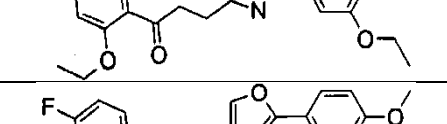
Tabla 41

Ej. n°	Estructura química	PDE 4 (IC <sub>50</sub> : nM)
3		<50
14		<50
18		<50

Ej. n°	Estructura química	PDE 4 (IC <sub>50</sub> : nM)
19		<50
21		<50
22		<50
29		<50
32		<50
35		<50
36		<50
42		<50
43		<50
44		<50
61		<50
62		<50
63		<50
76		<50
98		<50
99		<50
102		<50

Ej. n°	Estructura química	PDE 4 (IC <sub>50</sub> : nM)
103		<50
104		<50
108		<50
111		<50
112		<50
116		<50
126		<50
129		<50
132		<50
133		<50
137		<50
138		<50
139		<50
140		<50
141		<50
143		<50
146		<50
153		<50

Ej. n°	Estructura química	PDE 4 (IC <sub>50</sub> : nM)
155		<50
157		<50
159		<50
166		<50
169		<50
170		<50
172		<50
174		<50
177		<50
181		<50
182		<50
195		<50
208		<50
224		<50
232		<50
274		<50
275		<50

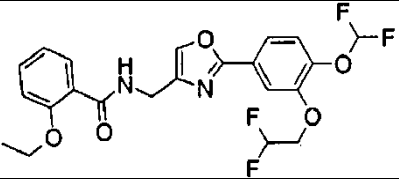
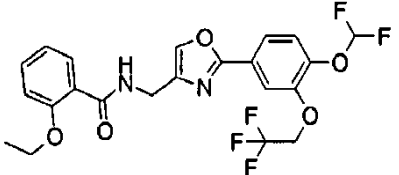
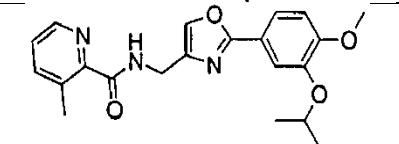
Ej. nº	Estructura química	PDE 4 (IC <sub>50</sub> : nM)
276		<50
278		<50
280		<50
281		<50
283		<50
284		<50
285		<50
289		<50
290		<50
299		<50
304		<50
305		<50



Ej. n°	Estructura química	PDE 4 (IC <sub>50</sub> : nM)
309		<50
311		<50
312		<50
314		<50
315		<50
318		<50
324		<50
328		<50
329		<50
330		<50
331		<50
332		<50

Ej. n°	Estructura química	PDE 4 (IC <sub>50</sub> : nM)
333		<50
334		<50
335		<50
336		<50
337		<50
338		<50
339		<50
340		<50
341		<50
342		<50
343		<50

Ej. n°	Estructura química	PDE 4 (IC <sub>50</sub> : nM)
344		<50
345		<50
348		<50
349		<50
350		<50
351		<50
352		<50
353		<50
354		<50
355		<50

Ej. n°	Estructura química	PDE 4 (IC <sub>50</sub> : nM)
382		<50
383		<50
384		<50

### Ejemplo de ensayo 2

Medición de la actividad de inhibición de la producción de TNF- $\alpha$

5

Se evaluó la actividad de inhibición de la producción de TNF- $\alpha$  según los ensayos siguientes.

(1) Aislamiento de células mononucleares a partir de sangre periférica de ratón

10

Se aislaron células mononucleares a partir de sangre heparinizada obtenida de ratones BALB/c macho (Charles River Laboratories, Japón) mediante centrifugación en gradiente de densidad utilizando Lympholyte-M (Cedarlane Laboratories). Se realizó un recuento del número de células viables de entre las células mononucleares de sangre periférica utilizando pigmento azul tripán y se prepararon en medio de cultivo celular (medio RPMI 1640 que contenía FCS al 10%) a una densidad de  $1,25 \times 10^6$  células/ml.

15

(2) Inducción de la producción de TNF- $\alpha$

Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO y las soluciones de compuesto de ensayo se diluyeron para la utilización en medio de cultivo celular. Se introdujeron en una placa de 96 pocillos soluciones de 20  $\mu$ l de compuesto de ensayo de diferentes concentraciones y 160  $\mu$ l de suspensión de células mononucleares de sangre periférica, y se cultivaron durante 30 minutos. Se añadieron 20  $\mu$ l (concentración final: 1  $\mu$ g/ml) de lipopolisacárido (LPS) derivado de *E. coli* (serotipo 055:B5) a lo anterior con el fin de inducir la producción de TNF- $\alpha$ . A continuación, las mezclas se cultivaron a 37°C durante 5 horas y se separó el sobrenadante de cultivo de cada pocillo.

20

25

(3) Medición de la concentración de TNF- $\alpha$

Se midieron las concentraciones de TNF- $\alpha$  en los sobrenadantes de cultivo mediante ELISA (OptEIA™ Set TNF- $\alpha$  de ratón, BD Pharmingen). Se determinaron los valores de IC<sub>50</sub> (concentración a la que se producía una inhibición del 50% de la producción de TNF- $\alpha$ ) para los compuestos de ensayo con el paquete estadístico Excel (Microsoft Excel 2000 SR-1) utilizando la función de análisis de regresión.

30

Se muestran los resultados en la Tabla 42.

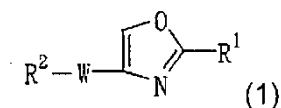
Tabla 42

35

Compuestos de ensayo	TNF- $\alpha$ (IC <sub>50</sub> : nM)
Compuesto del Ej. 18	<50
Compuesto del Ej. 43	<50
Compuesto del Ej. 126	<50
Compuesto del Ej. 157	<50
Compuesto del Ej. 177	<50

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto oxazol representado por la fórmula (1):



en la que R<sup>1</sup> es un grupo fenilo que presenta dos sustituyentes seleccionados de entre (1-2), (1-3), (1-4) y (1-5) siguientes:

- (1-2) grupos de alcoxi C<sub>1-6</sub> no sustituidos o sustituidos con halógeno,  
 (1-3) grupos de alqueniloxi C<sub>2-6</sub>,  
 (1-4) grupos de alquililoxi C<sub>2-6</sub>, y  
 (1-5) grupos de cicloalquil-C<sub>3-8</sub> alcoxi-C<sub>1-6</sub>,

R<sup>2</sup> es un grupo fenilo o un grupo piridilo, cada uno de los cuales puede presentar 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre (2-2), (2-3), (2-4) y (2-5) siguientes:

- (2-2) grupos de alcoxi C<sub>1-6</sub> no sustituidos o sustituidos con halógeno,  
 (2-3) grupos de alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituidos o sustituidos con halógeno,  
 (2-4) grupos de alqueniloxi C<sub>2-6</sub>, y  
 (2-5) átomos de halógeno, y

W es un grupo divalente representado por la fórmula (i):

Fórmula (i) -Y<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>-,

en la que A<sup>1</sup> es un grupo alquileo C<sub>1-6</sub>, e

Y<sup>1</sup> es -C(=O)- o -C(=O)-N(R<sup>3</sup>)-

en la que R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno,

o una sal del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1,

en el que R<sup>1</sup> es un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con dos grupos de alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> y un grupo de cicloalquil-C<sub>3-8</sub>-alcoxi-C<sub>1-6</sub>, un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> y un grupo de alcoxi C<sub>1-6</sub> con sustitución de halógeno, un grupo fenilo sustituido en el grupo fenilo con un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> y un grupo alqueniloxi C<sub>2-6</sub>, un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> con sustitución de halógeno y un grupo de cicloalquil-C<sub>3-8</sub>-alcoxi-C<sub>1-6</sub>, un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> con sustitución de halógeno y un grupo alqueniloxi C<sub>2-6</sub>, o un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con dos grupos de alcoxi C<sub>1-6</sub> con sustitución de halógeno;

R<sup>2</sup> es un grupo alcoxifenilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alqueniloxifenilo C<sub>2-6</sub>, un grupo alcoxifenilo C<sub>1-6</sub> con sustitución de halógeno, un grupo alquilpiridilo C<sub>1-6</sub> o un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> y un átomo de halógeno; y

W es un grupo divalente representado por la fórmula (i):

Fórmula (i) -Y<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>-,

en la que A<sup>1</sup> es un grupo alquileo C<sub>1-4</sub>, e

Y<sup>1</sup> es -C(=O)- o -C(=O)-N(R<sup>3</sup>)-

en la que R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno.

3. Compuesto según la reivindicación 2,

en el que R<sup>1</sup> es un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con dos grupos alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> y un grupo de cicloalquil-C<sub>3-8</sub>-alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> y un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> con sustitución de halógeno, un grupo fenilo sustituido en el

grupo fenilo con un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> y un grupo alqueniloxi C<sub>2-6</sub>, un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> con sustitución de halógeno y un grupo de cicloalquil-C<sub>3-8</sub>-alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con un grupo de alcoxi C<sub>1-6</sub> con sustitución de halógeno y un grupo alqueniloxi C<sub>2-6</sub> o un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con dos grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> con sustitución de halógeno;

5 R<sup>2</sup> es un grupo alcoxifenilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alqueniloxi-C<sub>2-6</sub>-fenilo, un grupo alcoxi-C<sub>1-6</sub>-fenilo con sustitución de halógeno, un grupo de alquil-C<sub>1-6</sub>-piridilo, o un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> y un átomo de halógeno; y

10 W es un grupo divalente representado por la fórmula (i):

Fórmula (i) -Y<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>-

en la que A<sup>1</sup> es un grupo de alquileo C<sub>1-4</sub>, e

15 Y<sup>1</sup> es -C(=O)-.

4. Compuesto según la reivindicación 2,

20 en el que R<sup>1</sup> es un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> y un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> con sustitución de halógeno, un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> con sustitución de halógeno y un grupo de cicloalquil-C<sub>3-8</sub>-alcoxi-C<sub>1-6</sub>, o un grupo fenilo sustituido en el anillo fenilo con un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> con sustitución de halógeno y un grupo alqueniloxi C<sub>2-6</sub>;

25 R<sup>2</sup> es un grupo alcoxifenilo C<sub>1-6</sub> o un grupo de alquil-C<sub>1-6</sub>-piridilo; y

W es un grupo divalente representado por la fórmula (i):

Fórmula (i) -Y<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>-

30 en la que A<sup>1</sup> es un grupo alquileo C<sub>1-4</sub>, e

Y<sup>1</sup> es -C(=O)-N(R<sup>3</sup>)-

35 en la que R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno.

5. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 4, que se selecciona de entre el grupo que consiste en los compuestos siguientes:

40 N-[2-(4-difluorometoxi-3-isobutoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida,  
N-[2-(3-ciclobutilmetoxi-4-difluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-3-metilpicolinamida,  
N-[2-(4-difluorometoxi-3-isobutoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida,  
N-[2-(4-difluorometoxi-3-etoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxi-benzamida,  
45 N-[2-(3-aliloxi-4-difluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida,  
N-[2-(4-difluorometoxi-3-isopropoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida,  
N-[2-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida, y  
N-[2-(3-but-3-eniloxi-4-difluorometoxifenil)oxazol-4-ilmetil]-2-etoxibenzamida.

50 6. Composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 como principio activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. Composición farmacéutica para tratar o prevenir las enfermedades mediadas por la fosfodiesterasa-4 y/o mediadas por el factor α de necrosis tumoral, comprendiendo la composición el compuesto o la sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

55 8. Composición farmacéutica para tratar o prevenir la dermatitis atópica, comprendiendo la composición el compuesto o la sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

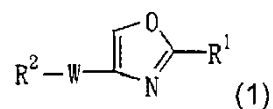
60 9. Procedimiento para producir una composición farmacéutica, comprendiendo el procedimiento mezclar el compuesto o la sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Compuesto o sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para una utilización como medicamento.

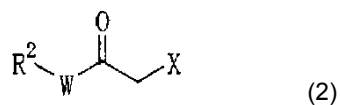
65 11. Compuesto o sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la utilización en el tratamiento o la prevención de enfermedades seleccionadas de entre el grupo que consiste en enfermedades agudas y crónicas del tracto respiratorio, dermatosis, enfermedades de anomalía de la función nerviosa asociadas a las enfermedades

de Alzheimer y de Parkinson, enfermedades asociadas a anomalías de la función mental, trastornos artríticos sistémicos y locales, e inflamación gastrointestinal difusa, enfermedades inflamatorias alérgicas y/o crónicas mediadas inmunológicamente en el tracto respiratorio superior y su proximidad en el ser humano o en animales.

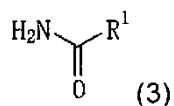
- 5 12. Procedimiento para producir un compuesto oxazol representado por la fórmula (1):



- 10 en la que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{W}$  son tal como se han definido en la reivindicación 1, o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento una reacción de un compuesto representado por la fórmula (2):



- 15 en la que  $\text{R}^2$  y  $\text{W}$  son tal como se ha definido anteriormente, y  $\text{X}$  es un átomo de halógeno, o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula (3):



en la que  $\text{R}^1$  es tal como se ha definido anteriormente, o una sal del mismo.