(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 265 448**

(51) Int. Cl.:
C07D 277/24 (2006.01)
C07D 277/22 (2006.01)
C07D 263/32 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **01990571 .0**
(86) Fecha de presentación : **18.12.2001**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1343772**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **17.09.2003**

(54) Título: **Tia- y oxazoles y sus uso como activadores de PPARs.**

(30) Prioridad: **20.12.2000 GB 0031109**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2007

(73) Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

(72) Inventor/es: **Beswick, Paul John;**
Patel, Vipulkumar y
Sierra, Michael L.

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Tia- y oxazoles y su uso como activadores de PPARs.

La presente invención se refiere a ciertos compuestos nuevos. En particular, la presente invención se refiere a compuestos que activan los receptores activados por el proliferador de peroxisoma humano ("hPPAR") particularmente hPPAR del subtipo delta. La presente invención se refiere también a procedimientos para preparar los compuestos, a su uso en medicina, y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Se han asociado diversos factores de riesgo independientes con la cardiopatía. Estos incluyen hipertensión, aumento de los niveles de fibrinógeno, altos niveles de triglicéridos, elevado colesterol LDL, elevado colesterol total, y bajos niveles de colesterol HDL. Los inhibidores de HMG CoA reductasa ("estatinas") son útiles para tratar afecciones caracterizadas por altos niveles de LDL-c. Se ha demostrado que disminuyendo LDL-c no es suficiente para reducir el riesgo de cardiopatía en algunos pacientes, particularmente aquellos con niveles normales de LDL-c. El conjunto poblacional se identifica por el factor de riesgo independiente de un bajo HDL-c. El riesgo aumentado de cardiopatía asociada con niveles bajos de HDL-c aún no se ha abordado satisfactoriamente por la terapia de fármacos (es decir, actualmente no hay fármacos en el Mercado que sean útiles para elevar el HDL-c). (Bisgaier, C. L.; Pape, M. E. *Curr. Pharm. Des*. 1998, *4*, 53-70).

El síndrome X (incluyendo síndrome metabólico) se define ampliamente como un conjunto de anormalidades que incluyen hiperinsulinemia, obesidad, niveles elevados de triglicéridos, ácido úrico, fibrinógeno, partículas de LDL densas pequeñas, e inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1), y niveles reducidos de HDL-c.

NIDDM se describe como resistencia a insulina que a su vez provoca una producción anómala de glucosa y una disminución de la captación de glucosa por el músculo esquelético. Estos factores conducen finalmente a una tolerancia de glucosa disminuida (IGT) e hiperinsulinemia.

Los Receptores Activados por el Proliferador de Peroxisoma (PPARs) son receptores huérfanos que pertenecen a la superfamilia de receptores esteroides/retinoides de factores de transcripción activados por ligando. Véase, por ejemplo Willson T. M. y Wahli, W., *Curr. Opin. Chem. Biol*. (1997) Vol 1 pág 235-241 y Willson T. M. *et. al*., J. Med. Chem (2000) Vol 43 pág 527-549. La unión de ligandos agonistas al receptor da como resultado cambios en el nivel de expresión de ARNm codificado por genes diana de PPAR.

Se han aislado tres Receptores Activados por el Proliferador de Peroxisoma en mamíferos y se denominan PPAR-alfa, PPAR-gamma, y PPAR-delta (conocido también como NUC1 o PPAR-beta). Estos PPAR regulan la expresión de genes diana uniéndose a elementos de la secuencia del AND, denominados elementos de respuesta de PPAR (PPRE). Hasta la fecha, los PPRE se han identificado en los potenciadores de diversas proteínas que codifican genes que regulan el metabolismo de lípidos, lo que sugiere que los PPAR juegan un papel fundamental en la cascada de señalización adipogénica y en la homeostasis de lípidos (H. Keller y W. Wahli, *Trends Endocrin. Met*. 291-296, 4 (1993)).

Ahora se ha informado de que las tiazolidindionas son activadores potentes y selectivos de PPAR-gamma y se unen directamente al receptor PPAR-gamma (J. M. Lehmann *et. al*., *J. Biol. Chem*. 12953-12956, 270 (1995)), proporcionando evidencia de que PPAR-gamma es una posible diana par alas acciones terapéuticas de las tiazolidindionas.

Los activadores del receptor nuclear PPARγ, por ejemplo troglitazona, se ha demostrado en ensayos clínicos que potencian la acción de la insulina, reducen la glucosa en suero y tienen efectos pequeños aunque significativos sobre la reducción de los niveles de triglicéridos en suero en pacientes con diabetes de tipo 2. Véase, por ejemplo, D. E. Kelly *et al*., *Curr. Opin. Endocrinol*. Diabetes, 90-96, 5 (2), (1998); M. D. Johnson *et al*., *Ann. Pharmacother*., 337-348, 32 (3), (1997); y M. Leutenegger *et al*., *Curr. Ther. Res*., 403-416, 58 (7) (1997).

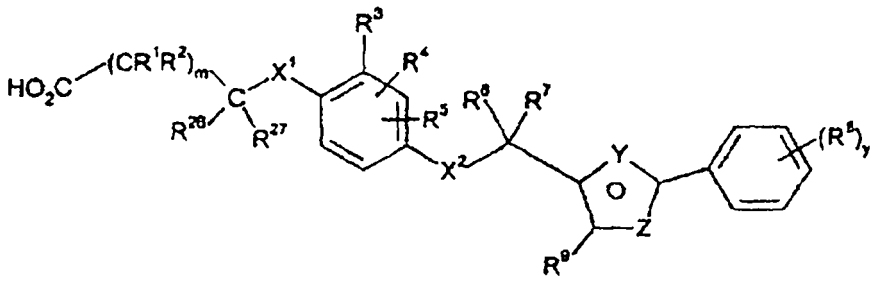
El mecanismo para que este efecto de disminución de triglicéridos parezca que aumenta predominantemente el aclaramiento de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) a través de inducción de la expresión génica de lipasa lipoproteína (LPL). Véase, por ejemplo, B. Staels *et al*., *Arterioscler. Throb., Vasc. Biol*., 1756-1764, 17(9), (1997).

Los fibratos son una clase de fármacos que pueden disminuir los triglicéridos en suero un 20-50%, disminuir el LDLc un 10-15%, cambiar el tamaño de particular de LDL desde el más aterogénico denso pequeño a LDL normal denso, y aumentar HDLc un 10-15%. La evidencia experimental indica que los efectos de los fibratos sobre los lípidos del suero están mediados a través de la activación de PPARα. Véase, por ejemplo, B. Staels *et al*., *Curr. Pharm. Des., 1-14*, 3(1), (1997). La activación de PPARα da como resultado la transcripción de enzimas que aumentan el catabolismo de ácidos grasos y disminuyen la síntesis de-novo de ácidos grasos en el hígado dando como resultado una disminución de la síntesis de triglicéridos y de la producción/secreción de VLDL. Además, la activación de PPARα disminuye la producción de apoC-III. La reducción en apoC-III, un inhibidor de la actividad de LPL, aumenta el aclaramiento de VLDL. Véase, por ejemplo, J. Auwerx *et al*., *Atherosclerosis*, (*Shannon, Irel.*), *S29-S37*, 124 (Supl), (1996).

Ciertos compuestos que activan o interaccionan de otra manera con uno o más de los PPAR se han visto implicados en la regulación de los niveles de triglicéridos y colesterol en modelos animales. Véase, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos 5.847.008 (Doebber *et al.*) y 5.859.051 (Adams *et al.*) y las publicaciones PCT WO 97/28149 (Leibowitz *et al.*) y WO 99/04815 (Shimokawa *et al.*). En un informe reciente (Berger *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1999), vol. 274, pág. 6718-6725) se estableció que la activación de PPARδ no parece modular los niveles de glucosa o triglicérido.

El documento WO 02/14291 (publicado el 21 de febrero de 2002, pertinente bajo el Artículo 54 (3) EPC) describe ácidos fenoxiacéticos sustituidos útiles como activadores de PPARδ. Los ácidos fenoxipropiónicos sustituidos útiles como antidiabéticos se describen en el documento EP 0930299, en J. Med. Chem. 1998, vol. 41, pág. 1927-1933 y en J. Immunol. Methods 1997, vol. 207, pág. 23-31.

En consecuencia, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) y sales, ésteres hidrolizables y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo;



(IC)

R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo C_{1-3}

m es 0, 1 o 3;

X^1 es O;

R^3 es CH_3 o CF_3;

R^4 y R^5 son independientemente H, CH_3, CF_3, OCH_3, alilo o halógeno;

X^2 es $(CR^{10}R^{11})_n$ en la que n es 1 o 2;

R^{10} y R^{11} representan H, o flúor;

R^{26} y R^{27} son independientemente H, alquilo C_{1-3} o R^{26} y R^{27} junto con el átomo de carbono al que están enlazados forman un anillo de cicloalquilo de 3-5 miembros.

R^6 y R^7 representan independientemente H, flúor o CH_3;

R^9 es alquilo C_{1-6} o CF_3;

Uno de Y y Z es N, el otro es S u O;

R^8 representa independientemente CF_3

y es 1.

Las enfermedades mediadas por hPPAR incluyen dislipidemia incluyendo dislipidemia diabética asociada y dislipidemia mixta, síndrome X (como se define en esta solicitud esto abarca síndrome metabólico), insuficiencia cardiaca, hipercolesterolemia, cardiopatía incluyendo aterosclerosis, arteriosclerosis, e hipertrigliceridemia, diabetes mellitus de tipo II, diabetes de tipo I, resistencia a insulina, hiperlipidemia, inflamación, enfermedades hiperproliferativas epiteliales incluyendo eccema y psoriasis y afecciones asociadas con los pulmones y el intestino y la regulación del apetito e ingesta de alimentos en sujetos que padecen trastornos tales como obesidad, anorexia bulimia, y anorexia nerviosa. En particular, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento y prevención de diabetes y cardiopatías y afecciones que incluyen aterosclerosis, arteriosclerosis, hipertrigliceridemia, y dislipidemia mixta.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, preferiblemente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para usar en terapia, y en particular, en medicina humana.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por hPPAR.

Como se usa en este documento, "un compuesto de la invención" se refiere a un compuesto de fórmula (I) o un éster hidrolizable o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Aunque los ésteres hidrolizables se incluyen en el alcance de esta invención, se prefieren los ácidos porque los datos sugieren que aunque los ésteres son compuestos útiles, realmente son los ácidos a los que se hidrolizan los que son los compuestos activos. Los ésteres que se hidrolizan fácilmente pueden producir el ácido carboxílico en las condiciones de ensayo o *in vivo*. Generalmente el ácido carboxílico es activo en ambos ensayos de unión y de transfección transitoria, mientras que el éster normalmente no se une bien aunque es activo en el ensayo de transfección transitoria presumiblemente debido a la hidrólisis. Los ésteres hidrolizables preferidos son ésteres de alquilo C_{1-6} en los que el grupo alquilo puede ser de cadena lineal o de cadena ramificada. Los ésteres de metilo o etilo son los más preferidos.

Preferiblemente m es 0, 1 o 3, más preferiblemente 0;

R^{10} y R^{11} representan independientemente H o F, más preferiblemente H.

y es 1. Cuando y es 1, preferiblemente el sustituyente está en la posición para del anillo y es CF_3.

Aunque los grupos preferido para cada variable se han mostrado de manera general anteriormente por separado para cada variable, los compuestos preferidos de esta invención incluyen aquellos en los que se seleccionan varias o cada variable de la Fórmula (I) entre los grupos preferidos, más preferidos, o aún más preferidos para cada variable.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) son agonistas de hPPAR. Los agonistas de hPPAR de fórmula (I) pueden ser agonistas de sólo un tipo ("agonistas selectivos"), agonistas para dos subtipos de PPAR ("agonistas dobles"), o agonistas para los tres subtipos ("panagonistas"). Como se usa en este documento, por "agonista", o "compuesto activante", o "activador", o similares, se hace referencia a aquellos compuestos que tienen un pKi de al menos 6,0, preferiblemente al menos 7,0 para el PPAR pertinente, por ejemplo, hPPARδ, en el ensayo de unión descrito a continuación, y que consiguen al menos una activación del 50% del PPAR relevante respecto al control positivo indicado apropiado en el ensayo de transfección descrito a continuación a concentraciones de 10^{-5} M o menores. Más preferiblemente, los compuestos de esta invención consiguen una activación del 50% de al menos un PPAR humano en el ensayo de transfección pertinente a concentraciones de 10^{-6} M o menores. Más preferiblemente los compuestos de la invención consiguen una activación del 50% de al menos un PPAR human en el ensayo de transfección pertinente a concentraciones de 10^{-7} M o menores.

Los compuestos de fórmula 1 preferidos incluyen

ácido 5-[2-metil-4-(2-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}etil)fenoxi]pentanoico

ácido 4-[2-metil-4-(2-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}etil)fenoxi]butanoico

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

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

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

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

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

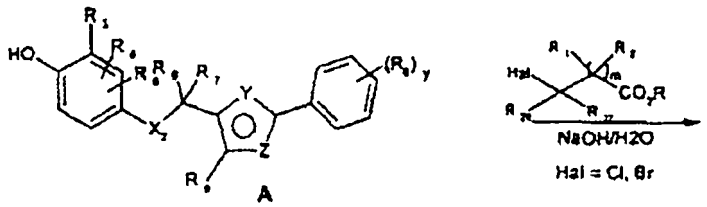
ácido [2-metil-4-(3-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}propil)fenoxi]acético

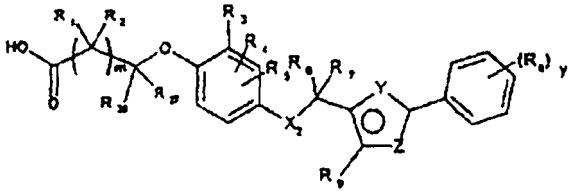
Los compuestos preferidos son agonistas de hPPAR delta.

Los compuestos de fórmula 1 pueden prepararse convenientemente mediante las rutas mostradas en los siguientes esquemas:

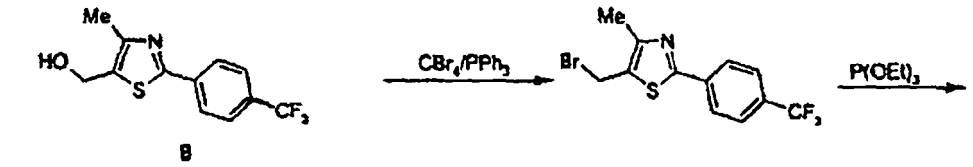
Esquema 1

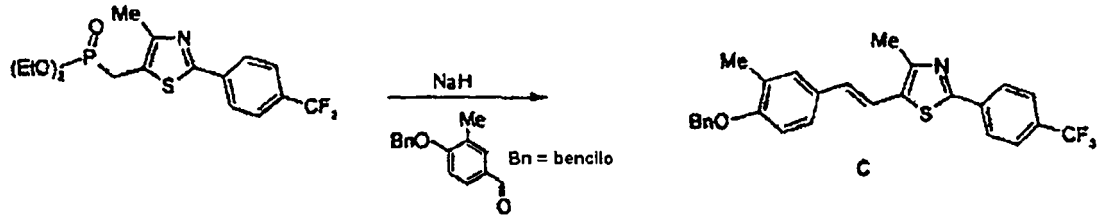
Por alquilación de un intermedio A con éster haloalcanoico. Puede prepararse el Intermedio A (por ejemplo, donde Y = S y Z = N), por la ruta descrita a continuación.

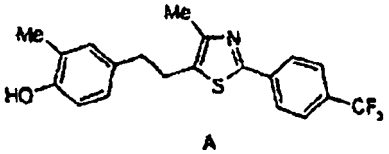




El intermedio A (Y = S, Z = N) puede prepararse de la siguiente manera:



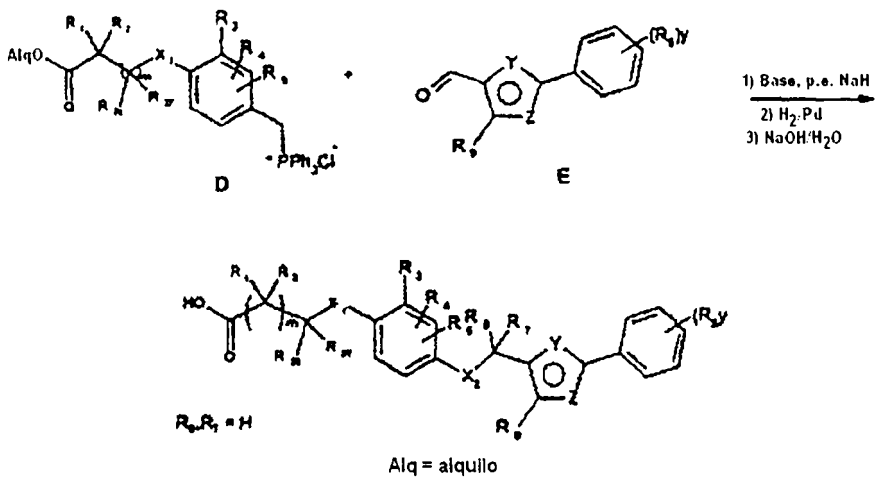




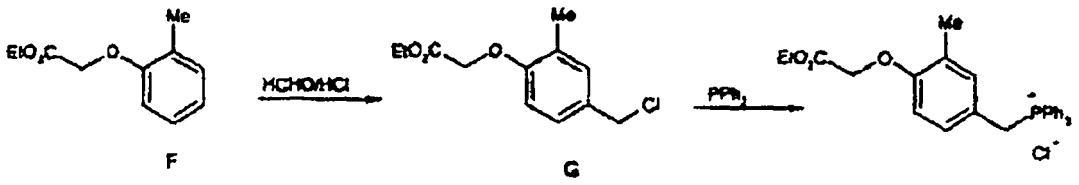
El tiazol alcohol B, preparado a partir del éster disponible en el mercado, se convierte en el bromuro y después en el fosfonato (Org. React., 1951, 6, 273), que reacciona con el benzaldehído conocido en presencia de base, para dar el alqueno C, la reducción usando hidrógeno sobre un catalizador de paladio da A.

Esquema 2

Por reacción de un reactivo de fósforo D con un aldehído E seguido de reducción



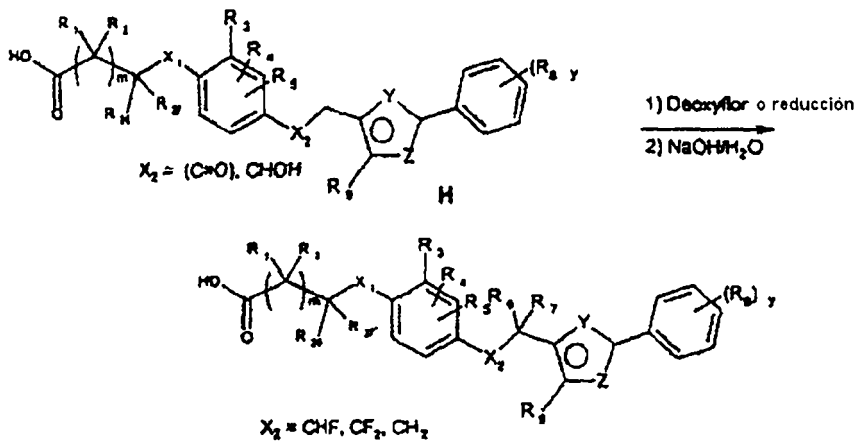
El reactivo de fósforo D puede prepararse a partir de un compuesto tal como un éster F disponible en el mercado por tratamiento con formaldehído y ácido clorhídrico (Org. React. 1942,1,303) dando el cloruro G seguido de reacción con trifenilfosfina



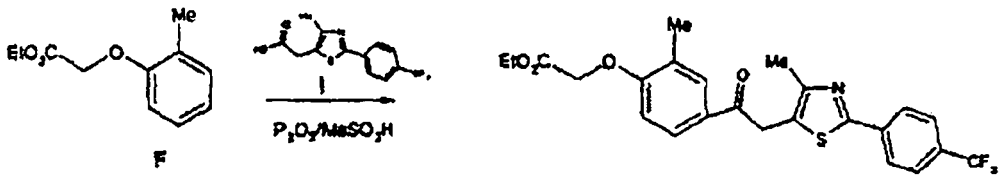
Esquema 3

Por fluoración de una cetona o alcohol (preparado reduciendo la cetona H por procedimientos convencionales, por ejemplo, con borohidruro sódico), usando un reactivo tal como Deoxfluor®; [bis(2-metoxietil) aminosulfurtrifluoruro - J. Org. Chem., 1999, 64, 7048-7054]. En el caso en el que n =1 la fluoración se observa también en el átomo de carbono cercano (es decir, R^6 y/o R^7 pueden ser flúor además de que X_2 sea CF2.

Como alternativa, cuando X_2 = CHOH, esto puede reducirse a CH_2 por ejemplo usando un reactivo tal como cloruro de trimetilsililo y acetonitrilo (Bull. Chem. Soc. Jpn.,1989, 62, 3537-3541).

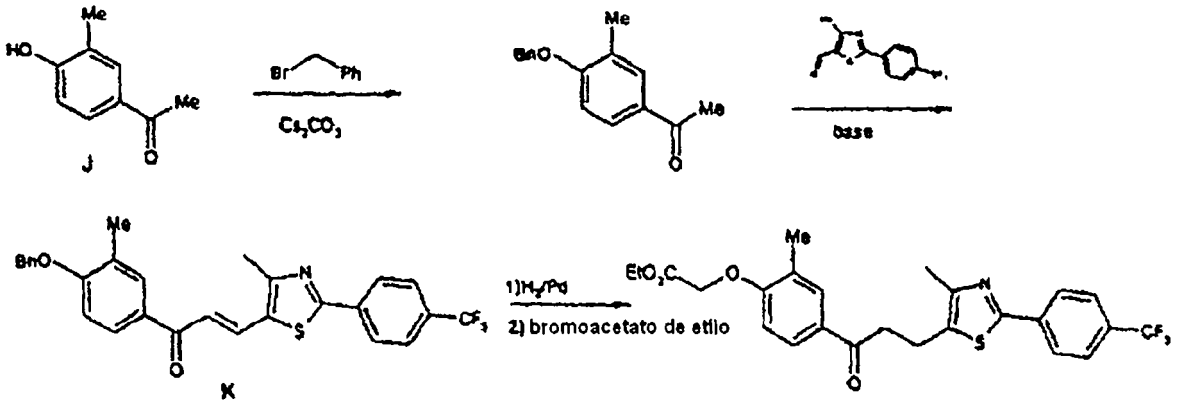


Los intermedios H pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un éster F disponible en el mercado con un ácido I en presencia de un ácido fuerte tal como una mezcla de ácido metanosulfónico y pentóxido de fósforo (J. Med. Chem., 1995,38, 1600-1607)



A continuación se describe la preparación de I por metodología convencional (a partir de etil-3-bromooxopentanoato y 4-(trifluorometil)tiobenzamida).

Como alternativa (cuando n = 2) H puede prepararse a partir de una cetona J disponible en el mercado, que se protege en primer lugar como un derivado de bencilo y después se hace reaccionar con un aldehído dando la cetona K insaturada. La reducción seguida de alquilación da H (n = 2)



En los siguientes Ejemplos se muestra la síntesis de los intermedios y Ejemplos de los esquemas anteriores. Una persona especialista en la técnica podría aplicar procedimientos análogos para preparar compuestos que no se han ejemplificado específicamente.

Los especialistas en la técnica reconocerán que existen estereocentros en los compuestos de fórmula (I). En consecuencia, la presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros e isómeros geométricos de fórmula (I) e incluye no solo compuestos racémicos sino que esta invención pretende abarcar también cada uno de estos isómeros en sus formas racémicas, enriquecidas, o purificadas. Cuando un compuesto de fórmula (I) se desea como enantiómero sencillo, puede obtenerse por resolución del producto final o por síntesis estereoespecífica usando un catalizador ópticamente activo o un sistema catalítico con ligandos ópticamente activos o material de partida isoméricamente puro o cualquier intermedio conveniente. La resolución del producto final, un intermedio o un material de partida puede realizarse también por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Carbon Compounds* de E. L. Eliel (Mcgraw Hill, 1962) y *Tables of Resolving Agents* de S. H. Wilen. Adicionalmente, en situaciones en las que son posibles tautómeros de los compuestos de fórmula (I), la presente invención pretende incluir todas las formas tautoméricas de los compuestos. En particular, en muchos de los compuestos preferidos de esta invención el átomo de carbono al que se enlazan R^6 y R^7 es quiral. En algunos de estos compuestos quirales las actividades en los diversos receptores de PPAR varían entre los isómeros S y R. Cuál de estos isómeros es el preferido depende de la utilidad particular deseada del compuesto. En otras palabras, incluso con el mismo compuesto, es posible que el isómero S sea el preferido para algunos usos, mientras que el isómero R será el preferido para otros usos.

Los especialistas en la técnica entenderán también que los compuestos de la presente invención pueden utilizarse también en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma. Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen sales convencionales formadas a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables así como sales de adición de ácidos de amonio cuaternario. Los ejemplos más específicos sales de ácidos adecuadas incluyen clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, perclórico, fumárico, acético, propiónico, succínico, glicólico, fórmico, láctico, maleico, tartárico, cítrico, palmoico, malónico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, naftaleno-sulfónico, bencenosulfónico, hidroxinaftoico, yodhídrico, málico, esteroico, tánnico y similares. Otros ácido tales como oxálico, aunque por sí mismos no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente

aceptables. Los ejemplos más específicos de sales básicas adecuadas incluyen sales de sodio, litio, potasio, magnesio, aluminio, calcio, zinc, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaína. Los especialistas en la técnica de la química orgánica entenderán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o en los que precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "disolventes". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como "hidrato". Los solvatos del compuesto de fórmula (I) están dentro del alcance de la invención. Las referencias en lo sucesivo en este documento a un compuesto de acuerdo con la invención incluyen ambos compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención y sus derivados farmacéuticamente aceptables se administran convenientemente en la forma de composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones pueden presentarse convenientemente para usar de una manera convencional mezclado con uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables.

Cuando sea posible que los compuestos de la presente invención puedan administrarse terapéuticamente como el compuesto químico puro, es preferible presentar el ingrediente activo en forma de una formulación farmacéutica. El vehículo o vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de la misma.

En consecuencia, la presente invención proporciona además una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables para el mismo y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, por ejemplo, por inyección o por comprimido en depósito, intradérmica, intratecal, intramuscular, por ejemplo, por depósito e intravenosa), rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal y sublingual) aunque la vía más adecuada puede depender, por ejemplo, de la afección y trastorno del receptor. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar los compuestos ("ingrediente activo") con el vehículo que constituye uno o más ingredientes complementarios. En general las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y después, si fuera necesario, dar forma al producto en la formulación deseada.

Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden presentarse en forma de unidades discretas tales como cápsulas, obleas o comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables en particular para administración pediátrica) conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; en forma de un polvo o gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión líquida de aceite-en-agua o una emulsión líquida de agua-en-aceite. El ingrediente activo puede presentarse también en forma de un bolo, electuario o pasta.

Un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes complementarios. Los comprimidos comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo de una forma fluida tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con otros excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, (por ejemplo, jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón o polivinilpirrolidona), cargas (por ejemplo, lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato cálcico o sorbitol), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice), disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato sódico) o agentes humectantes, tales como lauril sulfato sódico. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden estar opcionalmente recubiertos o ranurados y pueden formularse para proporcionar la liberación lenta o controlada del ingrediente activo de su interior. Los comprimidos pueden estar recubiertos de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica.

Como alternativa, los compuestos de la presente invención pueden incorporarse en preparaciones líquidas orales tales como, por ejemplo, suspensiones, soluciones, emulsiones acuosas u oleosas, jarabes o elixires. Además, las formulaciones que contienen estos compuestos pueden presentarse en forma de producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión tales como jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes tales como lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles) tales como aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol o alcohol etílico; y conservantes tales como metil o propil p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico. Dichas preparaciones pueden formularse también en forma de supositorios, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener anti-oxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones pueden presentarse en forma de dosis unitaria o como recipientes multi-dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en condiciones de secado por congelación (liofilizado) que únicamente requieren la adición un vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos de la clase descrita anteriormente.

Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con los vehículos habituales tales como manteca de cacao, grasa dura o polietilenglicol.

Las formulaciones para administración tópica en la boca, por ejemplo por vía bucal o sublingual, incluyen grageas que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada tales como sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.

Los compuestos pueden formularse también en forma de preparaciones de depósito. Dichas formulaciones de actuación a largo plazo pueden administrarse por implante (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados ligeramente solubles, por ejemplo, en forma de una sal ligeramente soluble.

Además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

Los especialistas en la técnica entenderán que cuando en este documento se hace referencia a tratamiento se extiende a la profilaxis así como al tratamiento de enfermedades o síntomas establecidos. Además, se entenderá que la cantidad de un compuesto de la invención necesaria para usar en el tratamiento variará con la naturaleza de la afección a tratar y con la edad y el estado del paciente y en último lugar según el criterio del médico practicante o veterinario. En general, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento de seres humanos adultos estarán típicamente en el intervalo de 0,02-5000 mg por día, preferiblemente 1-1500 mg por día. La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una única dosis o como dosis divididas administradas a los intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más sub-dosis por día. Las formulaciones de acuerdo con la invención pueden contener entre el 0,1-99% del ingrediente activo, convenientemente el 30-95% para comprimidos y cápsulas y el 3-50% para preparaciones líquidas.

El compuesto de fórmula (I) para usar en la presente invención puede usarse en combinación con otros agentes terapéuticos por ejemplo, estatinas y/o otros fármacos de reducción de lípidos por ejemplo inhibidores de MTP y reguladores positivos de LDLR. Los compuestos de la invención pueden usarse también en combinación con agentes antidiabéticos, por ejemplo, metformina, sulfonilureas y/o agonistas de PPAR gamma, PPAR alfa o PPAR alfa/gamma (por ejemplo tiazolidindionas tales como, por ejemplo, Pioglitazona y Rosiglitazona). Los compuestos pueden usarse también en combinación con agentes antihipertensivos tales como antagonistas de angiestensina, por ejemplo, telmisartán, antagonistas del canal de calcio, por ejemplo, lacidipina e inhibidores ACE, por ejemplo, enalaprilo. La invención proporciona, por lo tanto, en otro aspecto más el uso de una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) con otro agente terapéutico en el tratamiento de una enfermedad mediada por hPPAR.

Cuando los compuestos de fórmula (I) se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos pueden administrarse secuencialmente o simultáneamente por cualquier vía conveniente.

Las combinaciones a las que se ha hecho referencia anteriormente pueden presentarse convenientemente para usar en la forma de una formulación farmacéutica y, por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente óptimamente junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden otro aspecto más de la invención. Los componentes individuales de dichas combinaciones pueden administrarse secuencialmente o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas por separado o combinadas.

Cuando se combinan en la misma formulación se entenderá que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y los otros componentes de la formulación y pueden formularse para administración. Cuando se formulan por separado pueden proporcionarse en cualquier formulación conveniente, convenientemente de la manera mostrada para dichos compuestos en la técnica.

Cuando un compuesto de fórmula (I) se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad mediada por hPPAR, la dosis de cada compuesto puede ser diferente de cuando el compuesto se usa en solitario. Las dosis apropiadas las apreciarán fácilmente los especialistas en la técnica.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes Intermedios y Ejemplos que no deben interpretarse como que constituyen una limitación de la misma.

Autoprep dirigida a masas se refiere a procedimientos en los que el material se purificó por cromatografía de líquidos de alto rendimiento en una columna HPLCABZ+ de 5 μm (5 cm x 10 mm de d.i.) con HCO_2H al 0,1% en agua y MeCN al 95%, 5% de agua (HCO_2H al 0,5%) utilizando una elución por gradiente a un caudal de 8 ml

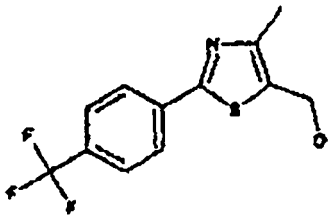
minuto^{-1}. El recolector de fracciones Gilson 202 estaba accionado por un Espectrómetro de Masas VG Plafform para detectar la masa de interés.

El vidrio poroso hidrófobo se refiere a tubos de filtración comercializados por Whatman.

SPE (extracción en fase sólida) se refiere al uso de cartuchos comercializados por International Sorbent Technology Ltd.

Intermedio 1

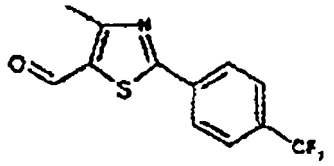
{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metanol



A una solución bien agitada de hidruro de litio y aluminio (1,52 g) en tetrahidrofurano seco (50 ml) a 0ºC, se le añadió lentamente una solución de 4-metil-[4-(trifluorometil)fenil]-tiazol-5-carboxilato de etilo (12,6 g) en tetrahidrofurano seco (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió por adición lenta a 0ºC de agua (2 ml), NaOH 5 N (2 ml) y agua (6 ml). El precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo, metanol, diclorometano y tetrahidrofurano. Después de la evaporación, se obtuvo un sólido amarillo, que se cristalizó en metanol-agua dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. pf 120-122ºC.

Intermedio 2

4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-carbaldehído

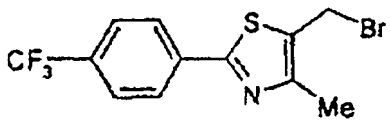


Una mezcla de {4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metanol (intermedio 1, 2,52 g) en cloroformo (200 ml) se trató con dióxido de manganeso (17,3 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas. La reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 10,1 (s, 1H), 8,1 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 2,8 (s, 3H)

Intermedio 3

5-(bromometil)-4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol

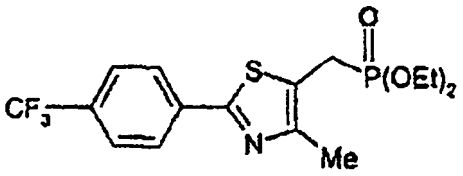


A una solución de {4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metanol (intermedio 1, 0,9 g) en diclorometano seco (30 ml) agitando a 0ºC se le añadió tetrabromuro de carbono (1,1 g) y trifenilfosfina (0,995 g). La reacción se agitó a 0ºC durante 1 hora, se diluyó con ciclohexano (30 ml) y se purificó mediante un cartucho SPE (cartucho Si usando cloroformo:ciclohexano (1:1) dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,5 (s, 3H), 4,7 (s, 2H) 7,7 (d, 2H)

Intermedio 4

{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metilfosfonato de dietilo

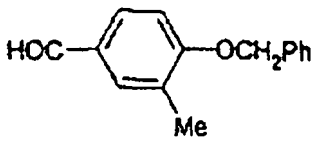


Una mezcla de 5-(bromometil)-4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol (intermedio 3, 1,48 g) y trietilfosfito (1,5 ml) se calentó en atmósfera de nitrógeno a 150ºC durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar y el exceso de trietilfosfito se retiró a presión reducida. Esto dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

HPLC Rt = 3,51 minutos

Intermedio 5

4-Benciloxi-3-metilbenzaldehído

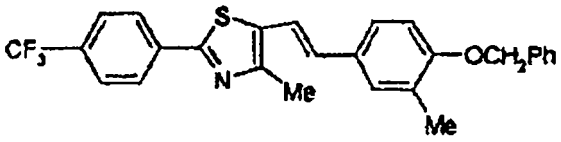


Una mezcla de 4-hidroxi-3-metilbenzaldehído (0,658 g), bromuro de bencilo (0,812 g) y carbonato potásico (1,0 g) en acetona (30 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 6 horas. El disolvente se retiró y los residuos se repartieron entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron. La retirada del disolvente dio el compuesto del título en forma de un aceite pardo.

HPLC Rt = 3,81 minutos

Intermedio 6

5-{(E)-2-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]etenil}-4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol)

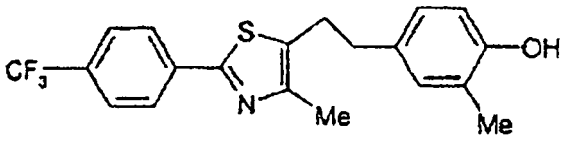


A una solución agitada de {4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metilfosfonato de dietilo (intermedio 4,1,4 g) en tetrahidrofurano seco (10 ml) enfriado en hielo en atmósfera de nitrógeno se le añadió hidruro sódico (0,12 g, dispersión al 60% en aceite mineral) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de 4-benciloxi-3-metilbenzaldehído (0,724 g) en tetrahidrofurano seco (10 ml), se dejó que la reacción llegara a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El disolvente se retiró y los residuos se repartieron entre agua (50 ml) y cloroformo (50 ml). La fase acuosa se extrajo con cloroformo (20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y se secaron. La retirada del disolvente dio un sólido que se purificó por cromatografía SPE. La elución con ciclohexano:acetato de etilo (20:1) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

m/z (MH^+) = 466

Intermedio 7

2-metil-4-(2-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}etil)fenol

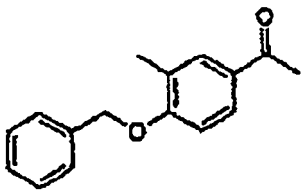


Una solución de 5-{(E)-2-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]etenil}-4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol) (intermedio 6, 1,5 g) en ácido acético glacial (30 ml) se hidrogenó sobre paladio al 10% sobre carbono (0,150 g). El catalizador se retiró por filtración, el disolvente se retiró y los residuos se disolvieron en acetato de etilo. Esto se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. El secado y retirada del disolvente dio un aceite que se purificó por SPE (cartucho Si). La elución con ciclohexano:acetato de etilo dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

HPLC Rt = 4,12 minutos

Intermedio 8

1-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]etanona

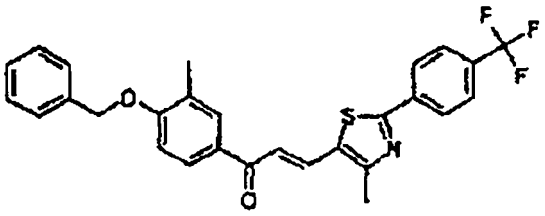


Una mezcla de 4-hidroxi-3-metilacetofenona (5,0 g) en acetonitrilo seco (50 ml) se trató con carbonato potásico (5,06 g) y bromuro de bencilo (3,96 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 40ºC. Después de 3 horas la reacción se dejó enfriar y se concentró. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo; la fase acuosa se separó y se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas se combinaron y se secaron con salmuera y sobre sulfato de magnesio y se concentraron dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

HPLC Rt = 3,65 minutos

Intermedio 9

(2E)-1-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]-3-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil-1,3-tiazol-5-il}prop-2-en-1-ona

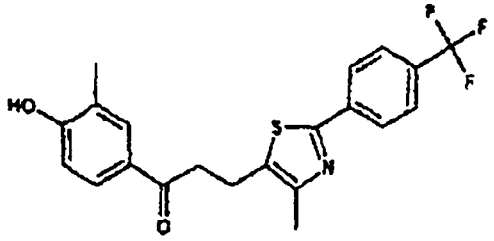


Una mezcla de 1-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]etanona (intermedio 8, 1,15 g) en tetrahidrofurano seco (15 ml) a -78ºC se trató gota a gota con diisopropilamiduro de litio (2,6 de solución 2 M en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 0ºC durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a -78ºC y 4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-carbaldehído (intermedio 2, 1,08 g) en tetrahidrofurano seco (15 ml) se añadió gota a gota a -78ºC y la mezcla de reacción se agitó a 21ºC durante 2 horas. Se añadió ácido acético (4 ml) en tetrahidrofurano seco (4 ml) seguido de ácido toluenosulfónico (0,1 g) y la mezcla de reacción se calentó a 50ºC durante 1 hora y después se concentró. El residuo se repartió entre solución saturada de bicarbonato y acetato de etilo; la fase acuosa se separó y se extrajo tres veces más con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas se combinaron y se secaron con salmuera y sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El producto aislado después de la evaporación del disolvente se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano:acetato de etilo (6:1) como eluyente dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

HPLC Rt = 4,70 minutos

Intermedio 10

1-(4-hidroxi-3-metilfenil)-3-(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}propan-1-ona

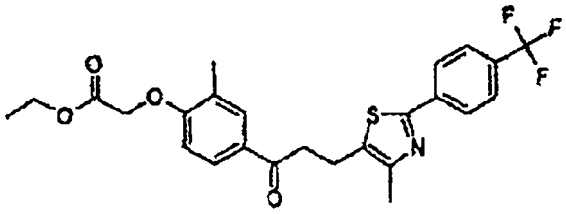


Una solución de (2E)-1-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]-3-{4-metil-2-[(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}prop-2-en-1-ona (intermedio 9, 0,77 g) en etanol (30 ml) y 1,4-dioxano (10 ml) se añadió a hidróxido de paladio al 20% (0,31 g) y se hidrogenó a 21ºC durante 18 horas. La reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó dando un material que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida en columna usando ciclohexano:acetato de etilo (3:1) como eluyente dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

HPLC Rt = 4,09 minutos

Intermedio 11

[2-metil-4-(3-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}propanoil)fenoxi] acetato de etilo

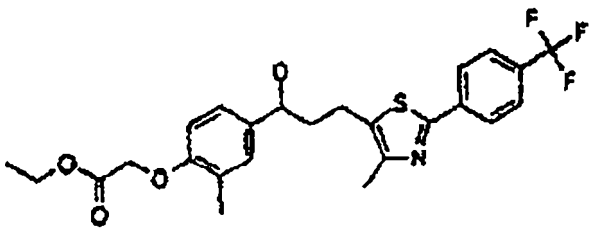


Una solución de 1-(4-hidroxi-3-metilfenil)-3-{4-metil-2-[(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}propan-1-ona (intermedio 10, 0,28 g) en acetonitrilo seco (15 ml) se trató con bromoacetato de etilo (0,076 ml) y carbonato de cesio (0,449 g) y se calentó a 55ºC durante 18 horas. La reacción se filtró, y el filtrado se evaporó dando un material que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida en columna usando ciclohexano:acetato de etilo (3:1) como eluyente dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

HPLC Rt = 4,18 minutos

Intermedio 12

[4-(1-hidroxi-3-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}propil)-2-metilfenoxi] acetato de etilo

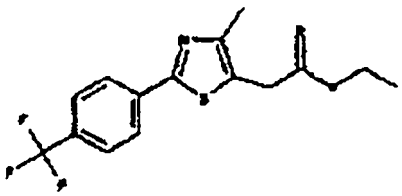


Una mezcla de [2-metil-4-(3-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}propanoil)fenoxi] acetato de etilo (intermedio 11, 0,28 g) en tetrahidrofurano (8 ml) y agua (8 ml) a 0ºC se trató en porciones con borohidruro sódico (0,043 g) y la mezcla se agitó a 0ºC durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo; la fase acuosa se separó y se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron con salmuera y sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El producto aislado después de la evaporación del disolvente se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida en columna usando ciclohexano:acetato de etilo (3:1) como eluyente dando el compuesto del título en forma de una goma incolora.

HPLC Rt = 4,03 minutos

Intermedio 13

{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il} acetato de etilo

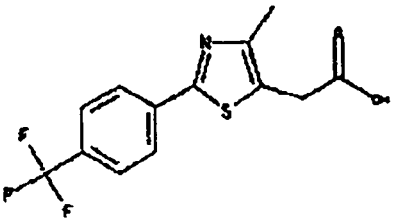


A una solución de etil-3-bromooxopentanoato (O. G. Kulinkovich *et al*., Synthesis, 1986, 378-379) (1,26 g) en etanol absoluto (6 ml) se le añadió 4-(trifluorometil)tiobenzamida (1,24 g). La reacción se calentó hasta reflujo y se agitó a esta temperatura durante 18 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar entonces a temperatura ambiente, antes de enfriar en hielo. Esto dio como resultado la cristalización del producto que se filtró y se lavó con etanol enfriado con hielo dando el compuesto del título en forma de cristales beige.

HPLC Rt = 3,83 minutos

Intermedio 14

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

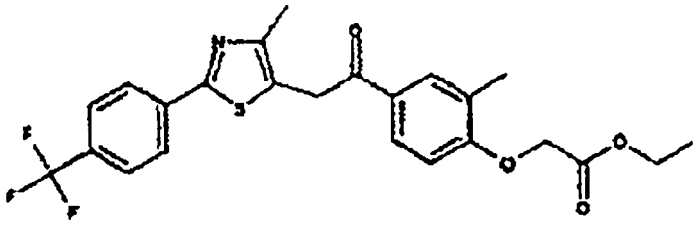


A {4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}acetato de etilo (intermedio 13, 0,5 g) en metanol (5 ml) se le añadió solución 2 M de hidróxido sódico (3 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, antes de retirar el disolvente al vacío. El residuo se diluyó con agua (5 ml), se acidificó (ácido clorhídrico 2 M) y el producto se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se evaporaron dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

HPLC Rt = 3,55 minutos

Intermedio 15

[2-metil-4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}acetil)fenoxi]acetato de etilo

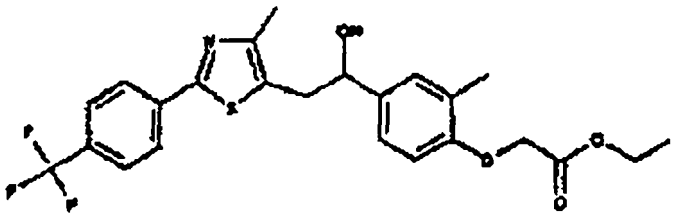


Una suspensión bien agitada de pentóxido de fósforo (0,92 g) en ácido metanosulfónico (6,5 ml) en atmósfera de nitrógeno se calentó a 60ºC hasta que se formó una solución transparente. La mezcla se dejó enfriar entonces a temperatura ambiente antes de la adición de ácido {4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}acético (intermedio 14, 0,98 g) y (2-metilfenoxi)acetato de etil (0,49 ml). La mezcla se calentó a 60ºC durante 90 minutos, después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se vertió sobre agua enfriada con hielo (100 ml) y la suspensión ácida se basificó mediante la adición cuidadosa de bicarbonato sódico sólido. El producto se extrajo en acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se evaporaron. La purificación por cromatografía ultrarrápida en columna usando acetato de etilo:ciclohexano (1:9) como eluyente dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

HPLC Rt = 4,12 minutos

Intermedio 16

[4-(1-hidroxi-2-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}etil)-2-metilfenoxi] acetato de etilo

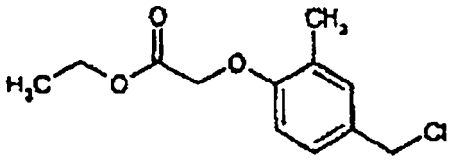


A una suspensión de [2-metil-4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}acetil)fenoxi] acetato de etilo (intermedio 15, 0,165 g) en etanol absoluto (5 ml) a 0ºC en atmósfera de nitrógeno se le añadió borohidruro sódico (0,013 g) después de agitar durante una hora se dejó que la reacción volviera a temperatura ambiente y se agitó durante dos horas más. Después se añadió gota a gota ácido clorhídrico acuoso 2 M y una vez había disminuido la efervescencia se le añadió agua, el producto se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) se filtraron y se evaporaron. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna usando ciclohexano después acetato de etilo:ciclohexano (1:4) como eluyentes dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

HPLC Rt = 3,97 minutos

Intermedio 17

[4-(clorometil)-2-metilfenoxi] acetato de etilo

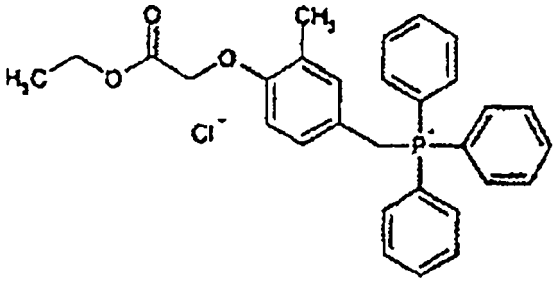


Una mezcla de (2-metilfenoxi)acetato de etilo (10,0 g) en éter de petróleo (pe 40-60 C) (24 ml) y ácido clorhídrico concentrado (60 ml) se trató con formaldehído acuoso al 37% (4,2 ml) y la mezcla bifásica se agitó rápidamente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo; la fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con agua y después se secó con salmuera y sobre sulfato sódico. El producto aislado después de la evaporación del disolvente se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

m/z $(M\text{-}Cl)^+$ = 207

Intermedio 18

cloruro de 4-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-3-metilbencil](trifenil)fosfonio

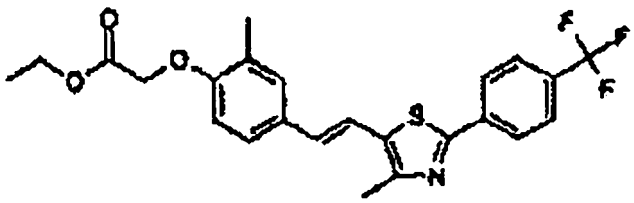


Una mezcla de cloruro de [4-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-3-metilbencil](trifenil)fosfonio (intermedio 17, 2,5 g) y trifenilfosfina (2,73 g) en tolueno (25 ml) se agitó a reflujo durante 68 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el compuesto del título d, un sólido blanco, se aisló por filtración.

m/z $(M\text{-}Cl)^+$ = 465

Intermedio 19

[2-metil-4-(2-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}etenil)fenoxi]acetato de etilo



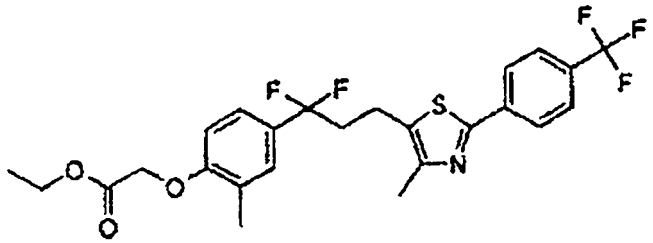
Se añadió hidruro sódico (0,040 g, dispersión al 60% en aceite mineral) a etanol anhidro (20 ml) seguido de cloruro de [4-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-3-metilbencil](trifenil)fosfonio (intermedio 18, 0,45 g) después de 10 minutos. Después de 10 minutos más se añadió 4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-carbaldehído (intermedio 2, 0,24 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se trató con agua y después la mezcla se extrajo con cloroformo. La solución de cloroformo se separó con un vidrio poroso hidrófobo y el exceso de aldehído se retiró usando resina de 3-[4-(hidrazinosulfonil)fenil]propionilo AM (0,50 g). El producto bruto remanente después de este tratamiento se purificó por cromatografía Biotage usando una mezcla de éter de petróleo:acetato de etilo (5:1) como eluyente dando el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros E y Z.

m/z $(MH)^+$ = 462

Ejemplos

Ejemplo 1

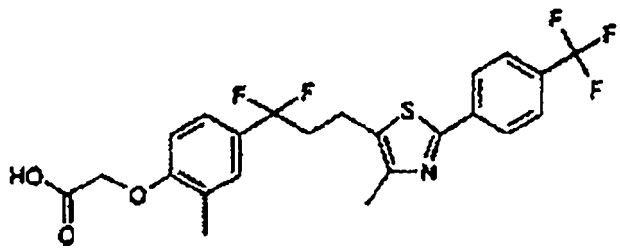
[4-(1,1-difluoro-3-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}propil)-2-metilfenoxi] acetato de etilo



Se suspendió [2-metil-4-(3-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-il}propanoil)fenoxi] acetato de etilo (intermedio 11, 0,15 g) en bis(metoxietil)aminosulfurtrifluoruro (Deoxyfluor®) (2 ml) y se calentó a 85ºC durante 72 horas. La mezcla de reacción se repartió entre solución saturada de bicarbonato sódico y diclorometano; la fase acuosa se separó y se extrajo dos veces más con diclorometano. Las soluciones orgánicas se combinaron y se secaron con salmuera y sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El producto aislado después de la evaporación del disolvente se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida en columna usando ciclohexano:acetato de etilo (4:1) como eluyente dando el compuesto del título en forma de una goma incolora.

Ejemplo 2

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



Una mezcla de [4-(1,1-difluoro-3-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}propil)-2-metilfenoxi] acetato de etilo (ejemplo 1, 0,028 g) en tetrahidrofurano (4 ml) y hidróxido sódico acuoso 2 M (4 ml) se agitó a 60ºC durante

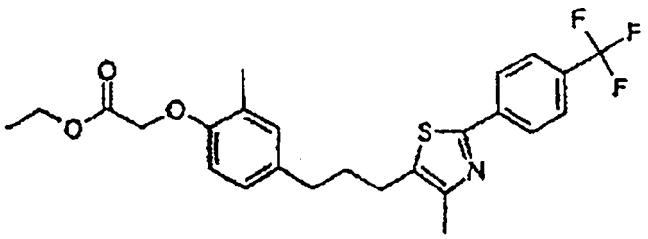
2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre éter y agua; la fase acuosa se acidificó usando ácido cítrico acuoso al 10% p/v y después se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las soluciones combinadas de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron dando el compuesto del título.

m/z (M-H)- = 484

HPLC Rt = 4, 18 minutos

Ejemplo 3

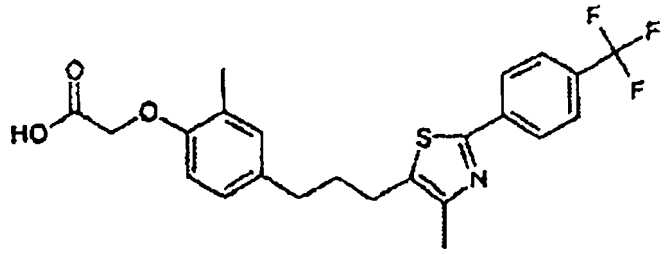
[2-metil-4-(3-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}propil)fenoxi] acetato de etilo



A una mezcla agitada de cloruro de trimetilsililo (0,15 ml), yoduro sódico (0,175 g) y acetonitrilo (0,061 ml) se le añadió una solución de [4-(1-hidroxi-3-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}propil)-metilfenoxi] acetato de etilo (intermedio 12, 0,096 g) en ciclohexano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 21ºC durante 18 horas y después se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo; la fase acuosa se separó y se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas se combinaron y se secaron con salmuera y sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El producto aislado después de la evaporación del disolvente se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano:acetato de etilo (7:1) como eluyente dando el compuesto del título en forma de una goma amarillo pálido.

Ejemplo 4

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



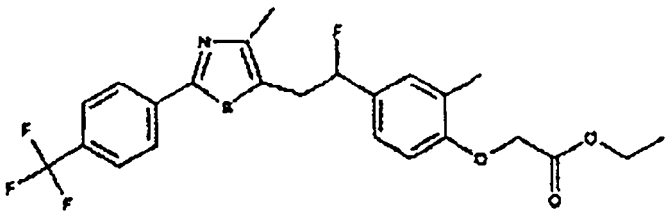
Preparado por hidrólisis del ejemplo 3 usando un procedimiento análogo al descrito para la preparación del ejemplo 2.

HPLC Rt = 4,97 minutos

m/z $(M-H)^-$ 448

Ejemplo 5

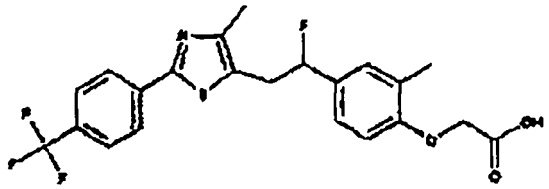
[4-(1-fluoro-2-(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}etil)-2-metilfenoxi] acetato de etilo



A una solución de bis-(2-metoxietil)aminosulfurtrifluoruro (0,031 g) en diclorometano anhidro (0,05 ml) a -78ºC en atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución de [4-(1-hidroxi-2-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}etil)-2-metilfenoxi] acetato de etilo (intermedio 16, 0,061 g) en diclorometano anhidro (1 ml). Después de dos horas a -78ºC la reacción se interrumpió con solución saturada de bicarbonato sódico (2,5 ml) y el producto se extrajo en diclorometano. El extracto orgánico se separó mediante un vidrio poroso hidrófobo y se evaporó produciendo un aceite amarillo. La purificación por cromatografía ultrarrápida en columna usando ciclohexano puro y acetato de etilo:ciclohexano (1:9) como eluyentes dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 6

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



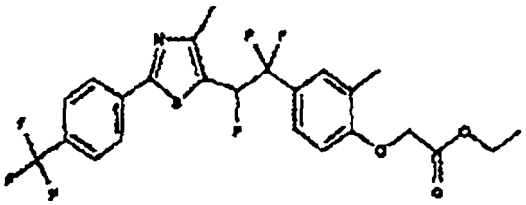
Preparado por hidrólisis del ejemplo 5.

HPLC Rt = 4,19 minutos

m/z (MH^+) 454

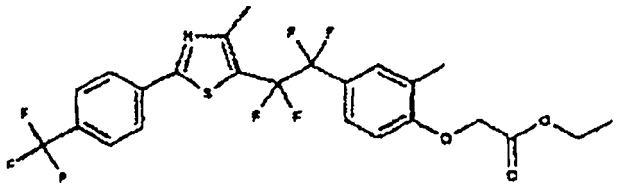
Ejemplos 7 y 8

[2-metil-4-(1,1,2-trifluoro-2-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il]etil)fenoxi] acetato de etilo (ejemplo 7)



y:

[2-metil-4-(1,1,2,2-tetrafluoro-2-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}etil)fenoxi] acetato de etilo (ejemplo 8)



A [2-metil-4-({4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}acetil)fenoxi] acetato de etilo (intermedio 15, 0,155 g) se le añadió bis-(2-metoxietil)aminosulfurtrifluoruro (1 ml). La mezcla se calentó después a 85ºC durante 66 horas, después de este tiempo la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se interrumpió vertiéndola en solución saturada de carbonato sódico enfriada con hielo (50 ml), los productos se extrajeron en diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se evaporaron dando los productos brutos. La purificación por cromatografía ultrarrápida en columna usando acetato de etilo:ciclohexano (1:9) como eluyente dio el compuesto del título (ejemplo 8) en forma de un aceite amarillo pálido.

HPLC Rt = 4,50 minutos

m/z (MH^+) 536

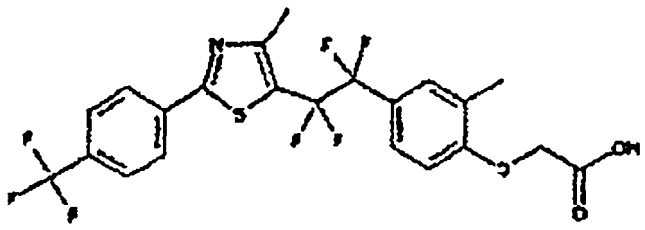
La elución adicional con acetato de etilo:ciclohexano (1:9) dio el otro compuesto del título (ejemplo 7) en forma de un aceite amarillo pálido.

HPLC Rt = 4,32 minutos

m/z (MH^+) 518

Ejemplo 9

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



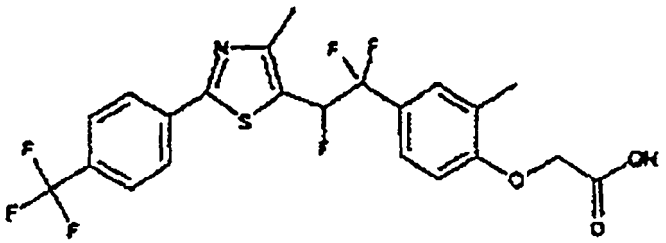
Preparado por hidrólisis del ejemplo 8

HPLC Rt = 4,55 minutos

m/z $(MH)^+$ 508

Ejemplo 10

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



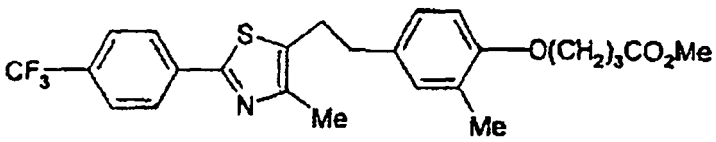
Preparado por hidrólisis del ejemplo 7

HPLC Rt = 4,25 minutos,

m/z $(MH)^+$ 490

Ejemplo 11

4-[2-metil-4-(2-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}etil)fenoxi]butanoato de metilo



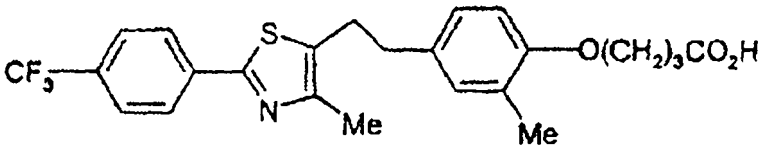
A una solución de 2-metil-4-(2-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}etil)fenol (intermedio 7, 0,08 g) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió 4-bromobutirato de metilo (0,090 g) y carbonato de cesio (0,194 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas después se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó, el disolvente se retiró y el aceite resultante se purificó por SPE (cartucho Si). La elución con ciclohexano:acetato de etilo (20:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite que cristalizó tras reposar.

HPLC Rt = 4,48 minutos

m/z $(MH)^+$ 478

Ejemplo 12

Ácido 4-[2-metil-4-(2-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}etil)fenoxi] butanoico



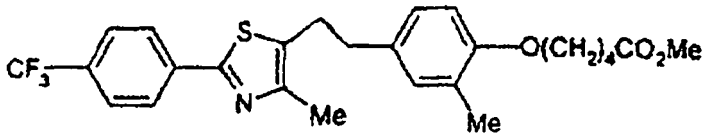
Preparado por hidrólisis del ejemplo 11

HPLC Rt = 4,32 minutos

m/z $(M-H)^-$ 462

Ejemplo 13

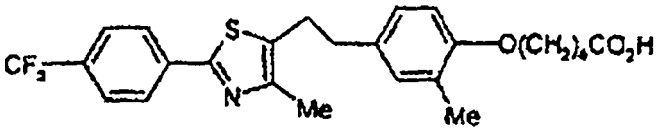
5-[2-metil-4-(2-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}etil)fenoxi] pentanoato de metilo



Preparado de una manera análoga al ejemplo 11 a partir del intermedio 7 y 5-bromopentanoato de metilo.

Ejemplo 14

Ácido 5-[2-metil-4-(2-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}etil)fenoxi] pentanoico



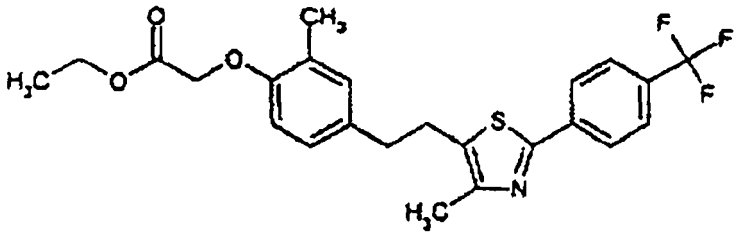
Preparado por hidrólisis del ejemplo 13

HPLC Rt = 4,41 minutos

m/z $(M-H)^-$ 476

Ejemplo 15

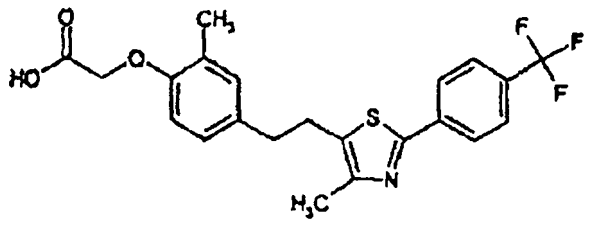
[2-metil-4-(2-(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}etil)fenoxi] acetato de etilo



Una mezcla de [2-metil-4-(2-{4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}etenil)fenoxi] acetato de etilo (intermedio 19, 0,23 g) y paladio al 10% sobre carbono (0,2 g) en etanol:1,4-dioxano (1:1, 20 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite™ y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía Biotage™ usando una mezcla de éter de petróleo: acetato de etilo (4:1) como eluyente dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

Ejemplo 16

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



Preparado por hidrólisis del ejemplo 15

m/z $(MH)^+$ = 436

HPLC Rt = 4,2 minutos

Los siguientes intermedios y ligandos se prepararon para los ensayos de unión y transfección descritos a continuación:

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

Este compuesto se usó como PPAR delta de referencia en los ensayos de transfección descritos a continuación y se preparó de acuerdo con el procedimiento presentado en el documento WO 200100603-A1.

(ii) ácido 2-metil-2-[4-{[(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil}-fenoxi] propiónico

Este compuesto se usó como PPAR alfa de referencia en el ensayo de transfección descrito a continuación y se preparó de acuerdo con el procedimiento presentado en el documento WO 200140207-A1.

(iii) 5-{4-[2-(Metil-piridin-2-il-amino)-etoxi]-bencil}-tiazolidin-2,4-diona

Este compuesto (denominado también rosiglitazona) se usó como PPAR gamma de referencia en el ensayo de transfección descrito a continuación y se preparó de acuerdo con el procedimiento presentado en *J. Med. Chem*. 1994, 37 (23), 3977.

Ensayo de Unión

Los compuestos se ensayaron para su capacidad de unirse a hPPAR gamma, hPPAR alfa o PPAR delta usando Ensayo de Proximidad por Centelleo (SPA). El dominio de unión al ligando de PPAR (LBD) se expresó en *E. coli* como proteínas de fusión marcadas con poliHis y se purificó. El LBD se marcó después con biotina y se inmovilizó en perlas de proximidad por centelleo modificadas con estreptavidina. Las perlas se incubaron después con una cantidad constante del radioligando apropiado (3H-BRL 49653 para PPAR gamma, ácido 2-(4-(2-(2,3-ditritio-1-heptil-3-(2,4-difluorofenil)ureido)etil)fenoxi)-2-metilbutanoico radiomarcado para hPPAR alfa (véase el documento WO 00/08002) y GW 2433 marcado (véase Brown, P. J *et al*. Chem. Biol. 1997, 4, 909-918 para la estructura y síntesis de este ligando) para PPAR delta) y concentraciones variables del compuesto de ensayo, y después del equilibrio se midió la radiactividad unida a las perlas mediante un contador de centelleo. La cantidad de unión no específica, según se evalúa mediante los pocillos de control que contenían 50 μM del ligando no marcado correspondiente, se restó a cada dato puntual. Para cada compuesto ensayado, se construyeron representaciones de concentración de ligando frente a CPM de radioligando unido y se estimaron valores de Kl aparente a partir de un ajuste no lineal de los datos por mínimos cuadrados suponiendo una unión competitiva simple. Los detalles de este ensayo se han presentado en otro documento (véase, Blanchard, S. G. *et. al*. Development of a Scintillación Proximity Assay for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma Ligand Binding Domain. Anal. Biochem. 1998, 257, 112-119).

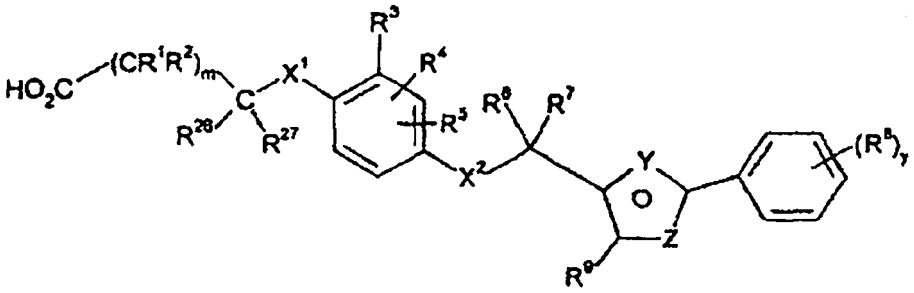
Ensayo de Transfección

Los compuestos se exploraron para potencia funcional en ensayos de transfección transitoria en células CV-1 para su capacidad de activar los subtipos de PPAR (ensayo de transactivación). Se utilizó un sistema de receptor quimérico establecido previamente para permitir la comparación de la actividad transcripcional relativa de los subtipos del receptor sobre el mismo gen diana y para evitar que la activación del receptor endógeno complique los resultados. Véase, por ejemplo, Lehmann, J. M.; Moore, L. B.; Smith-Oliver, T. A.; Wilkison, W.O.; Willson, T. M.; Kliewer, S. A.. Una tiazolidinediona antidiabética es un ligando de alta afinidad para el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR gamma), J. Biol. Chem., 1995, 270, 12953-6. Cada uno de los dominios de unión del ligando para PPAR alfa, PPAR gamma, y PPAR delta murino y humano se fundió al dominio de unión de ADN del factor de

transcripción de levadura GAL4. Las células CV-1 se transfectaron de manera transitoria con vectores de expresión para la quimera de PPAR respectiva junto con una construcción del informador que contiene cinco copias del sitio de unión GAL4 del ADN que dirige la expresión de fosfatasa alcalina de placenta secretada (SPAP) y betagalactosidasa. Después de 16 h, el medio se cambió al medio DME suplementado con suero de ternera fetal al 10% deslipidado y el compuesto de ensayo a la concentración apropiada. Después de 24 h más, se prepararon extractos celulares y se ensayaron para actividad de fosfatasa alcalina y beta-galactosidasa. La actividad de fosfatasa alcalina se corrigió para la eficacia de transfección usando la actividad beta-galactosidasa como patrón interno (véase, por ejemplo, Kliewer, S. A., *et. al*. Cell 83, 813-819 (1995)). Se usó rosiglitazona (BRL 49653) como control positivo en el ensayo de hPPAR gamma. El control positivo en los ensayos de hPPAR alfa fue ácido 2-metil-2-[4-{[(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-il-carbonil)amino]metil}-fenoxi]propiónico. El control positivo para los ensayos de PPAR delta fue ácido 2-{2-metil-4-[({4-metil-2-{trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}metil)sulfanil]fenoxi} acético.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o sales, solvatos y ésteres hidrolizables farmacéuticamente aceptables del mismo.



(IC)

R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo C_{1-3}

m es 0, 1 o 3;

X^1 es O;

R^3 es CH_3 o CF_3;

R^4 y R^5 son independientemente H, CH_3, CF_3, OCH_3, alilo o halógeno;

X^2 es $(CR^{10}R^{11})_n$ en la que n es 1 o 2;

R^{10} y R^{11} representan H o F;

R^{26} y R^{27} son independientemente H, alquilo C_{1-3} o R^{26} y R^{27} junto con el átomo de carbono al que están enlazados forman un anillo de cicloalquilo de 3-5 miembros.

R^6 y R^7 representan independientemente H, flúor o CH_3;

R^9 es alquilo C_{1-6} o CF_3;

Uno de Y y Z es N, el otro es S u O;

R^8 representa CF_3

y es 1.

2. Un compuesto de fórmula (I) que es un agonista de hPPAR delta.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-2.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 que comprende adicionalmente un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 para usar en terapia.

6. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 para la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o afección mediada por hPPAR.

7. Uso de acuerdo con la reivindicación 6 en el que la enfermedad o afección mediada por hPPAR es dislipidemia, síndrome X, insuficiencia cardiaca, hipercolesterolemia, cardiopatía, diabetes mellitus de tipo II, diabetes de tipo 1, hiperlipidemia de resistencia a insulina, obesidad, anorexia bulimia, inflamación y anorexia nerviosa.