



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 314 630**

51 Int. Cl.:
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05715587 .1**
96 Fecha de presentación : **28.02.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1725546**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.11.2006**

54 Título: **Derivados de pirazolil-indolilo en calidad de activadores PPAR.**

30 Prioridad: **09.03.2004 EP 04100958**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

73 Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Ackermann, Jean;**
Aebi, Johannes;
Binggeli, Alfred;
Grether, Uwe;
Hirth, Georges;
Kuhn, Bernd;
Maerki, Hans-Peter;
Meyer, Markus;
Mohr, Peter y
Wright, Matthew, Blake

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 314 630 T3

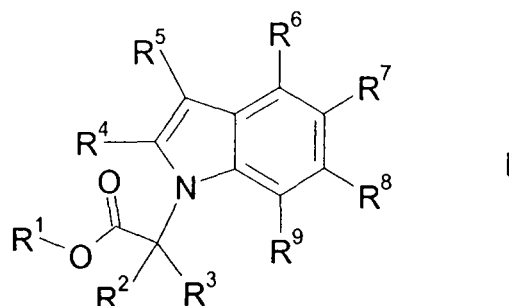
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

ES 2 314 630 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazolil-indolilo en calidad de activadores PPAR.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de indolilo de la fórmula



y enantiómeros y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos, en la que

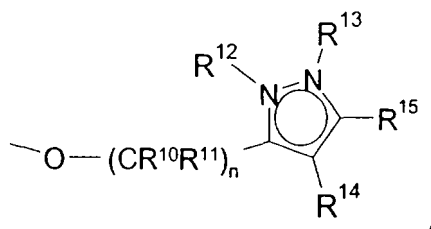
R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R² y R³, con independencia entre sí, son hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇;

R⁴ y R⁵, con independencia entre sí, son hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, fluoralquilo C₁₋₇, ciano-alquilo C₁₋₇ o ciano;

R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹, con independencia entre sí, son hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, fluoralquilo C₁₋₇, ciano-alquilo C₁₋₇ o ciano;

y uno de R⁶, R⁷ y R⁸ es



en la que

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, o fluoralquilo C₁₋₇;

R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, o (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇;

uno de R¹² o R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, (alcoxi C₂₋₇)-alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇ o fluoralquilo C₁₋₇; y el otro es un par solitario;

R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇ o fluoralquilo C₁₋₇;

R¹⁵ es arilo o heteroarilo; y

n es 1, 2 ó 3.

Ahora se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I son útiles como moduladores de lípidos y sensibilizadores de insulina. En particular, los compuestos de la fórmula I son activadores de PPAR.

Los receptores activados de proliferadores de peroxisoma (= Peroxisome Proliferator Activated Receptors, PPAR) pertenecen a la superfamilia de los receptores de hormonas nucleadas. Los PPAR son factores de transcripción activada por ligandos que regulan la expresión genética y las múltiples vías metabólicas de control. Se han descrito tres subtipos, que son el PPAR α , el PPAR δ (también conocido como PPAR β) y el PPAR γ . El PPAR δ se expresa de modo omnipresente. El PPAR α se expresa de forma predominante en el hígado, riñón y corazón. Existen por lo menos dos

isómeros principales del PPAR γ . El PPAR γ 1 se expresa en la mayor parte de tejidos y la isoforma más abundante, el PPAR γ 2, se expresa de modo casi exclusivo en el tejido adiposo. Los PPAR modulan una gran variedad de respuestas fisiológicas incluida la regulación la homeostasis y el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, el equilibrio energético, la diferenciación celular, la inflamación y los acontecimientos cardiovasculares.

5 Aproximadamente la mitad de los pacientes con enfermedades arteriales coronarias tienen concentraciones bajas de colesterol HDL en plasma. La función ateroprotectora del HDL se destacó por primera vez hace casi 25 años y estimuló la exploración de los factores genéticos y ambientales que influyen en los niveles del HDL. La función protectora del HDL deriva del papel que desempeña en un proceso denominado transporte inverso del colesterol. El
10 HDL interviene en la eliminación del colesterol de las células de los tejidos periféricos, incluidos los de las lesiones ateroscleróticas de la pared arterial. Entonces el HDL entrega su colesterol al hígado y órganos metabolizadores de esteroides para convertirlo en bilis y eliminarlo. Los datos del estudio realizado por Framingham indican que los niveles de HDL-C permiten predecir si existe riesgo de una enfermedad arterial con independencia de los niveles de LDL-C. El predominio ajustado a la edad que se estima en los americanos de 20 años o más, que tienen un HDL-C inferior
15 a 35 mg/dl es del 16% (hombres) y del 5,7% (mujeres). Normalmente se logra un aumento sustancial del HDL-C mediante un tratamiento con niacina en diversas formulaciones. Sin embargo, los efectos secundarios son importantes y limitan el potencial terapéutico de esta estrategia.

Hasta el 90% de los 14 millones de pacientes de Estados Unidos a los que se ha diagnosticado diabetes de tipo 2
20 tienen sobrepeso o son obesos y una proporción elevada de pacientes de diabetes de tipos 2 tienen concentraciones de lipoproteínas superiores a las normales. El predominio de un colesterol total > 240 mg/dl es del 37% varones diabéticos y un 44% en las mujeres. Las cotas respectivas de LDL-C > 160 mg/dl son del 31% y del 44%, respectivamente y del HDL-C < 35 mg/dl son del 28% y del 11%, respectivamente. La diabetes es una enfermedad en la que el paciente tiene menor capacidad de controlar los niveles de glucosa en sangre debido a un trastorno parcial en la respuesta a
25 la acción de la insulina. La diabetes de tipo II (T2D) se denomina también diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM) y afecta al 80-90% de los pacientes diabéticos de los países desarrollados. En la T2D, los islotes de Langerhans del páncreas continúan produciendo insulina. Pero, los órganos diana a los que va dirigida la acción de la insulina, en especial los músculos, el hígado y el tejido adiposo, desarrollan una resistencia tenaz a la estimulación insulínica. El cuerpo continúa compensando produciendo niveles altos de insulina de un modo no fisiológico, estos
30 niveles terminan decreciendo en los estadios posteriores de la enfermedad, debido al agotamiento y a la insuficiencia de la capacidad pancreática de producir insulina. La T2D es, pues, un síndrome cardiovascular-metabólico que lleva asociado un abanico de múltiples enfermedades concomitantes, incluida la resistencia ala insulina, la dislipidemia, la hipertensión, la disfunción endotelial y la aterosclerosis inflamatoria.

35 El tratamiento contra la dislipidemia y la diabetes en general consiste en primer lugar en un régimen de pocas grasas y poca glucosa, el ejercicio físico y la pérdida de peso. Sin embargo, si el régimen se sigue a medias y la enfermedad progresa, puede resultar necesario efectuar el tratamiento de las diversas deficiencias metabólicas p.ej. con agentes moduladores de lípidos como son la estatinas y los fibratos para la dislipidemia y con fármacos hipoglucémicos, p.ej. sulfonilureas o metformina para la resistencia a la insulina. Recientemente se ha introducido un nuevo grupo
40 prometedor de fármacos que resensibilizan a los pacientes con respecto a su propia insulina (sensibilizadores de insulina), restableciendo los niveles normales de glucosa y triglicéridos en sangre y obviando o reduciendo en muchos la necesidad de recurrir a la insulina exógena. La pioglitazona (ActosTM) y la rosiglitazona (AvandiaTM) pertenecen al grupo de la tiazolidinadiona (TZD) de antagonistas PPAR γ y son las primeras de su grupo que se han aprobado en diversos países para el tratamiento de la NIDDM. Sin embargo, estos compuestos provocan efectos secundarios,
45 incluida la toxicidad hepática infrecuente pero grave (que se ha observado en la troglitazona). Aumentan también el peso corporal de los pacientes. Por consiguiente existe una demanda urgente de nuevos fármacos, más eficaces, más seguros y con menos efectos secundarios. Los resultados recientes apuntan a que el agonismo del PPAR δ podría traducirse en compuestos de mayor potencial terapéutico, es decir, tales compuestos mejorarían el perfil de lípidos, con un efecto mayor en la elevación del nivel HDL-C que los tratamientos convencionales y con efectos adicionales
50 positivos en la normalización de los niveles de insulina (Oliver y col.; Proc. Nat. Acad. Sci. USA 2001; 98: 5306-11). Las observaciones recientes apuntan además a que existe un efecto independiente, mediado por el PPAR α , en la sensibilización de la insulina aparte del papel bien conocido que desempeña en reducir los triglicéridos (Guerre-Millo y col.; J. Biol. Chem. 2000; 275: 16638-16642). Por lo tanto, los agonistas selectivos del PPAR δ o los agonistas del PPAR δ con una actividad adicional en el PPAR α pueden desplegar una eficacia terapéutica superior, sin efectos
55 secundarios, como son el aumento de peso que se ha observado en los agonistas del PPAR γ .

En la WO 03/074051 se describen tiazoles sustituidos, por ejemplo ácido {5-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético, que son aptos para modular la actividad PPAR.

60 Los nuevos compuestos de la presente invención superan a los compuestos ya conocidos de la técnica por cuando se fijan y activan selectivamente al PPAR α o coactivan simultáneamente y con gran eficacia al PPAR δ y al PPAR α y poseen propiedades farmacocinéticas muy mejoradas. Por lo tanto, estos compuestos combinan los efectos anti-dislipidémicos y anti-glucémicos de la activación del PPAR δ y PPAR α sin tener efecto sobre el PPAR γ . Por consiguiente resulta aumentado el nivel de colesterol HDL, se reduce el nivel de los triglicéridos (= mejora el perfil de
65 lípidos) y se reducen el nivel de glucosa y de insulina en el plasma (= sensibilización de la insulina). Además, estos compuestos pueden disminuir también el nivel del colesterol LDL, reducir la presión sanguínea y contrarrestar la aterosclerosis inflamatoria. Además, estos compuestos pueden ser útiles para tratar enfermedades inflamatorias, por ejemplo la artritis reumatoide, la osteoartritis y la psoriasis. Dado que múltiples facetas de la dislipidemia combinada

ES 2 314 630 T3

y del síndrome de la enfermedad T2D son atacados por los agonistas selectivos del PPAR δ y por los coagonistas de PPAR δ y α , se espera que tengan un potencial terapéutico más amplio que el de los compuestos ya conocidos de la técnica.

5 Los compuestos de la presente invención poseen además propiedades farmacológicas mejoradas con respecto a los compuestos conocidos.

A menos que se indique lo contrario se establecen las definiciones siguientes para ilustrar y definir el significado y el alcance de varios términos empleados en la describir la presente invención.

10

El término “alquilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto hidrocarburo alifático saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a veinte átomos de carbono, con preferencia de uno a dieciséis átomos de carbono, con mayor preferencia de uno a diez átomos de carbono.

15

El término “alquilo inferior” o “alquilo C₁₋₇”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto alquilo monovalente, de cadena lineal o ramificada, con preferencia de uno a cuatro átomos de carbono. Este término puede ejemplificarse además con restos del tipo siguiente: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y los grupos especialmente mencionados en los ejemplos.

20

El término “halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “fluoralquilo inferior” o “fluoralquilo C₁₋₇” significa grupos alquilo inferior grupos que están mono- o polisustituidos por flúor. Son ejemplos de grupos fluor-alquilo el -CF₃, -CH₂CF₃, -CH(CF₃)₂ y los grupos que se mencionan en los ejemplos específicos.

25

El término “alcoxi” significa el grupo R'-O-, en el que R' es alquilo. El término “alcoxi inferior” o “alcoxi C₁₋₇” significa el grupo R'-O-, en el que R' es alquilo inferior. Son ejemplos grupos alcoxi inferior el metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi y hexiloxi. Son preferidos los grupos alcoxi inferior citados en los ejemplos específicos.

30

El término “fluoralcoxi inferior” significa grupos alcoxi inferior recién definidos, que están mono- o multisustituidos por flúor. Son ejemplos de grupos fluoralcoxi inferior el -OCF₃ y el -OCHCF₃.

35

El término “alqueno inferior” o “alqueno C₂₋₇”, solo o en combinación significa un resto hidrocarburo, lineal o ramificado, que tiene un enlace olefínico y hasta 7, con preferencia hasta 6, con preferencia especial hasta 4 átomos de carbono. Son ejemplos grupos alqueno inferior el etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo o isobutenilo. Un ejemplo preferido es el 2-propenilo.

40

El término “alquino inferior” o “alquino C₂₋₇”, solo o en combinación, significa un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene un triple enlace y hasta 7, con preferencia hasta 6, con preferencia especial hasta 4 átomos de carbono. Son ejemplos de grupos alquino inferior el etinilo, 1-propinilo o 2-propinilo.

El término “cicloalquilo” o “cicloalquilo C₃₋₇” significa un grupo carbocíclico saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

45

El término “arilo” significa el grupo fenilo o naftilo, con preferencia el grupo fenilo, que estar opcionalmente mono- o poli-sustituido, en especial mono- o di-sustituido por halógeno, hidroxilo, CN, CF₃, NO₂, NH₂, N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)₂, carboxi, aminocarbonilo, alquilo inferior, fluoralquilo inferior, alcoxi inferior, fluoralcoxi inferior, arilo y/o ariloxi. Los sustituyentes preferidos son halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo inferior y/o alcoxi inferior. Son preferidos los grupos arilo mencionados específicamente en los ejemplos.

50

El término “heteroarilo” significa un anillo aromático de 5 ó 6 eslabones, que puede contener 1, 2 ó 3 átomos elegidos nitrógeno, oxígeno y/o azufre, por ejemplo el furilo, piridilo, 1,2-, 1,3- y 1,4-diazinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo o pirrolilo. El término “heteroarilo” se refiere además a grupos aromáticos bicíclicos que contienen dos anillos, cada uno con 5 ó 6 eslabones, dichos anillos pueden contener 1, 2 ó 3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo el indol o la quinolina, los grupos aromáticos bicíclicos hidrogenados p.ej. el indolinilo. Un grupo heteroarilo puede tener un modelo de sustitución ya descrito anteriormente con ocasión del término “arilo”. Los grupos heteroarilo preferidos son p.ej. el tienilo y el furilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos del modo descrito anteriormente, con preferencia por halógeno, CF₃, alquilo inferior y/o alcoxi inferior.

60

Un “par solitario” es un par de electrones de la órbita más externa de un átomo, en especial de un átomo de nitrógeno, que no se utilizan para un enlace.

El término “grupo protector” significa grupos p.ej. acilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, sililo o derivados de imina, que se utilizan para bloquear temporalmente la reactividad de los grupos funcionales. Son grupos protectores muy conocidos p.ej. el t-butiloxicarbonilo, el benciloxicarbonilo, el fluorenilmetiloxicarbonilo y el difenilmetileno que pueden utilizarse para proteger los grupos funcionales amino, o los ésteres de alquilo inferior, β -trimetilsililetilo y de β -tricloraetilo, que pueden utilizarse para proteger los grupos funcionales carboxi.

65

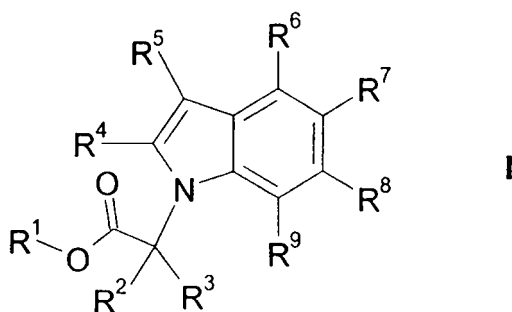
ES 2 314 630 T3

Los “isómeros” son compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas, pero que difieren en la naturaleza y en la secuencia de los enlaces entre sus átomos o en la disposición espacial de dichos átomos. Los isómeros que difieren en la disposición espacial de sus átomos se denominan “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes en el espejo uno de otro se denominan “diastereoisómeros” y los estereoisómeros que son imágenes en el espejo que pueden superponerse se denominan “enantiómeros” y en ocasiones isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina “centro quiral”.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” abarca las sales de los compuestos de la fórmula (I) con bases farmacéuticamente aceptables como son las sales alcalinas, p. ej. las sales de Na y K, las sales alcalinotérreas, p.ej. las sales de Ca y Mg y las sales de amonio o de amonio sustituido, p.ej. las sales de trimetilamonio. El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere también a estas sales.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden estar también solvatados, p.ej. hidratados. La solvatación puede efectuarse en el curso del proceso de fabricación o puede tener lugar p.ej. como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto inicialmente anhidro de la fórmula (I) (hidratación). El término sales farmacéuticamente aceptables abarca también a los solvatos farmacéuticamente aceptables.

En detalle, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



en la que

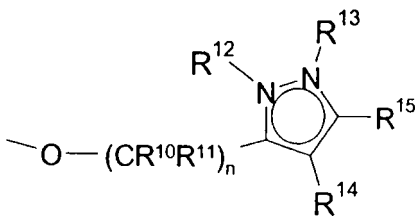
R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R² y R³, con independencia entre sí, son hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇;

R⁴ y R⁵, con independencia entre sí, son hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, fluoralquilo C₁₋₇, ciano-alquilo C₁₋₇ o ciano;

R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹, con independencia entre sí, son hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, fluoralquilo C₁₋₇, ciano-alquilo C₁₋₇ o ciano;

y uno de R⁶, R⁷ y R⁸ es



en la que

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ o fluoralquilo C₁₋₇;

R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇;

uno de R¹² o R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, (alcoxi C₂₋₇)-alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇ o fluoralquilo C₁₋₇; y el otro es un par solitario;

R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇ o fluoralquilo C₁₋₇;

ES 2 314 630 T3

R¹⁵ es arilo o heteroarilo;

n es 1, 2 ó 3; y

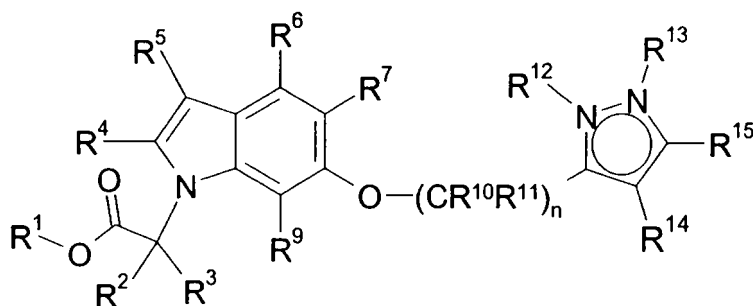
5 todos los enantiómeros y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres de los mismos.

Los compuestos preferidos de la fórmula I de la presente invención son compuestos de la fórmula

10

15

20



I-A

25 en la que

de R¹ a R⁵, de R¹⁰ a R¹⁵ y n tienen los significados definidos anteriormente;

30 R⁶, R⁷ y R⁹, con independencia entre sí, son hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, fluoralquilo C₁₋₇, ciano-alquilo C₁₋₇ o ciano; y

todos los enantiómeros y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres de los mismos.

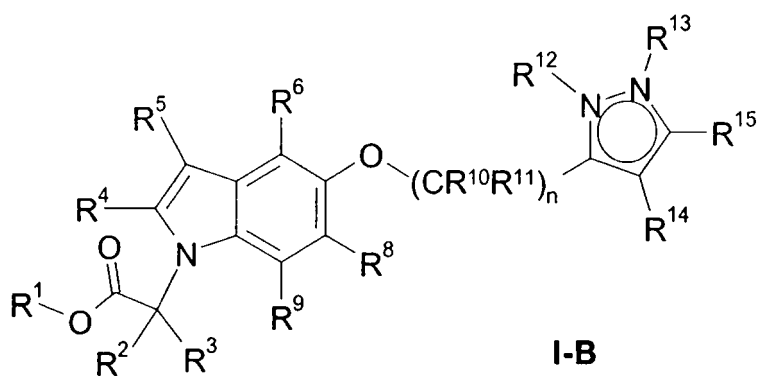
35 Son preferidos en especial aquellos compuestos de la fórmula I-A según la presente invención, en la que R⁶, R⁷ y R⁹ son hidrógeno.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I que tienen la fórmula

40

45

50



I-B

55

en la que

de R¹ a R⁵, de R¹⁰ a R¹⁵ y n tienen los significados definidos anteriormente;

60

R⁶, R⁸ y R⁹, con independencia entre sí, son hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, fluoralquilo C₁₋₇, ciano-alquilo C₁₋₇ o ciano; y

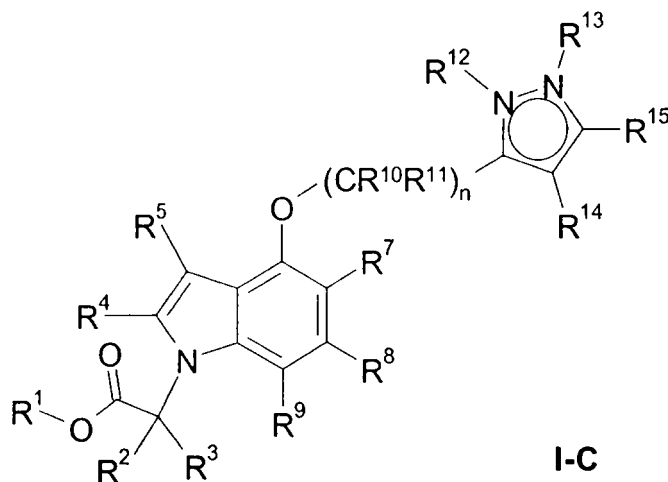
todos los enantiómeros y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres de los mismos.

65

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I-B, en la que R⁶, R⁸ y R⁹ son hidrógeno.

ES 2 314 630 T3

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I que tienen la fórmula



25 en la que

de R^1 a R^5 , de R^{10} a R^{15} y n tienen los significados definidos anteriormente;

30 R^7 , R^8 y R^9 , con independencia entre sí, son hidrógeno, alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , halógeno, (alcoxi C_{1-7})-alquilo C_{1-7} , alqueno C_{2-7} , alquino C_{2-7} , fluoralquilo C_{1-7} , ciano-alquilo C_{1-7} o ciano; y

todos los enantiómeros y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres de los mismos.

Son más preferidos los compuestos de la fórmula I-C, en la que R^7 , R^8 y R^9 son hidrógeno.

35 Además son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es hidrógeno.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^2 y R^3 , con independencia entre sí, son hidrógeno o metilo.

40 Son preferidos también los compuestos de la fórmula I, en la que por lo menos uno de R^2 y R^3 es metilo.

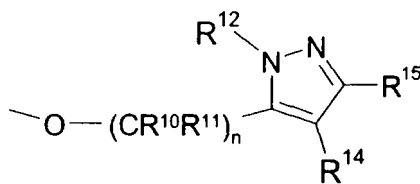
Son preferidos además los compuestos de la fórmula I, en la que R^4 es hidrógeno.

45 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} o halógeno.

n es un número entero 1, 2 ó 3. Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que n es 1. Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que n es 2.

50 Son preferidos además los compuestos de la fórmula I, en la que n es 3.

Son preferidos también aquellos compuestos de la fórmula I, en la que uno de R^6 , R^7 y R^8 es

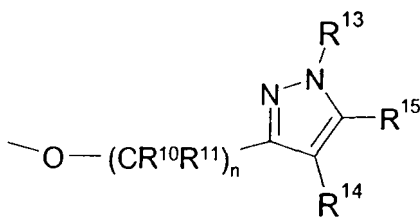


65 y de R^{10} a R^{12} , R^{14} , R^{15} y n tienen los significados definidos anteriormente.

Son especialmente preferidos aquellos compuestos, en los que R^{12} es alquilo C_{1-7} o fluoralquilo C_{1-7} .

ES 2 314 630 T3

Son también preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en la que uno R⁶, R⁷ y R⁸ es



y R¹⁰, R¹¹, de R¹³ a R¹⁵ y n tienen los significados definidos anteriormente.

15 Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R¹⁵ es arilo. Son más preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R¹⁵ es fenilo sin sustituir o fenilo sustituido de una a tres veces por grupos elegidos entre alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno, fluoralquilo C₁₋₇, fluoralcoxi C₁₋₇ y ciano, siendo especialmente preferidos aquellos compuestos, en los que R¹⁵ es fenilo sustituido por halógeno, fluoralquilo C₁₋₇ o fluoralcoxi C₁₋₇.

20 Son ejemplos de compuestos preferidos de la fórmula I los siguientes:

ácido {6-[5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,

25 ácido {6-[5-(4-cloro-fenil)-2,4-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,

ácido {6-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,

ácido {6-[5-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,

30 ácido {6-[5-(4-cloro-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,

ácido {5-[5-(4-cloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,

35 ácido {6-[2-etil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,

ácido {6-[4-bromo-2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,

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

40 ácido {6-[2,4-dimetil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,

ácido {6-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,

45 ácido {5-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,

ácido {6-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,

{4-metil-6-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de tert-butilo,

50 ácido {6-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,

ácido {6-[1-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,

55 ácido {6-[5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,

ácido {6-[5-(4-fluor-3-trifluorometil-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,

ácido {6-[2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi]-indol-1-il}-acético,

60 ácido {6-[3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi]-indol-1-il}-acético,

ácido {6-[2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi]-indol-1-il}-acético,

65 ácido {rac}-2-[6-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il]-propiónico,

ácido {6-[2-difluorometil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,

ES 2 314 630 T3

ácido [rac]-2-{6-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-propiónico,
ácido (6-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético.

5

Los compuestos especialmente preferidos de la fórmula I de la presente invención son los siguientes:

ácido {6-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,
10 ácido (5-{2-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético,
ácido {6-[2,4-dimetil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,
15 ácido {6-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,
ácido {6-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,
ácido (6-{2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético,
20 ácido (6-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético,
ácido {6-[2-difluorometil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,
25 ácido (6-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético.

25

Son también especialmente preferidos los siguientes compuestos de la fórmula I de la presente invención:

ácido {6-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,
30 ácido {6-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,
ácido (6-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético,
35 ácido (6-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético.

35

Además, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I y los ésteres farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la fórmula I constituyen a título individual formas preferidas de ejecución de la presente invención.

40

Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o varios átomos de carbono asimétricos y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros como son, por ejemplo, los racematos, los diastereoisómeros ópticamente puros, las mezclas de diastereoisómeros, los racematos diastereoisoméricos o las mezclas de racematos diastereoisoméricos. Las formas ópticamente activas pueden obtenerse por ejemplo por resolución de los racematos, por síntesis asimétrica o por cromatografía asimétrica (cromatografía con un adsorbente o un eluyente quiral). La invención comprende todas las formas mencionadas.

45

Otro aspecto de la presente invención es el proceso de obtención de los compuestos de la fórmula (I) ya definidos antes, dicho proceso consiste en:

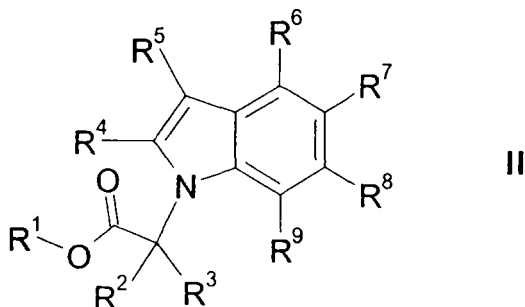
50

a) la reacción de un compuesto de la fórmula

55

60

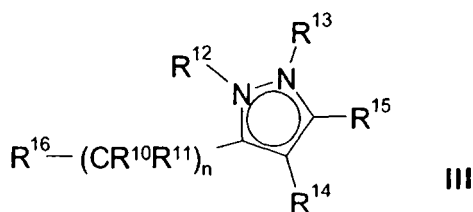
65



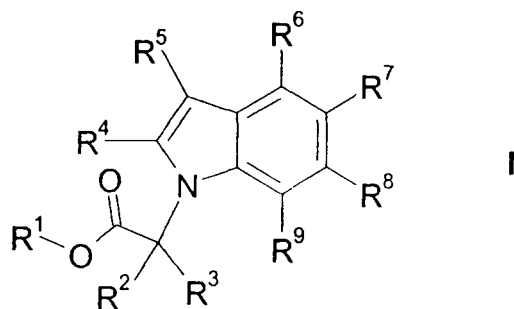
ES 2 314 630 T3

en la que R¹ es alquilo C₁₋₇, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se eligen entre hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, fluoralquilo C₁₋₇, ciano-alquilo C₁₋₇ y ciano con la condición de que uno de R⁶, R⁷ o R⁸ sea -OH,

5 con un compuesto de la fórmula



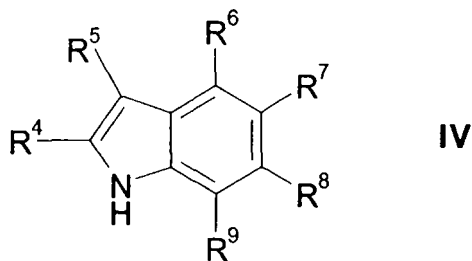
20 en la que X, Y, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y R¹⁶ es -OH, -Cl, -Br, -I u otro grupo saliente, para obtener un compuesto de la fórmula



en la que R¹ es alquilo C₁₋₇ y de R² a R⁹ tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

40 y opcionalmente la hidrólisis del grupo éster para obtener un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es hidrógeno; o, como alternativa,

45 b) la reacción de un compuesto de la fórmula



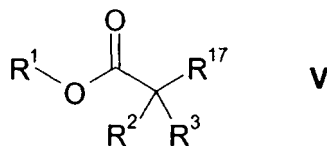
60 en la que de R⁴ a R⁹ tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

65

ES 2 314 630 T3

con un compuesto de la fórmula

5



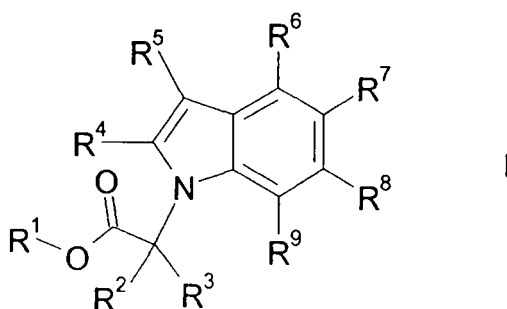
10

en la que R¹ es alquilo C₁₋₇, R² y R³ tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y R¹⁷ es halógeno, triflato u otro grupo saliente,

15

para obtener un compuesto de la fórmula

20



25

30

en la que R¹ es alquilo C₁₋₇ y de R² a R⁹ tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

35

y opcionalmente la hidrólisis del grupo éster para obtener un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es hidrógeno.

40

Tal como se ha descrito antes, los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención puede utilizarse como medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades moduladas por agonistas PPAR δ y/o PPAR α . Son ejemplos de tales enfermedades la diabetes, en especial la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, niveles más altos de lípidos y colesterol, en particular un nivel bajo de colesterol HDL, un nivel alto de colesterol LDL, o niveles altos de triglicéridos, las enfermedades ateroscleróticas, el síndrome metabólico (síndrome X), la obesidad, una presión sanguínea alta, la disfunción endotelial, el estado procoagulante, la dislipidemia, el síndrome de ovario poliquístico, las enfermedades inflamatorias (p.ej. la enfermedad de Crohn, la enfermedad intestinal inflamatoria, la colitis, la pancreatitis, la colestasis/fibrosis del hígado, la artritis reumatoide, la osteoartritis, la psoriasis y otros trastornos y enfermedades cutáneos que tienen un componente inflamatorio, p.ej. la enfermedad de Alzheimer o el desequilibrio/no perfeccionamiento de la función cognitiva) y las enfermedades proliferantes (cánceres, p.ej. liposarcoma, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de páncreas y cáncer de mama). Es preferido el uso como medicamento para el tratamiento de los niveles bajos de colesterol HDL, de los niveles altos de colesterol LDL, de los niveles altos de triglicéridos y del síndrome metabólico (síndrome X).

50

Por lo tanto, la invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto ya definido antes y un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables.

55

Además, la invención se refiere a compuestos ya definidos anteriormente para el uso como sustancias terapéuticamente activas, en especial a sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades moduladas por agonistas de PPAR δ y/o PPAR α . Son ejemplos de tales enfermedades la diabetes, en especial la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, niveles altos de lípidos y colesterol, en particular un nivel bajo de colesterol HDL, un nivel alto de colesterol LDL o niveles altos de triglicéridos, las enfermedades ateroscleróticas, el síndrome metabólico (síndrome X), la obesidad, una presión sanguínea alta, la disfunción endotelial, el estado procoagulante, la dislipidemia, el síndrome de ovario poliquístico, las enfermedades inflamatorias, p.ej. la artritis reumatoide, la osteoartritis, la psoriasis y otros trastornos cutáneos y las enfermedades proliferantes.

60

65

La invención se refiere además al uso de los compuestos definidos anteriormente para el tratamiento y/o prevención de enfermedades moduladas por agonistas de PPAR δ y/o PPAR α . Son ejemplos preferidos de tales enfermedades la diabetes, en especial la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, niveles más altos de lípidos y colesterol, en particular un nivel bajo de colesterol HDL, un nivel alto de colesterol LDL, o niveles altos de triglicéridos,

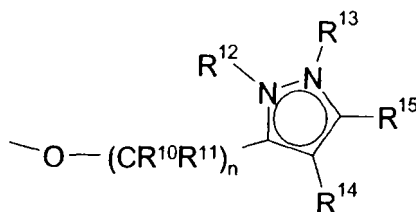
ES 2 314 630 T3

las enfermedades ateroscleróticas, el síndrome metabólico (síndrome X), la obesidad, una presión sanguínea alta, la disfunción endotelial, el estado procoagulante, la dislipidemia, el síndrome de ovario poliquístico, las enfermedades inflamatorias, p.ej. la artritis reumatoide, la osteoartritis, la psoriasis y otros trastornos cutáneos y las enfermedades proliferantes.

5 Además, la invención se refiere al uso de los definidos anteriormente para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o prevención de enfermedades moduladas por agonistas de PPAR δ y/o PPAR α . Son ejemplos preferidos de tales enfermedades la diabetes, en especial la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, niveles más altos de lípidos y colesterol, en particular un nivel bajo de colesterol HDL, un nivel alto de colesterol LDL, o niveles altos de triglicéridos, las enfermedades ateroscleróticas, el síndrome metabólico (síndrome X), la obesidad, una presión sanguínea alta, la disfunción endotelial, el estado procoagulante, la dislipidemia, el síndrome de ovario poliquístico, las enfermedades inflamatorias, p.ej. la artritis reumatoide, la osteoartritis, la psoriasis y otros trastornos cutáneos y las enfermedades proliferantes. Tales medicamentos contienen un compuesto ya definido anteriormente.

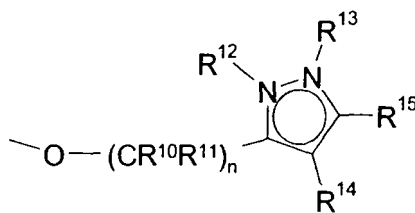
15 Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse por los métodos que se indican a continuación, por métodos descritos en los ejemplos o por métodos similares. Las condiciones adecuadas para las distintas etapas de reacción ya son conocidas por los expertos en la materia. Los materiales de partida son productos comerciales o bien pueden obtenerse por métodos similares a los métodos que se describen a continuación, por métodos descritos en las referencias citadas en el texto o en los ejemplos, o por método ya conocidos de la técnica.

20 Los compuestos de la fórmula (I) (compuestos 7 y 8 del esquema 1) pueden sintetizarse con arreglo a los métodos definidos en el esquema 1 en los que R⁸ es igual a



35 teniendo R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y n los significados definidos anteriormente.

40 Pueden aplicarse las mismas secuencias de reacción para sintetizar los compuestos de la fórmula (I) en la que R⁶ o R⁷ es igual a



55

60

65

ES 2 314 630 T3

Esquema 1

5

10

15

20

25

30

35

40

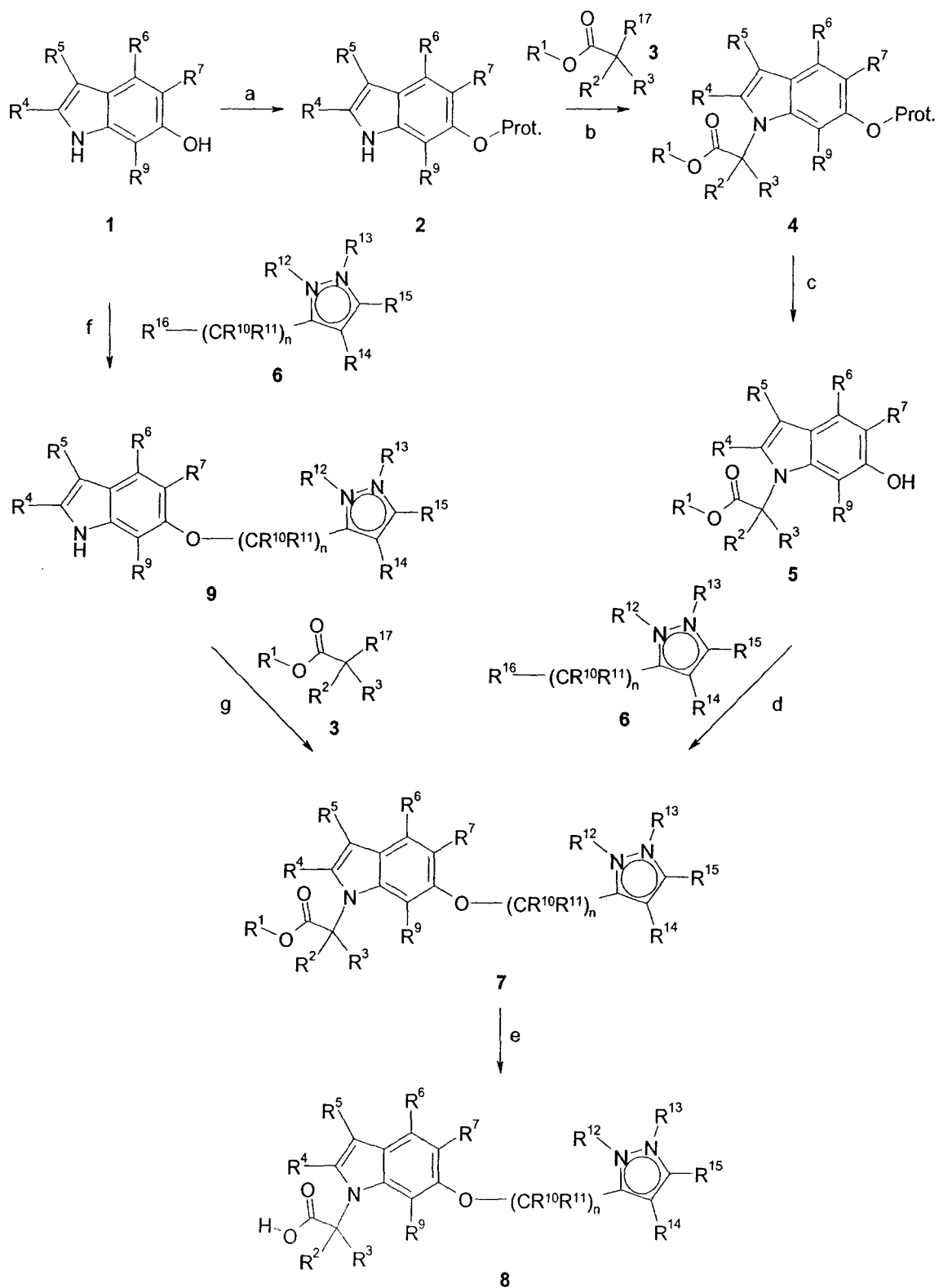
45

50

55

60

65



ES 2 314 630 T3

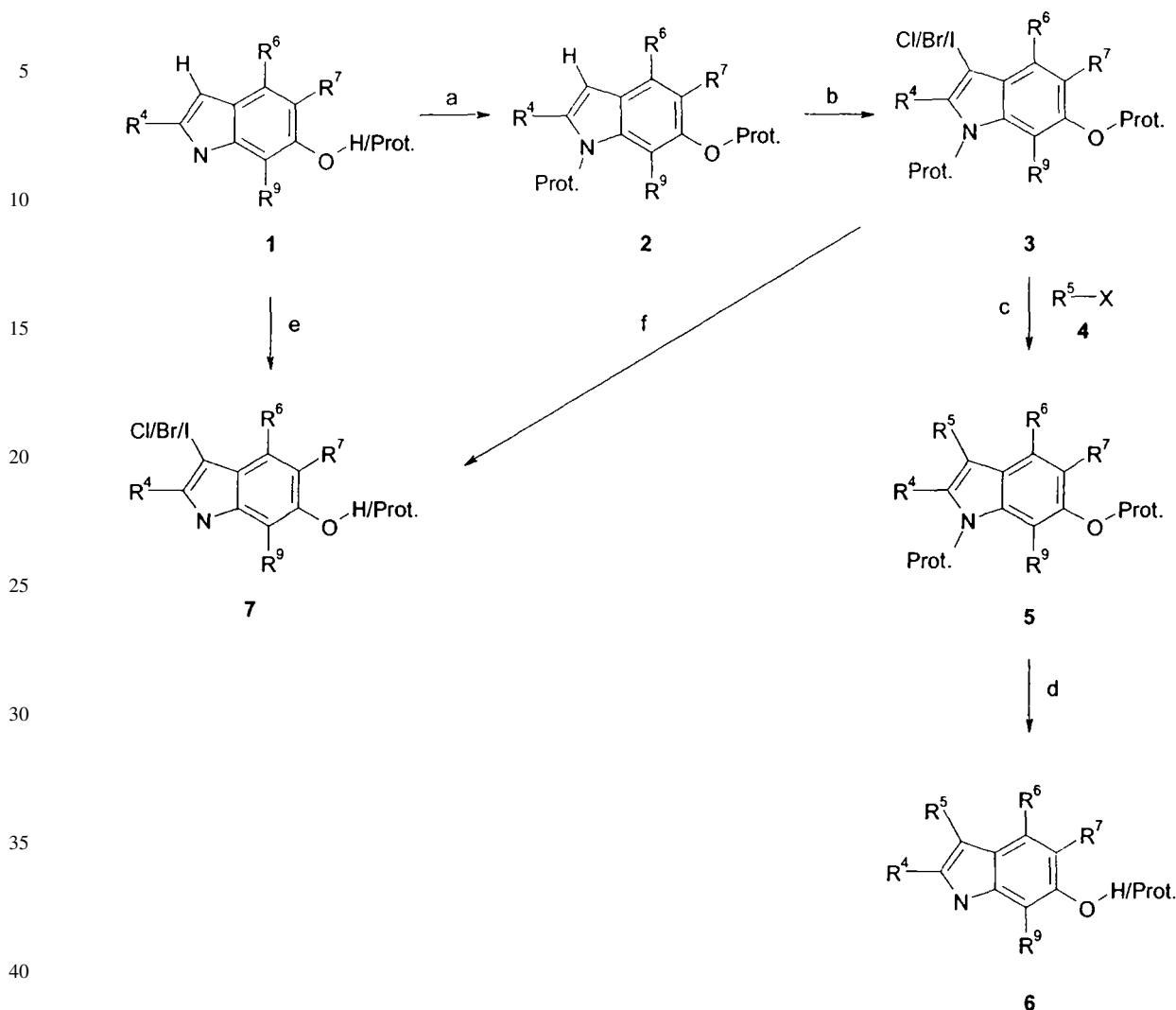
Los 6-hidroxiindoles 1 y los 4- y 5-hidroxiindoles regioisoméricos son productos comerciales, son conocidos o pueden sintetizarse por métodos ya conocidos de la técnica. La función hidroxil de los compuestos 1 puede protegerse por métodos descritos en la bibliografía técnica, p.ej. tratándolos con el cloruro de tert-butildimetilsililo en presencia de imidazol, con preferencia a temperatura ambiente en disolventes por ejemplo la N,N-dimetilformamida, para obtener los correspondientes éteres de tert-butildimetilsililo 2 (etapa a). La N-alkilación de compuestos intermedios 2 con un éster de ácido carboxílico 3, en el que R¹⁷ puede ser igual p.ej. a cloro, bromo, triflato u otro grupo saliente, permite obtener los indoles 4 que pueden transformarse por la tecnología estándar; p.ej. en presencia de K₂CO₃ o Cs₂CO₃ a temperaturas entre 10°C y la temperatura de reflujo del disolvente en un disolvente del tipo acetonitrilo o acetona o en presencia de hidruro sódico a temperaturas comprendidas entre -10°C y 50°C en un disolvente del tipo N,N-dimetilformamida (etapa b). Los derivados éster 3 son productos comerciales o pueden sintetizarse por métodos ya conocidos de la técnica. La desprotección de los indoles 4 por métodos ya descritos en la bibliografía técnica, p.ej. por tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio a temperaturas entre -15°C y la temperatura ambiente en un disolvente del tipo tetrahydrofurano, con la condición de que el grupo protector sea un silil-éter, permite obtener los hidroxiindoles 5 (etapa c). Los compuestos pirazol 6 (obtenidos del modo descrito en los esquemas 3-6) se condensan con los hidroxiindoles 5 con arreglo a procedimientos bien conocidos: si R¹⁶ significa un grupo hidroxil p.ej. mediante una reacción de Mitsunobu, empleado como reactivos la trifenilfosfina y azodicarboxilatos de di-tert-butilo, de diisopropilo o de dietilo, o bien empleando la tributilfosfina y la N,N,N',N'-tetrametil-azodicarboxamida; esta transformación se lleva a cabo con preferencia en un disolvente del tipo tolueno, diclorometano o tetrahydrofurano a temperatura ambiente. Como alternativa, si R¹⁶ significa un resto haluro, mesilato o tosilato, los compuestos heterocíclicos 6 pueden hacerse reaccionar con hidroxiindoles 5 en disolventes del tipo N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, acetona o metil-etil-cetona en presencia de una base débil, por ejemplo el carbonato de cesio o de potasio, a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y 140°C, con preferencia en torno a 50°C, para obtener los compuestos éter 7 (etapa d). Estos pueden hidrolizarse opcionalmente con arreglo a procedimientos estándar, p.ej. por tratamiento con un hidróxido alcalino, p.ej. el LiOH o NaOH en una mezcla de disolventes polares, p.ej. tetrahydrofurano/etanol/agua que permite obtener los ácidos carboxílicos 8 (etapa e). Si los compuestos pirazol 6 (obtenidos con arreglo a los métodos descritos en los esquemas 3-6) y/o los hidroxiindoles 5 contienen centros quirales, entonces los compuestos éster 7 y los ácidos carboxílicos 8 se obtienen en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. cromatografía HPLC (quiral) o cristalización.

Los ésteres de ácidos carboxílicos 7 pueden sintetizarse como alternativa mediante la condensación regioselectiva de compuestos heterocíclicos 6 con hidroxiindoles 1 en las condiciones indicadas en la etapa d (etapa f) y posterior alquilación de los éteres obtenidos 9 con reactivos alquilantes 3 por el método ya descrito para la síntesis de los ésteres 4 de la etapa b (etapa g).

Los 6-hidroxiindoles 1 (esquema 1) y los 6-hidroxiindoles de O protegido 2 (esquema 1) así como sus análogos de 4- y 5-hidroxiindol regioisoméricos son conocidos o pueden sintetizarse por métodos ya conocidos de la técnica. En el esquema 2 se dan ejemplos de posibles síntesis de estos compuestos intermedios clave (compuestos 6 y 7 del esquema 2) en los que R⁸ de la fórmula I es igual a hidroxil o hidroxil protegido. De modo similar, aplicando la misma secuencia de reacción se pueden sintetizar compuestos intermedios clave en los que R⁶ o R⁷ es igual a hidroxil o hidroxil que lleva un grupo protector.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 2



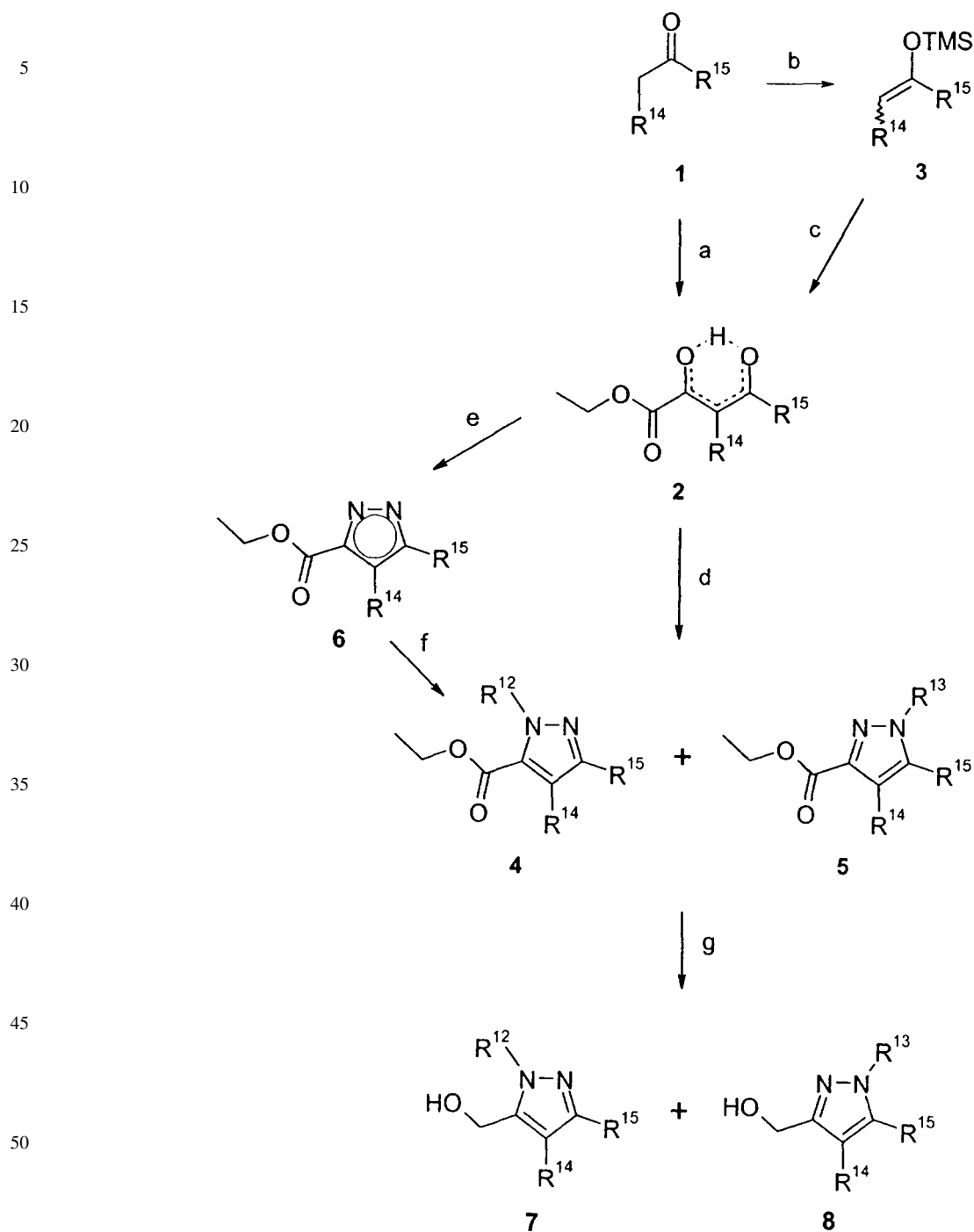
45 La introducción de un grupo protector sobre el átomo de nitrógeno de los indoles 1 puede efectuarse en condiciones estándar, p.ej. por desprotonación con un una base del tipo n-butil-litio, con preferencia a -78°C y posterior adición p. ej. del cloruro de tert-butildimetilsililo a temperaturas comprendidas entre -78°C y temperatura ambiente, en disolventes del tipo tetrahidrofurano (etapa a). La halogenación de los indoles protegidos 2, p.ej. por reacción con la N-bromosuccinimida a temperaturas comprendidas entre -78°C y temperatura ambiente, en disolventes del tipo tetrahidrofurano permite obtener los 3-halo-indoles 3 (etapa b). Los compuestos 3 pueden hacerse reaccionar - después del intercambio de halógeno y metal, a ser posible con tert-butil-litio a -78°C , en disolventes del tipo tetrahidrofurano - con agentes alquilantes 4 en los que W es p.ej. un átomo de cloro, bromo o yodo, con preferencia con yoduros de alquilo, a temperaturas comprendidas entre -78°C y temperatura ambiente en disolventes del tipo tetrahidrofurano, para formar los indoles 5 que llevan un sustituyente en la posición 3 (etapa c). La desprotección de N o la desprotección simultánea de N y O en los compuestos 5 conduce a los bloques de síntesis 6 que pueden realizarse por los métodos descritos en la bibliografía técnica, p.ej. por tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio a temperaturas comprendidas entre -15°C y temperatura ambiente en un disolvente del tipo tetrahidrofurano, si los grupos protectores son silil-éteres y/o indoles sililados (etapa d).

60 Los bloques de síntesis 7 que llevan un sustituyente cloro, bromo o yodo en posición 3 pueden sintetizarse por halogenación de los indoles 1, que llevan opcionalmente un grupo protector del grupo funcional hidroxilo, p.ej. por reacción con la N-clorosuccinimida a temperaturas comprendidas entre -15°C y la temperatura de reflujo del disolvente, en disolventes del tipo diclorometano o cloroformo (etapa e). Como alternativa, los mismos halo-indoles 7 pueden obtenerse a través de la desprotección de N o la desprotección de N y O de los indoles 3 del modo descrito en la etapa d (etapa f).

65 Los pirazoles 6 (esquema 1) son productos comerciales, son conocidos o pueden sintetizarse por métodos ya conocidos de la técnica. En los esquemas de 3 a 6 se facilitan ejemplos de la síntesis de estos compuestos intermedios clave.

ES 2 314 630 T3

Esquema 3

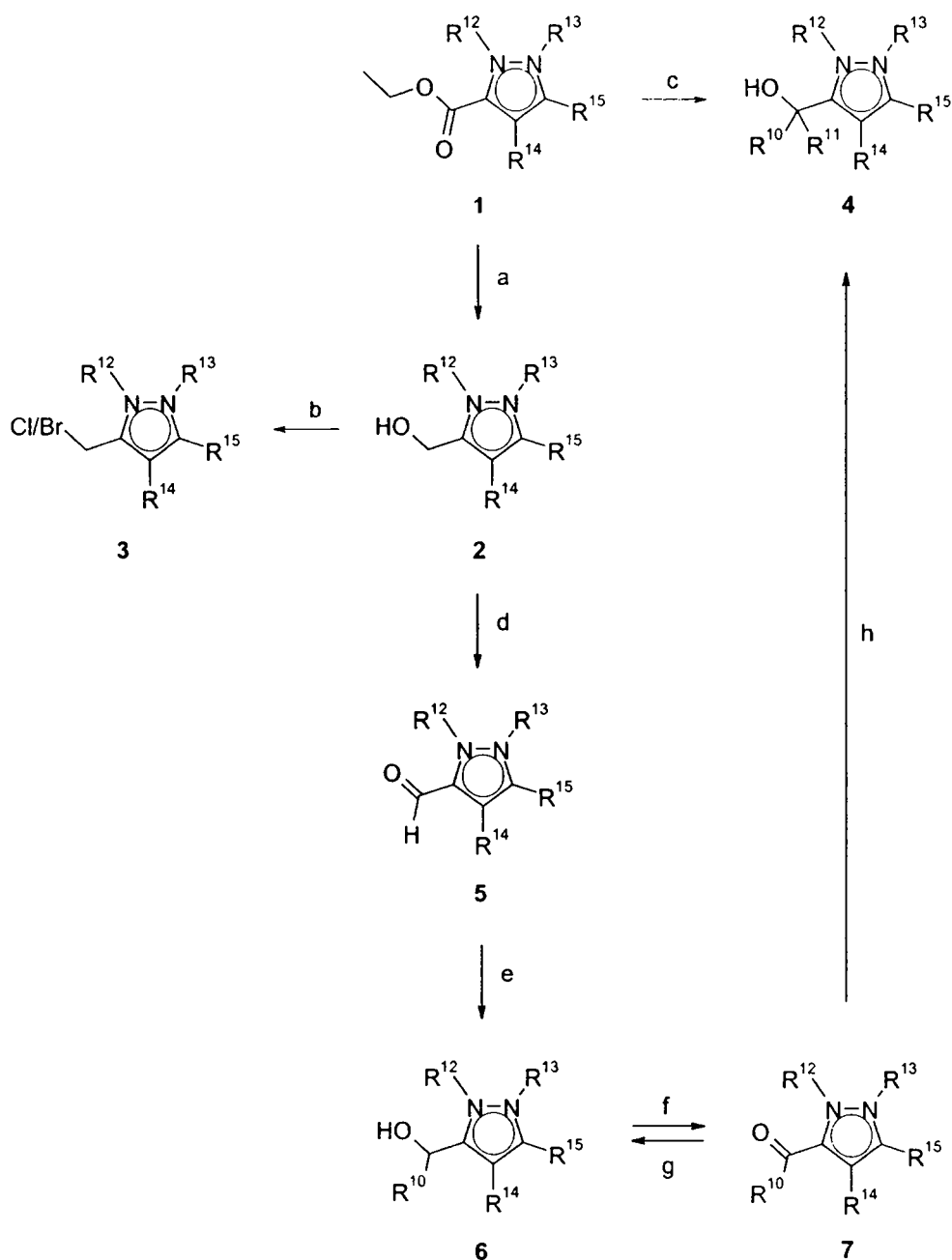


Las acetofenonas y heteroarilcetonas sustituidas 1 son productos comerciales, son compuestos conocidos o que pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica. La acilación de los compuestos 1 con derivados oxalato puede efectuarse en condiciones estándar, p.ej. con oxalato de dietilo en presencia de una base del tipo etóxido sódico a temperaturas entre -78°C y 50°C en disolventes del tipo etanol, o con hexametildisilazida de litio a temperaturas entre -78°C y la temperatura ambiente en disolventes de tipo éter, para después de la acidificación posterior obtener piruvatos de etilo libres 2 (etapa a). Como alternativa, los piruvatos 2 pueden sintetizarse vía i) transformación de las cetonas 1 en los correspondientes éteres de silil-enol 3, p.ej. por tratamiento con cloruro de trimetilsililo en presencia de una base del tipo trietilamina a temperaturas entre 0°C y 40°C en un disolvente del tipo acetonitrilo (etapa b); ii) formación "in situ" de un metal-enol-éter, p.ej. con cloruro de cinc y posterior acilación con un agente acilante, por ejemplo cloruro de etil-oxalilo a temperaturas comprendidas entre 0°C y 50°C en un disolvente del tipo tolueno o diclorometano (etapa c). Los piruvatos 2 pueden convertirse en los pirazoles regioisoméricos 4 y 5 por condensación con hidrazinas monosustituidas H₂NNHR^{12/13} que son productos comerciales, son compuestos conocidos o que pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica, p.ej. a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura

de reflujo del disolvente, en disolventes del tipo etanol (etapa d). Como alternativa, los pirazoles 4 y 5 pueden sintetizarse vía i) la reacción de piruvatos 2 con la hidrazina, con preferencia a la temperatura de reflujo en etanol (etapa e); ii) la conversión del pirazol obtenido 6 en los regioisómeros 4 y 5 en condiciones estándar, p.ej. por alquilación con un halogenuro de alquilo en presencia de una base del tipo hidróxido potásico a una temperatura comprendida entre -78°C y la temperatura de reflujo del disolvente, en disolventes del tipo etanol (etapa f). Los pirazoles regioisoméricos 4 y 5 pueden separarse fácilmente aplicando técnicas bien conocidas de la técnica, p.ej. por cromatografía de columna a través de gel de sílice. La reducción de los ésteres 4 y 5 puede realizarse por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. con hidruro de litio y aluminio a temperaturas entre 0°C y la temperatura de reflujo de los disolventes, en disolventes del tipo tetrahidrofurano o éter de dietilo (etapa g).

Los compuestos alcohol 7 y 8 corresponden o pueden convertirse en los compuestos de la fórmula general 6 (esquema 1), p.ej. por tratamiento con cloruro de metanosulfonyl en diclorometano en presencia de una base, por ejemplo trietilamina, con preferencia en un intervalo de temperaturas comprendido entre -20°C y temperatura ambiente, o p.ej. por reacción con tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en disolventes del tipo tetrahidrofurano, con preferencia en un intervalo de temperaturas comprendido entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los disolventes.

Esquema 4



ES 2 314 630 T3

La reducción de ésteres de pirazol 1 (compuestos 4, 5 y 6 del esquema 3), empleando con preferencia el hidruro de litio y aluminio en un disolvente del tipo éter o tetrahidrofurano, con preferencia entre 0°C y temperatura ambiente, permite obtener alcoholes primarios 2 (etapa a), que pueden utilizarse tal cual o pueden convertirse en los haluros correspondientes 3, p.ej. por tratamiento con cloruro de metanosulfonilo en diclorometano en presencia de 2,6-lutidina, con preferencia entre -20°C y la temperatura de reflujo del diclorometano, por tratamiento con cloruro de tionilo en un disolvente del tipo diclorometano o cloroformo, con preferencia a temperaturas comprendidas entre -20°C y +50°C, o por tratamiento con tetrabromometano y trifetilfosfina en disolventes del tipo tetrahidrofurano a temperaturas comprendidas entre 0°C y la temperatura de reflujo del tetrahidrofurano (etapa b). Los ésteres 1 pueden convertirse además en los alcoholes terciarios 4 en los que $R^{10} = R^{11}$ por reacción con reactivos organometálicos de alquilo, con preferencia empleando compuestos alquilo de Grignard en un disolvente del tipo tetrahidrofurano o éter, con preferencia entre -15°C y la temperatura de reflujo del disolvente (etapa c). Los alcoholes 4 en los que R^{10} no es igual a R^{11} pueden obtenerse por un procedimiento secuencial: i) saponificación para obtener el ácido; ii) tratamiento con $R^{10}Li$, opcionalmente en presencia de una sal de Cu(I), en éter o tetrahidrofurano para obtener las alquil-cetonas -COR¹⁰; iii) posterior reacción con $R^{11}Li$ o hidruro de litio y aluminio en éter o tetrahidrofurano (etapa c). Los alcoholes primarios 2 pueden oxidarse a aldehídos 5 por métodos ya conocidos de la técnica, p.ej. por tratamiento con clorocromato de piridinio en diclorometano, con preferencia a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del diclorometano, o por tratamiento con dióxido de manganeso en disolventes del tipo diclorometano, con preferencia a temperatura ambiente (etapa d). Estos aldehídos 5 pueden convertirse en los alcoholes secundarios correspondientes 6 por reacción con compuestos organometálicos de alquilo, con preferencia en las condiciones indicadas para la transformación de los ésteres 1 en alcoholes terciarios 4 (etapa e). Las cetonas 7 pueden obtenerse a partir de los alcoholes secundarios 6 por métodos ya conocidos de la técnica, p.ej. por tratamiento con reactivos de Cr (VI), por ejemplo el reactivo de Jones (Jones y col., *J. Chem. Soc.* **1953**, 2548) (etapa f). Las cetonas 7 pueden reducirse de nuevo a los correspondientes alcoholes secundarios 6 de modo enantioselectivo para obtener los alcoholes (R) o (S) 6, p.ej. por tratamiento con un complejo de borano-sulfuro de dimetilo y la (S)- o (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina como catalizador quiral en tetrahidrofurano, con preferencia a temperaturas comprendidas entre -78°C y temperatura ambiente, con arreglo al método de Corey y col., (E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551-5553), o por tratamiento con el (+)- o (-)-B-clorodisopinocaneil-borano (DIP-cl), con arreglo al método de Brown y col., (P. V. Ramachandran, B. Gong, A. V. Teodorovic, H. C. Brown, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1061-1074) (etapa g). Además, las cetonas 7 pueden convertirse en los correspondientes alcoholes terciarios 4 por reacción con compuestos organometálicos de alquilo, con preferencia en las condiciones indicadas para la transformación de ésteres 1 en alcoholes terciarios 4 de la etapa c (etapa h). Si los compuestos alcohol 2, 4 ó 6 contienen uno o varios centros quirales y no son ópticamente puros, podrán separarse opcionalmente en las antípodas ópticamente puras por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. cromatografía HPLC en una columna quiral, o por derivatización con un ácido ópticamente puro que permita formar ésteres, que puedan separarse seguidamente por cromatografía HPLC convencional y convertirse de nuevo en el alcohol original.

Los compuestos alcohol 2, 4 y 6 y el compuesto haluro 3, corresponden o pueden convertirse en los compuestos de la fórmula general 6 (esquema 1), p.ej. por tratamiento con cloruro de metanosulfonilo en diclorometano en presencia de una base del tipo trietilamina, con preferencia en un intervalo de temperaturas comprendido entre -20°C y temperatura ambiente, o p.ej. por reacción con tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono y trifetilfosfina en disolventes del tipo tetrahidrofurano, con preferencia en un intervalo de temperaturas comprendido entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los disolventes.

(Esquema pasa a página siguiente)

ES 2 314 630 T3

Esquema 5

5

10

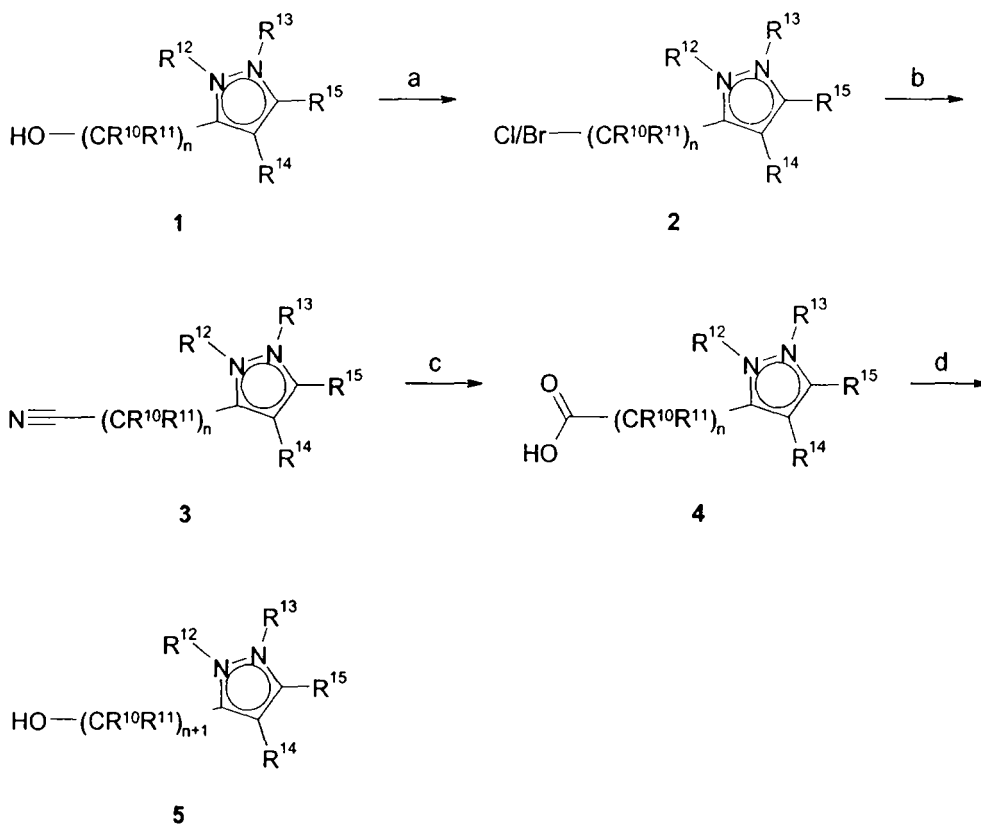
15

20

25

30

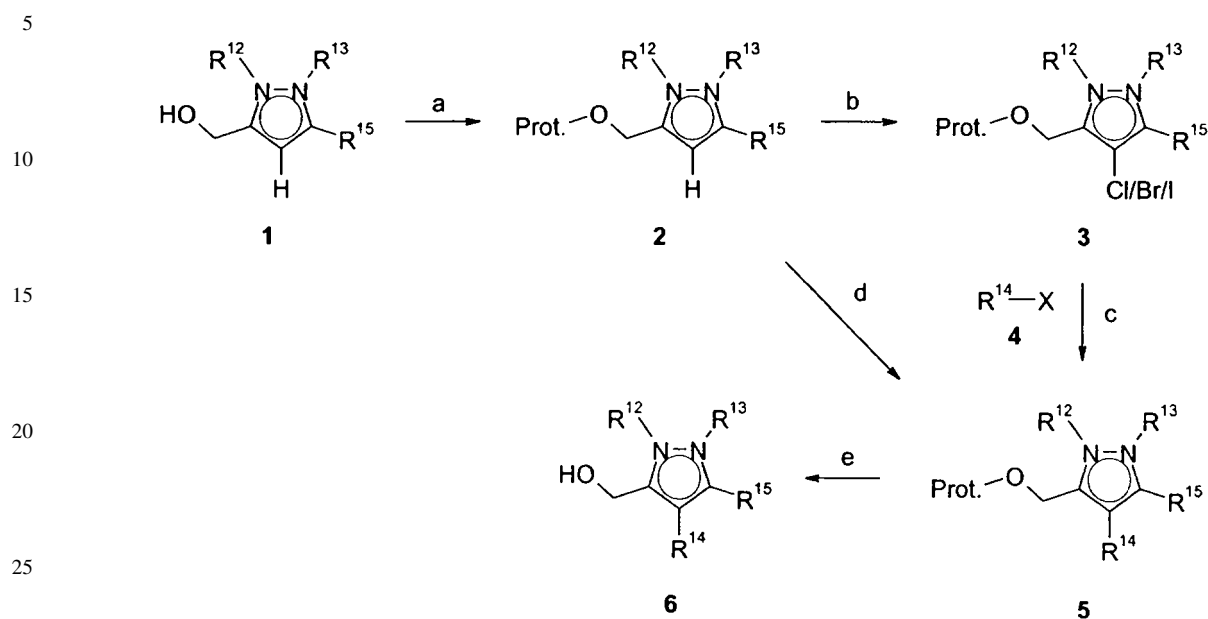
35



Los pirazol-alcóholes 1 que tienen una longitud de cadena de n átomos de carbono pueden convertirse en los análogos de una longitud de cadena de n+1 átomos de carbono por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. por conversión de la función alcohol primario en un grupo saliente adecuado, p.ej. un haluro (etapa a), reacción con un ion cianuro (etapa b) y saponificación (etapa c), con posterior reducción del ácido formado (compuestos 4) en alcoholes primarios 5, p.ej. empleando diborano en tetrahidrofurano (etapa d). Con el fin de introducir los sustituyentes R¹¹ y/o R¹² diferentes de hidrógeno, en este proceso de alargamiento se hacen reaccionar los compuestos intermedios ciano 3 con reactivos de alquilo Grignard R¹⁰MgX en disolventes del tipo éter o tetrahidrofurano entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente para obtener las correspondientes cetonas R¹⁰CO-alquilo que por tratamiento con un reactivo de alquil-litio R¹²Li o con hidruro de litio y aluminio en disolventes de tipo éter o tetrahidrofurano permiten obtener los alcoholes 5. Las cetonas R¹⁰CO-alquilo pueden reducirse también p.ej. por tratamiento con borhidruro sódico en alcohol, con preferencia a una temperatura comprendida entre -15°C y 40°C. Esta reacción puede llevarse también a cabo de modo enantioselectivo para obtener los alcoholes (R) o (S) 5, p.ej. por tratamiento con un complejo de borano-sulfuro de dimetilo y la (S)- o (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina como catalizador quiral en tetrahidrofurano, con preferencia a temperaturas comprendidas entre -78°C y temperatura ambiente, con arreglo al método de Corey y col., (E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553), o por tratamiento con (+)- o (-)-B-clorodiisopinocanfeil-borano (DIP-cl), con arreglo al método de Brown y col., (P. V. Ramachandran, B. Gong, A. V. Teodorovic, H. C. Brown, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1061-1074). Como alternativa, los compuestos alcohol 5 que contienen uno o varios centros quirales pueden separarse opcionalmente en sus antípodos ópticamente puras por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. cromatografía HPLC a través de una columna quiral, o por derivatización con un ácido ópticamente puro que permita obtener ésteres, dichos ésteres pueden separarse seguidamente por HPLC convencional y convertirse de nuevo en el alcohol original. Los compuestos alcohol 5 corresponden o pueden convertirse en compuestos de la fórmula general 6 (esquema 1), p.ej. por tratamiento con cloruro de metanosulfonilo en diclorometano en presencia de una base del tipo trietilamina, con preferencia en un intervalo de temperaturas comprendido entre -20°C y temperatura ambiente, o p.ej. by reacción con tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en disolventes del tipo tetrahidrofurano, con preferencia en un intervalo de temperaturas comprendido entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los disolventes.

65

Esquema 6



Los alcoholes 1 (compuestos 6 en los que $R^{14} = H$ y $R^{16} = OH$ del esquema 1, compuestos 7 y 8 en los que $R^{14} = H$ del esquema 3, compuestos 2, 4 y 6 en los que $R^{14} = H$ del esquema 4, compuestos 1 y 5 en los que $R^{14} = H$ del esquema 5) pueden protegerse por métodos bien conocidos de la bibliografía técnica, p.ej. tratándolos con cloruro de tert-butildimetilsililo en presencia de imidazol, con preferencia a temperatura ambiente en disolventes del tipo N,N-dimetilformamida, para obtener los correspondientes éteres de tert-butildimetilsililo 2 (etapa a). Por halogenación de los pirazoles protegidos 2, p.ej. mediante reacción con bromo, con preferencia a temperaturas comprendidas entre $0^{\circ}C$ y la temperatura ambiente, en disolventes del tipo diclorometano se obtienen los 4-halo-pirazoles 3 (etapa b). Después de la sustitución del halógeno por metal, realizada con preferencia con tert-butil-litio a $-78^{\circ}C$ en disolventes, por ejemplo tetrahydrofurano, los compuestos 3 pueden hacerse reaccionar con reactivos alquilantes 4 en los que X es p.ej. un átomo de cloro, bromo o yodo, con preferencia con yoduros de alquilo, a temperaturas entre $-78^{\circ}C$ y la temperatura ambiente, en disolventes del tipo tetrahydrofurano, para obtener los pirazoles 5 que llevan un sustituyente en la posición 4 (etapa c). Como alternativa pueden aplicarse reacciones catalizadas por metales de transición para transformar los 4-halo-pirazoles 3 en compuestos 5, p.ej. por tratamiento con un estannano (en el que X es trialkil-estannilo) en presencia de un catalizador de Pd(0), por ejemplo el $[Pd_2(dba)_3]$ y la trifenil-arsina, a temperaturas entre $0^{\circ}C$ y la temperatura de reflujo del disolvente, en disolventes de tipo dioxano. Los restos R^{14} pueden introducirse también mediante i) formilación de pirazoles 2 por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. con oxiclóruo de fósforo y N,N-dimetilformamida con preferencia a temperaturas comprendidas entre $0^{\circ}C$ y $100^{\circ}C$; ii) posterior transformación del producto intermedio formil-pirazol en pirazoles 5 sustituidos en posición 4, p.ej. por reducción con cianoborhidruro sódico en presencia de yoduro de cinc a temperaturas comprendidas entre $-78^{\circ}C$ y la temperatura de reflujo del disolvente, en disolventes del tipo éter de dietilo (etapa d). La desprotección del O de los compuestos 5 que conduce a los bloques de síntesis 6 puede llevarse a cabo por métodos ya descritos en la bibliografía técnica, p.ej. por tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio a temperaturas comprendidas entre $-15^{\circ}C$ y la temperatura ambiente, en un disolvente del tipo tetrahydrofurano, si los grupos protectores son silil-éteres (etapa e). Los compuestos alcohol 6 corresponden o pueden transformarse en compuestos de la fórmula general 6 (esquema 1), p.ej. por tratamiento con cloruro de metanosulfonilo en diclorometano en presencia de una base del tipo trietilamina, con preferencia en un intervalo de temperaturas comprendido entre $-20^{\circ}C$ y temperatura ambiente, o p.ej. por reacción con tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en disolventes del tipo tetrahydrofurano, con preferencia en un intervalo de temperaturas comprendido entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los disolventes.

Los ensayos siguientes se llevan a cabo con el fin de determinar la actividad de los compuestos de la fórmula (I).

La información de fondo sobre los ensayos realizados podrá encontrarse en: Nichols, J.S. y col., "Development of a scintillation proximity assay for peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand binding domain", (1998) Anal. Biochem. 257, 112-119.

Se obtienen clones de cDNA de longitud completa de los $PPAR\delta$ y $PPAR\alpha$ humanos y del $PPAR\gamma$ murino por RT-PCR partiendo de cRNA de tejido adiposo humano y de hígado de ratón, respectivamente, se clonan con vectores de plásmido y se verifica la secuencia del DNA. Se construyen vectores de expresión bacteriano y de mamíferos para

ES 2 314 630 T3

producir la glutatona-s-transferasa (GST) y se fusionan proteínas de dominio de fijación de Gal4 DNA con dominios de fijación de ligandos (LBD) del PPAR δ (aminoácidos de 139 a 442), PPAR γ (aminoácidos de 174 a 476) y PPAR α (aminoácidos de 167 a 469). Para conseguirlo, se amplifican las porciones de las secuencias clonadas que codifican los LBD de los clones de longitud completa por PCR y después se subclonan en los vectores de plásmido. Se verifican los clones finales analizando la secuencia del DNA.

La inducción, la expresión y la purificación de las proteínas de fusión GST-LBD se realizan en células de la cepa BL21(pLysS) de *E. coli* por métodos estándar (ver: Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Press, coordinado por Ausubel y col.).

Ensayo de fijación de radioligando

Se ensaya la fijación del receptor PPAR δ en HNM10 (50 mM Hepes, pH 7,4, 10 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 0,15 mg/ml de BSA exentos de ácidos grasos y 15 mM DTT). Para la reacción en cada uno de los 96 hoyos se fija un equivalente de 500 ng de la proteína de fusión GST-PPAR δ -LBD y radioligando, p.ej. 20000 dpm de ácido {2-metil-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il-ditritiometilsulfanil]-fenoxi}-acético, a 10 μ g de esferillas de SPA (PharmaciaAmersham) en un volumen final de 50 μ l por agitación. Se incuba la suspensión resultante a T.A. durante 1 h y se centrifuga durante 2 min a una velocidad de 1300 rpm. Se separa el líquido sobrenadante que contiene la proteína sin fijar y se vuelve a suspender el perdigón semiseco que contiene las esferillas recubiertas con el receptor en 50 μ l de HNM. Se añade el ligando y se incuba la mezcla reaccionante a T.A. durante 1 h y se realiza un recuento de proximidad de centelleo en presencia de los compuestos de ensayo. Todos los enlaces de fijación se realizan en placas de 96 hoyos y se determina la cantidad de ligando fijado con un aparato Packard TopCount empleando OptiPlates (Packard). Se trazan las curvas de respuesta a las dosis con muestras triplicadas dentro de un intervalo de concentración comprendido entre 10⁻¹⁰ M y 10⁻⁴ M.

La fijación del receptor PPAR α se ensaya en TKE50 (50 mM tris-HCl, pH 8, 50 mM KCl, 2 mM EDTA, 0,1 mg/ml de BSA exento de ácidos grasos y 10 mM DTT). Para la reacción en cada uno de los 96 hoyos se fija un equivalente de 140 ng de la proteína de fusión GST-PPAR α -LBD a 10 μ g de esferillas SPA (PharmaciaAmersham) en un volumen final de 50 μ l por agitación. Se incuba la suspensión resultante a T.A. durante 1 h y se centrifuga durante 2 min a una velocidad de 1300 rpm. Se separa el líquido sobrenadante que contiene la proteína sin fijar y se resuelve el perdigón semiseco que contiene las esferillas recubiertas con el receptor en 50 μ l de TKE. Para la fijación del radioligando se añaden p.ej. 10000 dpm de ácido 2(S)-(2-benzoil-fenilamino)-3-{4-[1,1-ditritio-2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico o de ácido 2,3-ditritio-2(S)-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico en 50 μ l, se incuba la mezcla reaccionante a T.A. durante 1 h y se realiza un recuento aproximado por centelleo. Todos los ensayos de fijación se realizan en placas de 96 hoyos y se determina la cantidad de ligando fijado en un aparato Packard TopCount empleando placas OptiPlates (Packard). Se determina la fijación no específica en presencia de 10⁻⁴ M de compuesto no marcado. Se trazan las curvas de respuesta a las dosis con muestras triplicadas dentro de un intervalo de concentración comprendido entre 10⁻¹⁰ M y 10⁻⁴ M.

La fijación del receptor PPAR γ se ensaya en TKE50 (50 mM tris-HCl, pH 8, 50 mM KCl, 2 mM EDTA, 0,1 mg/ml de BSA exento de ácidos grasos y 10 mM DTT). Para la reacción en cada uno de los 96 hoyos se fija un equivalente de 140 ng de la proteína de fusión GST-PPAR γ -LBD a 10 μ g de esferillas SPA (PharmaciaAmersham) en un volumen final de 50 μ l por agitación. Se incuba la suspensión resultante a T.A. durante 1 h y se centrifuga durante 2 min a una velocidad de 1300 rpm. Se separa el líquido sobrenadante que contiene la proteína sin fijar y se resuelve el perdigón semiseco que contiene las esferillas recubiertas con el receptor en 50 μ l de TKE. Para la fijación del radioligando se añaden p.ej. 10000 dpm de ácido 2(S)-(2-benzoil-fenilamino)-3-{4-[1,1-ditritio-2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico en 50 μ l, se incuba la mezcla reaccionante a T.A. durante 1 h y se realiza un recuento aproximado por centelleo. Todos los ensayos de fijación se realizan en placas de 96 hoyos y se determina la cantidad de ligando fijado en un aparato Packard TopCount empleando placas OptiPlates (Packard). Se determina la fijación no específica en presencia de 10⁻⁴ M de compuesto no marcado. Se trazan las curvas de respuesta a las dosis con muestras triplicadas dentro de un intervalo de concentración comprendido entre 10⁻¹⁰ M y 10⁻⁴ M.

Ensayos de gen informante (reporter) para la transcripción de la luciferasa

Se cultivan a 37°C células de riñón de crías de hámster (BHK21 ATCC CCL10) en medio DMEM que contiene un 10% FBS en una atmósfera de 95% de O₂ : 5% de CO₂. Se siembran las células en placas de 6 hoyos con una densidad de 10⁵ células/hoyo y después se transfectan en discontinuo ya sea con plásmidos de expresión pFA-PPAR δ -LBD, pFA-PPAR γ -LBD, ya sea con pFA-PPAR α -LBD más un plásmido informante. Se realiza la transfección con un reactivo Eugene 6 (Roche Molecular Biochemicals) con arreglo al método propuesto por el fabricante. Seis horas después de la transfección se recolectan las células por tripsinización y se siembran en placas de 96 hoyos con una densidad de 10⁴ células/hoyo. Pasadas 24 horas para permitir la adherencia de las células, se retira el medio y se sustituye por 100 μ l un medio exento de rojo fenol que contiene las sustancias ensayadas o ligandos de control (concentración final de DMSO: 0,1%). Después de la incubación de las células con las sustancias durante 24 horas se descartan 50 μ l del líquido sobrenadante y entonces se añaden 50 μ l del reactivo Luciferase Constant-Light (Roche Molecular Biochemicals) para lisar las células e iniciar la reacción de la luciferasa. Se mide la luminiscencia de la luciferasa en un aparato Packard TopCount. Se expresa la activación de transcripción en presencia de una sustancia ensayada en forma de activación múltiple con respecto a las células incubadas en ausencia de dicha sustancia ensayada. Los valores EC50 se calculan utilizando el programa XLfit (ID Business Solutions Ltd., GB).

ES 2 314 630 T3

Los ácidos libres de los compuestos de la presente invención (en los que R¹ es hidrógeno) presentan valores IC₅₀ de 0,5 nM a 10 μM, con preferencia de 1 nM a 100 nM para el PPARδ y valores IC₅₀ de 1 nM a 10 μM, con preferencia de 10 nM a 5 μM para el PPARαβ. Los compuestos, en los que R¹ no es hidrógeno, se convierten “*in vivo*” en compuestos en los que R¹ es hidrógeno. En la tabla siguiente se recogen los valores medidos para algunos compuestos seleccionados de la presente invención.

	PPARα	PPARγ	PPARδ
	IC ₅₀	IC ₅₀	IC ₅₀
	(μmoles/l)	(μmoles/l)	(μmoles/l)
ejemplo 2	10	10	0,140
ejemplo 8	2,57	10	0,004
ejemplo 20	0,013	10	0,043

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos para la administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones, suspensiones; rectal, p.ej. en forma de supositorios; parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables o soluciones para infusión; o tópica, p.ej. en forma de ungüentos, cremas o aceites.

La fabricación de los preparados farmacéuticos puede realizarse por un método que es familiar a los expertos en la materia, que consiste en incorporar los compuestos descritos de la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, a una forma de administración galénica junto con los materiales excipientes idóneos, sólidos o líquidos, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos usuales.

Los materiales excipientes (vehículos) idóneos pueden ser no solo materiales inorgánicos, sino también orgánicos. Por lo tanto, para las tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden utilizarse como materiales excipientes por ejemplo la lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales. Los materiales excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, en función de la naturaleza del principio activo puede no ser necesario el uso de excipientes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido, etcétera. Los materiales excipientes idóneos para las soluciones inyectables son, por ejemplo, el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina y los aceites vegetales. Los materiales excipientes idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos o líquidos. Los materiales excipientes idóneos para los preparados tópicos son los glicéridos, los glicéridos sintéticos y semisintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.

Como adyuvantes farmacéuticos se toman en consideración los estabilizantes, los conservantes, los agentes humectantes y emulsionantes, los agentes que mejoran la consistencia, los agentes que mejoran el aroma, las sales para variar la presión osmótica, las sustancias tampón, los solubilizantes, los colorantes y los agentes enmascarantes y antioxidantes habituales.

La dosificación de los compuestos de la fórmula (I) puede variar dentro de amplios límites, dependiendo de la enfermedad a controlar, la edad y el estado particular de salud del paciente concreto y del modo de administración y, obviamente, tendrá que ajustarse a los requisitos de cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosis diaria de 1 mg a 1000 mg, en especial de 1 mg a 100 mg. En función de la dosis elegida puede ser conveniente dividir la dosis diaria en varias subdosis.

Los preparados farmacéuticos contienen de modo conveniente de 0,1 a 500 mg, con preferencia de 0,5 a 100 mg, de un compuesto de la fórmula (I).

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención con mayor detalle. Pero, en modo alguno pueden considerarse como una limitación del alcance de la invención.

Ejemplos*Abreviaturas*

- 5 AcOEt = acetato de etilo, DMF = N,N-dimetilformamida, DMPU = 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidina, LDA = diisopropilamida de litio, MeOH = metanol, cuantitativo = rendimiento cuantitativo, T.A. = temperatura ambiente, THF = tetrahidrofurano.

10 Ejemplo 1

a) *[5-(4-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol-3-il]-metanol*

- 15 Se añade en 5 min. una solución de 5-(4-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (160 mg, 0,56 mmoles; solicitud de patente intern. PCT (2003), WO 2004000785 A2) en tetrahidrofurano (2,5 ml) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (43 mg, 1,13 mmoles) en tetrahidrofurano (2,5 ml) en atmósfera de argón a temperatura ambiente. Se calienta la mezcla a reflujo durante 12 h, se enfría a 0°C y se trata cuidadosamente con agua (2 ml) y una solución acuosa de NaOH al 10% (0,5 ml). Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite, se le añade una
20 mezcla 1/1 de agua-hielo/acetato de etilo 1/1 y se separan las capas. Se extrae la fase acuosa una vez más con acetato de etilo, se reúnen las fases acuosas, se lavan con una mezcla 1/1 de agua-hielo/salmuera y se seca con sulfato sódico. Por eliminación del disolvente a presión reducida se obtienen 81 mg (0,33 mmoles, 59%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

EM: 243,1 (M+H)⁺.

25

b) *3-clorometil-5-(4-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol*

- 30 A una solución de [5-(4-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol-3-il]-metanol (40 mg, 0,17 mmoles) en cloroformo (4 ml) se le añade a 0°C en atmósfera de argón cloruro de tionilo (0,34 ml, 4,7 mmoles). Se agita la solución a 40°C durante 2 h y a 60°C durante 10 min. Se vierte la mezcla sobre una mezcla 1/1 de agua-hielo/una solución acuosa de NaHCO₃, se extrae dos veces con diclorometano y se reúnen los extractos y se secan sobre sulfato sódico. Por evaporación del disolvente a presión reducida se obtienen 43 mg (0,165 mmoles, 97%) del compuesto epigrafiado en forma de cristales blancos.

35 c) *[6-(tert-butil-dimetil-silanilo)-indol-1-il]-acetato de tert-butilo*

- 40 A una solución de 6-(tert-butil-dimetil-silanilo)-1H-indol (13 g, 52,5 mmoles) y carbonato de cesio (18,8 g, 57,8 mmoles) en DMF (130 ml) enfriada con hielo se le añade en atmósfera de argón bromo-acetato de tert-butilo (8,5 ml, 57,8 mmoles). Se deja calentar la mezcla por natural a temperatura ambiente, se agita durante 14 h, se vierte sobre una mezcla 1/1 de HCl 2 N/agua-hielo y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases acuosas, se lavan con agua y se secan con sulfato sódico. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/AcOEt) obteniéndose 14,3 g (39,6 mmoles, 75%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo.

45 EM: 362,4 (M+H)⁺.

d) *(6-hidroxi-indol-1-il)-acetato de tert-butilo*

- 50 A una solución de [6-(tert-butil-dimetil-silanilo)-indol-1-il]-acetato de tert-butilo (4,2 g, 11,6 mmoles) en THF (24 ml) enfriada con hielo se le añade en 15 min. una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (11,6 ml, 11,6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h a temperatura ambiente, se vierte sobre una mezcla 1/1 de HCl 1 N/agua-hielo y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases acuosas, se lavan con una mezcla 1/1 de salmuera/agua-hielo y se secan con sulfato sódico. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 3,4 g (cuantitativo) del compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón que se utiliza en la etapa siguiente sin más
55 purificación.

EM: 265,5 (M+NH₄)⁺, 248,4 (M+H)⁺.

e) *[6-[5-(4-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il]-acetato de tert-butilo*

60

- Se suspende una mezcla de (6-hidroxi-indol-1-il)-acetato de tert-butilo (37 mg, 0,15 mmoles), 3-clorometil-5-(4-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol (43 mg, 0,16 mmoles), carbonato de cesio (54 mg, 0,16 mmoles) y trazas de yoduro potásico en N,N-dimetilformamida (4 ml). Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 14 h y a 80°C durante 4 h. Se evapora el disolvente a presión reducida y se disuelve el residuo en una mezcla 1/1 de HCl 1 N/agua-hielo y acetato de etilo. Se separan las capas y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con salmuera y se secan con sulfato sódico. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/AcOEt), obteniéndose 5 mg (10 μmoles, 7%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite anaranjado.

65

ES 2 314 630 T3

f] *Ácido {6-[5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético*

A una solución de {6-[5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de tert-butilo (5 mg, 10 μ moles) en una mezcla 2/1 de THF/metanol (750 μ l) se le añade una solución acuosa 1 N de LiOH (600 μ l). Se agita la mezcla reaccionante durante 14 h a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. Se disuelve el residuo en una mezcla 1/1 de HCl 1 N/agua-hielo y acetato de etilo, se separan las capas y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases acuosas, se lavan con una mezcla 1/1 de agua-hielo/salmuera, se secan con sulfato sódico y se evapora el disolvente con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (3 mg, 7 μ moles, 68%) en forma de cristales marrones.

EM: 412,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 2

a] *5-(4-cloro-fenil)-2,4-dimetil-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo y 5-(4-cloro-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo*

Se añade 5-(4-cloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (58 mg, 0,22 mmoles; solicitud internacional PCT (1997), WO 9721682 A1) a una solución de KOH (15 mg, 0,27 mmoles) en etanol absoluto (1,6 ml). Se agita la solución a temperatura ambiente durante 15 min. Se añade yoduro de metilo (30 μ l, 0,44 mmoles) y se calienta la solución reaccionante en ebullición a reflujo durante 2 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y se disuelve el residuo en una mezcla 1/1 de salmuera/agua-hielo y acetato de etilo. Se separan las capas y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases acuosas, se lavan con salmuera y se secan con sulfato sódico. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/AcOEt), obteniéndose 29 mg (0,1 mmoles, 47%) 5-(4-cloro-fenil)-2,4-dimetil-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo en forma de cristales incoloros y 22 mg (0,08 mmoles, 36%) 5-(4-cloro-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo en forma de cristales incoloros.

5-(4-cloro-fenil)-2,4-dimetil-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo: EM: 279,0 (M+H)⁺.

5-(4-cloro-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo: EM: 279,0 (M+H)⁺.

b] *[5-(4-cloro-fenil)-2,4-dimetil-2H-pirazol-3-il]-metanol*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 a) se reduce el 5-(4-cloro-fenil)-2,4-dimetil-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo con hidruro de litio y aluminio, obteniéndose el [5-(4-cloro-fenil)-2,4-dimetil-2H-pirazol-3-il]-metanol en forma de cristales incoloros.

EM: 236,9 (M+H)⁺.

c] *5-clorometil-3-(4-cloro-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirazol*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 b) se hace reaccionar el [5-(4-cloro-fenil)-2,4-dimetil-2H-pirazol-3-il]-metanol con cloruro de tionilo durante 20 min a 0°C, obteniéndose 5-clorometil-3-(4-cloro-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirazol en forma de aceite amarillo.

EM: 255,1 (M+H)⁺.

d] *[6-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-indol-1-il]-acetato de etilo*

A una solución de 6-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-1H-indol (1 g, 4,04 mmoles) y carbonato de cesio (1,45 g, 4,45 mmoles) en DMF (10 ml) enfriada con hielo se le añade en atmósfera de argón bromo-acetato de etilo (490 μ l, 4,45 mmoles). Se deja calentar la mezcla por natural a temperatura ambiente, se agita durante 14 h, se vierte sobre una mezcla 1/1 de HCl 1 N/agua-hielo y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases acuosas, se lavan con agua y se secan con sulfato sódico. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/AcOEt), obteniéndose 1,2 g (3,6 mmoles, 89%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo.

EM: 334,3 (M+H)⁺.

e] *(6-hidroxi-indol-1-il)-acetato de etilo*

A una solución enfriada con hielo de [6-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-indol-1-il]-acetato de etilo (1,15 g, 3,45 mmoles) en THF (11,5 ml) se le añade en 15 min. una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (3,45 ml, 3,45 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h a temperatura ambiente, se vierte sobre una mezcla 1/1 de HCl 1 N/agua-hielo y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases acuosas, se lavan con una mezcla 1/1 de salmuera/agua-hielo y se secan con sulfato sódico. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el

ES 2 314 630 T3

residuo por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/AcOEt), obteniéndose 590 mg (2,7 mmoles, 78%) del compuesto epigrafiado en forma de cristales incoloros.

EM: 219,0 (M)⁺, 146,0.

f] *{6-[5-(4-cloro-fenil)-2,4-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 e] se hace reaccionar el (6-hidroxi-indol-1-il)-acetato de etilo con 5-clorometil-3-(4-cloro-fenil)-1,4-dimetil-1H-pirazol en presencia de carbonato de cesio y yoduro potásico en acetona, obteniéndose el {6-[5-(4-cloro-fenil)-2,4-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo en forma de cristales amarillos.

EM: 438,1 (M+H)⁺.

g] *Ácido {6-[5-(4-cloro-fenil)-2,4-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 f] se trata el {6-[5-(4-cloro-fenil)-2,4-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo con LiOH, obteniéndose el ácido {6-[5-(4-cloro-fenil)-2,4-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético en forma de cristales incoloros.

EM: 410,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

a] *2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo y 1-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2 a] se hace reaccionar el 5-(4-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (solicitud internacional PCT (2003), WO 2004000785 A2) con yoduro de metilo en presencia de hidróxido potásico, obteniéndose el 2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo y el 1-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo, ambos en forma de cristales incoloros.

2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo: EM: 299,2 (M+H)⁺.

1-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo: EM: 299,2 (M+H)⁺.

b] *[2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 a] se reduce el 2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo con hidruro de litio y aluminio, obteniéndose el [2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol en forma de cristales blancos.

EM: 243,1 (M+H)⁺.

c] *{6-[2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo*

A una solución enfriada con hielo de (6-hidroxi-indol-1-il)-acetato de etilo (35 mg, 160 μ moles; ejemplo 2 e)], [2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol (41 mg, 160 μ moles) y tributilfosfina (50 μ l, 19 μ moles) en tetrahidrofurano (3,5 ml) se le añade N,N,N',N'-tetrametil-azodicarboxamida (33 mg, 19 μ moles). Se retira el baño de enfriamiento y se prosigue la agitación durante 14 h. Se filtra la mezcla a través de Celite y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite marrón que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/AcOEt), obteniéndose 22 mg (50 μ moles, 30%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro.

EM: 458,3 (M+H)⁺.

d] *Ácido {6-[2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 f] se trata el {6-[2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo con LiOH, obteniéndose el ácido {6-[2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético en forma de cristales marrones.

EM: 428,5 (M-H)⁻.

ES 2 314 630 T3

Ejemplo 4

a) 3-(4-cloro-benzoil)-2-oxo-pentanoato de etilo

5 En condiciones anhidras se enfría una solución de t-butóxido potásico (292 mg, 2,6 mmoles) en éter de dietilo (100 ml) o -78°C y se agita durante 10 min en atmósfera de argón. Se añade con jeringuilla LDA comercial 2 M en heptano/THF/etil-benceno (13 ml, 26 mmoles) y se agita la mezcla durante 15 min. Se añade por goteo durante 30 min con agitación la 4-clorobutirofenona (5 g, 26 mmoles) en éter de dietilo (35 ml). Pasados otros 30 min se añade en una porción el oxalato de dietilo (3,53 ml, 26 mmoles). Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante
10 durante 2,5 h después de haber alcanzado la temperatura ambiente. Se deja en reposo durante 3 días y se filtra el sólido marrón que precipita. Se reparte el sólido entre HCl 1 M y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, se reúnen los extractos, se lavan con salmuera y se secan con sulfato sódico. Se concentra el sólido por evaporación, obteniéndose 740 mg (4,6 mmoles, 18%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite anaranjado.

15 b) 5-(4-cloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

Se añade hidrazina monohidratada (0,13 ml, 3 mmoles) a temperatura ambiente a una solución de 3-(4-cloro-benzoil)-2-oxo-pentanoato de etilo (740 mg, 3 mmoles) en etanol (4 ml) en atmósfera de argón. Se agita la solución durante 8 h a la temperatura de reflujo, se elimina el disolvente a presión reducida y se reparte el residuo entre HCl
20 1 M/agua-hielo y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, se reúnen los extractos, se lavan con salmuera (3 veces) y se secan con sulfato sódico. Se elimina el disolvente a presión reducida quedando un aceite anaranjado que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/AcOEt), obteniéndose 355 mg (1,27 mmoles, 49%) del compuesto epigrafiado en forma de cristales amarillos.

25 EM: 278,1 (M+H)⁺.

30 c) 5-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo y 5-(4-cloro-fenil)-4-etil-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2 a) se hace reaccionar el 5-(4-cloro-fenil)-4-etil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo con yoduro de metilo en presencia de hidróxido potásico, obteniéndose el 5-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo en forma de cristales amarillos y el 5-(4-cloro-fenil)-4-etil-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo en forma de aceite amarillo.

5-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo: EM: 293,0 (M+H)⁺.

5-(4-cloro-fenil)-4-etil-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo: EM: 332,3 (M+K)⁺.

40

d) [5-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-metanol

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 a) se reduce el 5-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo con hidruro de litio y aluminio, obteniéndose el [5-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-metanol en forma de cristales incoloros.

EM: 251,0 (M+H)⁺.

50

e) {6-[5-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de tert-butilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 3 c) se hace reaccionar el (6-hidroxi-indol-1-il)-acetato de tert-butilo (ejemplo 1 d)) con el [5-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-metanol en presencia de la N,N,N',N'-tetrametil-azodicarboxamida y tributilfosfina, obteniéndose el {6-[5-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de tert-butilo en forma de aceite incoloro.

EM: 480,3 (M+H)⁺.

60

f) Ácido {6-[5-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 f) se trata el {6-[5-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de tert-butilo con LiOH, obteniéndose el ácido {6-[5-(4-cloro-fenil)-4-etil-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético en forma de cristales marrones.

65

EM: 422,1 (M-H)⁻.

ES 2 314 630 T3

Ejemplo 5

a] *5-(4-cloro-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo y 5-(4-cloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo*

5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2 a] se hace reaccionar el 5-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (T. van Herk y col., *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 3945-3951) con yoduro de metilo en presencia de hidróxido potásico, obteniéndose el 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo en forma de cristales incoloros y el 5-(4-cloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo en forma de aceite incoloro.

10 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo: EM: 265,0 (M+H)⁺.

5-(4-cloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo: EM: 265,0 (M+H)⁺.

15 b] *[5-(4-cloro-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-il]-metanol*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 a] se reduce el 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo con hidruro de litio y aluminio, obteniéndose el [5-(4-cloro-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-il]-metanol en forma de cristales incoloros.

20 EM: 223,2 (M+H)⁺.

25 c] *{6-[5-(4-cloro-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de tert-butilo*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 3 c] se hace reaccionar el (6-hidroxi-indol-1-il)-acetato de tert-butilo (ejemplo 1 d]) con el [5-(4-cloro-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-il]-metanol en presencia de la N,N,N',N'-tetrametil-azodicarboxamida y tributilfosfina, obteniéndose el {6-[5-(4-cloro-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de tert-butilo en forma de aceite incoloro.

30 EM: 452,3 (M+H)⁺.

35 d] *Ácido {6-[5-(4-cloro-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 f] se trata el {6-[5-(4-cloro-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de tert-butilo con LiOH, obteniéndose el ácido {6-[5-(4-cloro-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético en forma de cristales de color blanco mate.

40 EM: 394,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 6

45 a] *[5-(4-cloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-metanol*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 a] se reduce el 5-(4-cloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo con hidruro de litio y aluminio, obteniéndose el [5-(4-cloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-metanol en forma de sólido blanco.

50

b] *{5-[5-(4-cloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de tert-butilo*

55 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 3 c] se hace reaccionar el (6-hidroxi-indol-1-il)-acetato de tert-butilo (ejemplo 1 d]) con el [5-(4-cloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-metanol en presencia de la N,N,N',N'-tetrametil-azodicarboxamida y tributilfosfina, obteniéndose el {5-[5-(4-cloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de tert-butilo en forma de sólido incoloro.

60 EM: 452,3 (M+H)⁺.

65 c] *Ácido {5-[5-(4-cloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 f] se trata el {5-[5-(4-cloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de tert-butilo con LiOH, obteniéndose el ácido {5-[5-(4-cloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético en forma de sólido incoloro.

EM: 396,1 (M+H)⁺.

ES 2 314 630 T3

Ejemplo 7

a) *2-etil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo*

5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2 a) se hace reaccionar el 5-(4-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (solicitud internacional PCT (2003), WO 2004000785 A2) con yoduro de etilo en presencia de hidróxido potásico, obteniéndose 2-etil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo en forma de cristales incoloros.

10 b) *[2-etil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 a) se reduce el 2-etil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo con hidruro de litio y aluminio, obteniéndose el [2-etil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol en forma de cristales incoloros.

15 EM: 271,1 (M+H)⁺.

c) *{6-[2-etil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de tert-butilo*

20 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 3 c) se hace reaccionar el (6-hidroxi-indol-1-il)-acetato de tert-butilo (ejemplo 1 d)) con el [2-etil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol en presencia de N,N,N',N'-tetrametil-azodicarboxamida y tributilfosfina, obteniéndose el {6-[2-etil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de tert-butilo en forma de aceite incoloro.

25 EM: 500,4 (M+H)⁺.

d) *Ácido {6-[2-etil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético*

30 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 f) se trata el {6-[2-etil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de tert-butilo con LiOH, obteniéndose el ácido {6-[2-etil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético en forma de cristales amarillos.

EM: 442,3 (M-H)⁻.

35

Ejemplo 8

a) *5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-1-metil-3-(4-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol*

40 Se añade tert-butilclorodimetilsilano (32 mg, 0,21 mmoles) a una solución enfriada con hielo de [2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol (50 mg, 0,2 mmoles; ejemplo 3 b)) e imidazol (15 mg, 0,22 mmoles) en DMF (0,5 ml) en atmósfera de argón. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 14 h, se interrumpe la reacción añadiendo agua-hielo (5 ml) y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se lavan con agua-hielo y salmuera y se secan con sulfato sódico. Se elimina el disolvente a presión reducida quedando cristales amarillos que se purifican por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/AcOEt), obteniéndose 55 mg (0,15 mmoles, 76%) del compuesto epigrafiado en forma de cristales incoloros.

EM: 371,3 (M+H)⁺.

50 b) *4-bromo-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-1-metil-3-(4-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol*

Se añade en 10 min. una solución de 5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-1-metil-3-(4-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol (162 mg, 437 μ moles) en diclorometano (1,7 ml) a una mezcla de bromo (20 μ l, 480 μ moles) y carbonato sódico (93 mg, 880 μ moles) en diclorometano (4,3 ml) a 0°C en atmósfera de argón. Se agita la mezcla entre 0 y 5°C durante 55 1 h y después a temperatura ambiente durante 1 h, se interrumpe la reacción con agua (5 ml) y se extrae dos veces con diclorometano. Se reúnen los extractos, se lavan con una solución acuosa saturada de NaHSO₃ y una mezcla 1/1 de salmuera/agua-hielo y se seca con sulfato sódico. Se elimina el disolvente a presión reducida quedando cristales de color blanco mate, que se purifican por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/AcOEt), obteniéndose 60 (0,2 mmoles, 46%) del compuesto epigrafiado en forma de cristales incoloros.

c) *[4-bromo-2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2 e) se trata el 4-bromo-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-1-metil-3-(4-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol con fluoruro de tetrabutilamonio en THF, obteniéndose [4-bromo-65 2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol en forma de aceite amarillo.

EM: 335,1 (M+H)⁺.

ES 2 314 630 T3

d) *6-[4-bromo-2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 3 c) se hace reaccionar el (6-hidroxi-indol-1-il)-acetato de etilo (ejemplo 2 e)) [4-bromo-2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol en presencia de N,N,N',N'-tetrametil-azodicarboxamida y tributilfosfina, obteniéndose {6-[4-bromo-2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo en forma de cristales incoloros.

EM: 536,3 (M+H)⁺.

e) *Ácido 6-[4-bromo-2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 f) se trata el {6-[4-bromo-2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo con LiOH, obteniéndose el ácido {6-[4-bromo-2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético en forma de cristales incoloros.

EM: 508,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 9

a) *5-clorometil-1-metil-3-(4-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 b) se hace reaccionar el [2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol (ejemplo 3 b)) con cloruro de tionilo en cloroformo, obteniéndose el 5-clorometil-1-metil-3-(4-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol en forma de aceite amarillo.

b) *[2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-acetonitrilo*

Se añade cianuro de tetrabutilamonio (1,96 g, 7 mmoles) a una solución de 5-clorometil-1-metil-3-(4-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol (1,54 g, 6 mmoles) en acetonitrilo (35 ml). Se agita la solución a temperatura ambiente durante 16 h, se le añaden una mezcla 1/1 de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico/agua-hielo y acetato de etilo y se separan las capas. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases acuosas, se lavan con una mezcla 1/1 de agua-hielo/salmuera, se secan con sulfato sódico y se evapora el disolvente con vacío, obteniéndose un aceite anaranjado que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, n-heptano/AcOEt), obteniéndose 267 mg (1 mmoles, 18%) del compuesto epigrafiado en forma de cristales amarillos.

EM: 266,0 (M+H)⁺.

c) *Ácido [2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-acético*

Se agita vigorosamente a 85°C durante 14 h una mezcla de [2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-acetonitrilo (267 mg, 1 mmol), hidróxido sódico (403 mg, 10 mmoles), agua (4 ml) y etanol (4 ml). Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo triturado y HCl acuosa y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se lavan con agua y salmuera y se secan con sulfato sódico anhidro. Por evaporación del disolvente a presión reducida se obtienen 286 mg (1 mmoles, cuantitativo) del compuesto epigrafiado en forma de cristales de color blanco mate.

EM: 283,1 (M-H)⁻.

d) *2-[2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-etanol*

Se trata a 0°C una solución de ácido [2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-acético (286 mg, 1 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) con una solución 1 M de BH₃*THF en tetrahidrofurano (2,5 ml, 3 mmoles). Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h. Se interrumpe la reacción cuidadosamente con MeOH y agua-hielo, se extrae dos veces con AcOEt, se lava con una mezcla 1/1 de agua-hielo/salmuera, se seca con sulfato magnésico y se evapora el disolvente, quedando un producto en bruto que se mantiene en ebullición a reflujo en MeOH durante 30 min para obtener con rendimiento cuantitativo el alcohol libre. Se evapora el disolvente con vacío, obteniéndose 273 mg (1 mmoles, cuantitativo) del compuesto epigrafiado en forma de cristales incoloros.

EM: 271,1 (M+H)⁺.

ES 2 314 630 T3

e] *(6-{2-[2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-indol-1-il)-acetato de etilo*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 3 c) se hace reaccionar el (6-hidroxi-indol-1-il)-acetato de etilo (ejemplo 2 e)] con 2-[2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-etanol en presencia de azodicarboxilato de di-tert-butilo y trifetilfosfina, obteniéndose el (6-{2-[2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-indol-1-il)-acetato de etilo en forma de cristales incoloros.

EM: 472,1 (M+H)⁺.

f] *Ácido (6-{2-[2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 f) se trata el (6-{2-[2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-indol-1-il)-acetato de etilo con LiOH, obteniéndose el ácido (6-{2-[2-metil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético en forma de cristales amarillos.

EM: 442,4 (M-H)⁻.

Ejemplo 10

a] *5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-1,4-dimetil-3-(4-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol*

A -78°C y en atmósfera de argón se añade por goteo una solución 1,5 M de tert-butil-litio en pentano (0,5 ml, 748 μmoles) a una solución de 4-bromo-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-1-metil-3-(4-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol (280 mg, 623 μmoles; ejemplo 8 b)] en THF (2 ml). Pasados 15 min se añade a -78°C yoduro de metilo (177 mg, 1,2 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 30 min más y después a T.A. durante 2 h. Se interrumpe la reacción con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se reparte la mezcla reaccionante entre éter de metilo y tert-butilo y agua. se seca la fase etérea con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose 240 mg (620 μmoles, cuantitativo) del 5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-1,4-dimetil-3-(4-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol en forma de aceite amarillo que se utiliza en la etapa siguiente sin más purificación.

b] *[2,4-Dimetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2 e)] se trata el 5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-1,4-dimetil-3-(4-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol con fluoruro de tetrabutilamonio en THF, obteniéndose el [2,4-dimetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol en forma de aceite amarillo.

EM: 271,1 (M+H)⁺.

c] *{6-[2,4-Dimetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 3 c)] se hace reaccionar el (6-hidroxi-indol-1-il)-acetato de etilo (ejemplo 2 e)] con [2,4-dimetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol en presencia de N,N,N',N'-tetrametil-azodicarboxamida y tributilfosfina, obteniéndose el {6-[2,4-dimetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo en forma de aceite amarillo.

d] *Ácido {6-[2,4-Dimetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 f)] se trata el {6-[2,4-dimetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo con LiOH, obteniéndose el ácido {6-[2,4-dimetil-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético en forma de sólido amarillo.

EM: 442,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 11

a] *(Z)-2-hidroxi-4-oxo-4-(4-trifluormetoxi-fenil)-but-2-enoato de etilo*

En 20 min se añade una solución de 1-(4-trifluormetoxi-fenil)-etanon (5 g, 24 mmoles) y oxalato de dietilo (3,25 ml, 24 mmoles) en etanol (5 ml) a una solución enfriada con hielo de sodio metálico (552 mg, 24 mmoles) en etanol (15 ml) en atmósfera de argón. Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante durante 30 min después de haber alcanzado la temperatura ambiente. Se mantiene en reposo durante 14 h t se filtra el sólido amarillo

ES 2 314 630 T3

precipitado. Se reparte el sólido entre una mezcla 1/1 de HCl 1 M/agua-hielo 1/1 y éter de metilo y tert-butilo. Se extrae la fase acuosa dos veces con éter de metilo y tert-butilo, se reúnen los extractos, se lavan con una mezcla 1/1 de salmuera/agua-hielo y se secan con sulfato sódico. Se concentra el sólido por evaporación, obteniéndose 7,2 g (23,8 mmoles, 99%) del compuesto epigrafiado en forma de cristales anaranjados.

5 EM: 305,0 (M+H)⁺.

b) *5-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo*

10 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 4 b) se hace reaccionar el (Z)-2-hidroxi-4-oxo-4-(4-trifluorometoxi-fenil)-but-2-enoato de etilo con hidrazina monohidratada en etanol en condiciones de reflujo, obteniéndose 5-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo en forma de cristales amarillos.

15 EM: 301,0 (M+H)⁺.

c) *2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo y 1-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo*

20 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 2 a) se hace reaccionar el 5-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo con yoduro de metilo en presencia de hidróxido potásico, obteniéndose el 2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo en forma de cristales blancos y el 1-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo en forma de aceite amarillo.

25 2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo: EM: 315,0 (M+H)⁺.

d) *[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol*

30 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 a) se reduce el 2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo con hidruro de litio y aluminio, obteniéndose el [2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol en forma de cristales blancos.

35 EM: 273,1 (M+H)⁺.

e) *{6-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo*

40 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 3 c) se hace reaccionar el (6-hidroxi-indol-1-il)-acetato de etilo (ejemplo 2 e)) con el [2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol en presencia de N,N,N',N'-tetrametil-azodicarboxamida y tributilfosfina, obteniéndose {6-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo en forma de cristales amarillos.

45 EM: 474,0 (M+H)⁺.

f) *Ácido {6-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético*

50 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 f) se trata el {6-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo con LiOH, obteniéndose el ácido {6-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético en forma de cristales de color blanco mate.

55 EM: 495,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

a) *5-(tert-butil-dimetil-silanilo)-1H-indol*

60 Se agita a T.A. durante 20 h una solución de 5-hidroxi-indol (5 g, 38 mmoles), cloruro de tert-butildimetilsililo (6,13 g, 39,4 mmoles) e imidazol (5,37 g, 68,1 mmoles) en DMF (50 ml). Se añade éter de dietilo y se lava la mezcla con HCl 1N y agua. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida, obteniéndose 9,4 g (38 mmoles, cuantitativo) de 5-(tert-butil-dimetil-silanilo)-1H-indol.

65 EM: 248,1 (M+H)⁺.

ES 2 314 630 T3

b) [5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-indol-1-il]-acetato de etilo

Se agita a T.A. durante 3 h una suspensión de 5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-1H-indol (9,2 g, 37,2 mmoles), bromoacetato de etilo (4,79 ml, 40,9 mmoles) y carbonato de cesio (36,4 g, 111,5 mmoles) en DMF (140 ml). Se
5 añade éter de dietilo y se lava la mezcla con HCl 1N y agua y se seca con sulfato sódico. Se concentra la fase etérea a presión reducida, obteniéndose 12,9 g (cuantitativo) de [5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-indol-1-il]-acetato de etilo que se utiliza en la etapa siguiente sin más purificación.

EM: 334,1 (M+H)⁺.

10

c) (5-hidroxi-indol-1-il)-acetato de etilo

A una solución enfriada con hielo de [5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-indol-1-il]-acetato de etilo (12,9 g, 38,7 mmoles) en THF (130 ml) se le añade fluoruro de tetrabutilamonio hidratado (12,5 g, 38,7 mmoles). Se agita la
15 mezcla reaccionante a T.A. durante 1 h, se diluye con éter de dietilo y se lava con HCl 1N y agua. Por evaporación del disolvente a presión reducida se obtienen 7,07 g (32,2 mmoles, 83%) de (5-hidroxi-indol-1-il)-acetato de etilo.

EM: 220,1 (M+H)⁺.

20 d) [5-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il]-acetato de etilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 3 c) se hace reaccionar el (5-hidroxi-indol-1-il)-acetato de etilo con [2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol en presencia de N,N,N',N'-tetrametil-azodi-
25 carboxamida y tributilfosfina, obteniéndose el {5-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo en forma de aceite incoloro.

EM: 474,0 (M+H)⁺.

30 e) Ácido {5-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 f) se trata el {5-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo con LiOH, obteniéndose el ácido {5-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-
fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético en forma de espuma amarilla.

35 EM: 446,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

40 a) 2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo

Se añade hidruro sódico (dispersión al 55% en aceite mineral, 203 mg, 5 mmoles) a una solución enfriada con hielo de 5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (1 g, 4 mmoles; solicitud internacional PCT (2003), WO
45 2004000785 A2) en DMF (60 ml) en atmósfera de argón. Se agita la solución a 0°C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 40 min. Se añade el triflato de trifluoretilo (1,07 g, 5 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se enfría la solución a 0°C y se le añaden una mezcla 1/2 de HCl 1 N/agua-hielo y dicloro-
metano. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano, se reúnen los extractos, se lavan con una mezcla 1/1 de salmuera/agua-hielo y se secan con sulfato sódico. Por evaporación del disolvente a presión reducida se obtienen
50 cristales amarillos que se purifican por cromatografía de columna (gel de sílice, n-heptano/AcOEt), obteniéndose 833 mg (2,27 mmoles, 65%) del compuesto epigrafiado en forma de cristales incoloros.

b) [2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 a) se reduce el 2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometil-
55 fenil)-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo con hidruro de litio y aluminio, obteniéndose el [2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol en forma de cristales incoloros.

EM: 324,0 (M)⁺.

60 c) {6-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 3 c) se hace reaccionar el (6-hidroxi-indol-1-il)-acetato de etilo (ejemplo 2 e)) con [2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol en presencia de
65 N,N,N',N'-tetrametil-azodicarboxamida y tributilfosfina, obteniéndose el {6-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo en forma de aceite incoloro.

EM: 526,0 (M+H)⁺.

ES 2 314 630 T3

d] *Ácido {6-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 f] se trata el {6-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo con LiOH, obteniéndose el ácido {6-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético en forma de cristales de color blanco mate.

EM: 498,3 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 14

a] *Ácido 6-benciloxi-4-metil-1H-indol-2-carboxílico*

Se añade una solución 2 M de hidróxido potásico en etanol (0,48 ml, 0,97 mmoles) a una solución de 6-benciloxi-4-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0,32 mmoles; solicitud internacional PCT (2001), WO 2001044186 A1) en etanol (1 ml). Se calienta la mezcla a reflujo durante 1,5 h, se acidifica con HCl 1 N y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera y se secan con sulfato sódico. Por evaporación del disolvente a presión reducida se obtienen 90 mg (0,32 mmoles, 99%) del compuesto epigrafiado en forma de cristales amarillos.

b] *6-benciloxi-4-metil-1H-indol*

Se calienta a 230°C (temperatura del baño) durante 1,5 h una suspensión de ácido 6-benciloxi-4-metil-1H-indol-2-carboxílico (28 mg, 0,95 mmoles) y cromito de cobre (19 mg, 0,06 mmoles) en quinolina (1,4 ml). Se vierte la mezcla sobre una mezcla 1/1 de HCl 2 N/agua-hielo y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se lavan con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera y se secan con sulfato sódico. Por evaporación del disolvente a presión reducida se obtiene un aceite negro que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, n-heptano/AcOEt), obteniéndose 90 mg (0,32 mmoles, 34%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón.

EM: 252,4 (M+H)⁺.

c] *(6-benciloxi-4-metil-indol-1-il)-acetato de tert-butilo*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 c] se hace reaccionar el 6-benciloxi-4-metil-1H-indol con bromo-acetato de tert-butilo en presencia de carbonato de cesio en DMF, obteniéndose el (6-benciloxi-4-metil-indol-1-il)-acetato de tert-butilo en forma de aceite amarillo.

EM: 352,1 (M+H)⁺.

d] *(6-hidroxi-4-metil-indol-1-il)-acetato de tert-butilo*

Se hidrogena a temperatura ambiente durante 3 h una solución de (6-benciloxi-4-metil-indol-1-il)-acetato de tert-butilo (140 mg, 0,4 mmoles) en etanol (14 ml) empleando como catalizador paladio al 10% sobre carbón (14 mg). Se separa el catalizador por filtración y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 100 mg (0,38 mmoles, 96%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón que se utiliza en la etapa siguiente sin más purificación.

EM: 279,3 (M+NH₄)⁺.

e] *{4-metil-6-[2-metil-5-(4-trifluormetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de tert-butilo*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 3 c] se hace reaccionar el (6-hidroxi-4-metil-indol-1-il)-acetato de tert-butilo con el [2-metil-5-(4-trifluormetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol en presencia de N,N,N',N'-tetrametil-azodicarboxamida y tributilfosfina, obteniéndose el {4-metil-6-[2-metil-5-(4-trifluormetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de tert-butilo en forma de líquido incoloro.

EM: 516,5 (M+H)⁺.

60 f] *Ácido {4-metil-6-[2-metil-5-(4-trifluormetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 f] se trata el {4-metil-6-[2-metil-5-(4-trifluormetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de tert-butilo con LiOH, obteniéndose el ácido {4-metil-6-[2-metil-5-(4-trifluormetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético en forma de sólido incoloro.

EM: 460,4 (M+H)⁺.

ES 2 314 630 T3

Ejemplo 15

a) 2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo

5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 13 a) se hace reaccionar el 5-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (ejemplo 11 b)) con triflato de trifluoretilo, obteniéndose el 2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo en forma de sólido incoloro.

EM: 382,1 (M)⁺.

10

b) [2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol

15 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 a) se reduce el 2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo con hidruro de litio y aluminio, obteniéndose el [2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol en forma de sólido incoloro.

EM: 341,0 (M+H)⁺.

20

c) {6-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo

25 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 3 c) se hace reaccionar el (6-hidroxi-indol-1-il)-acetato de etilo (ejemplo 2 e)) con [2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol en presencia de N,N,N',N'-tetrametil-azodicarboxamida y tributilfosfina, obteniéndose el {6-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo en forma de aceite amarillo.

EM: 542,2 (M+H)⁺.

30

d) Ácido {6-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético

35 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 f) se trata el {6-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo con LiOH, obteniéndose el ácido {6-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético en forma de aceite marrón.

EM: 514,2 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 16

a) [1-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-metanol

45 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 a) se reduce el 1-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (ejemplo 11 c)) con hidruro de litio y aluminio, obteniéndose el [1-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-metanol en forma de sólido marrón.

EM: 273,0 (M+H)⁺.

50

b) {6-[1-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo

55 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 3 c) se hace reaccionar el (6-hidroxi-indol-1-il)-acetato de etilo (ejemplo 2 e)) con [1-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-metanol en presencia de N,N,N',N'-tetrametil-azodicarboxamida y tributilfosfina, obteniéndose el {6-[1-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo en forma de sólido incoloro.

EM: 474,4 (M+H)⁺.

60

c) Ácido {6-[1-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético

65 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 f) se trata el {6-[1-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo con LiOH, obteniéndose el ácido {6-[1-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético en forma de sólido incoloro.

EM: 446,0 (M+H)⁺.

ES 2 314 630 T3

Ejemplo 17

a) *(Z)-4-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoato de etilo*

5 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 11 a) se hace reaccionar la 1-(3,4-dicloro-fenil)-etanona con oxalato de dietilo en presencia de sodio metálico, obteniéndose el (Z)-4-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoato de etilo en forma de sólido de color blanco mate.

EM: 289,0 (M+H)⁺.

10

b) *5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo y 5-(3,4-dicloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo*

15 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 4 b) se hace reaccionar el (Z)-4-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoato de etilo con la metilhidrazina en etanol en condiciones de reflujo, obteniéndose el 5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo en forma de cristales incoloros y el 5-(3,4-dicloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo en forma de cristales incoloros.

5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo: EM: 299,1 (M+H)⁺.

20

c) *[5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-il]-metanol*

25 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 a) se reduce el 5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo con hidruro de litio y aluminio, obteniéndose el [5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-il]-metanol en forma de sólido blanco.

EM: 256,0 (M)⁺.

30

d) *{6-[5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo*

35 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 3 c) se hace reaccionar el (6-hidroxi-indol-1-il)-acetato de etilo (ejemplo 2 e)) con el [5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-il]-metanol en presencia de N,N,N',N'-tetrametil-azodicarboxamida y tributilfosfina, obteniéndose el {6-[5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo en forma de aceite incoloro.

EM: 458,2 (M+H)⁺.

40

e) *{6-[5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo*

45 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 f) se trata el {6-[5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo con LiOH, obteniéndose el {6-[5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo en forma de cristales marrones.

EM: 430,4 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 18

a) *(Z)-4-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoato de etilo*

50

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 11 a) se hace reaccionar la 1-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-etanona con oxalato de dietilo en presencia de sodio metálico, obteniéndose el (Z)-4-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoato de etilo en forma de sólido incoloro.

55

EM: 307,1 (M+H)⁺.

b) *5-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo y 5-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo*

60

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 4 b) se hace reaccionar el (Z)-4-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoato de etilo con la metilhidrazina en etanol en condiciones de reflujo, obteniéndose el 5-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo en forma de cristales incoloros y el 5-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo en forma de cristales incoloros.

65

5-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo: EM: 317,0 (M+H)⁺.

ES 2 314 630 T3

c] *[5-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-il]-metanol*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 a] se reduce el 5-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo con hidruro de litio y aluminio, obteniéndose [5-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-il]-metanol en forma de sólido blanco.

EM: 275,3 (M+H)⁺.

d] *{6-[5-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 3 c] se hace reaccionar el (6-hidroxi-indol-1-il)-acetato de etilo (ejemplo 2 e]) con [5-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-il]-metanol en presencia de N,N,N',N'-tetrametil-azodicarboxamida y tributilfosfina, obteniéndose el {6-[5-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo en forma de sólido blanco.

EM: 476,0 (M+H)⁺.

e] *Ácido {6-[5-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 f] se trata el {6-[5-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo con LiOH, obteniéndose el ácido {6-[5-(4-fluor-3-trifluormetil-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético en forma de sólido marrón.

EM: 448,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 19

a] *5-clorometil-1-metil-3-(4-trifluormetoxi-fenil)-1H-pirazol*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 b] se hace reaccionar el [2-metil-5-(4-trifluormetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol (ejemplo 11 d]) con cloruro de tionilo en cloroformo, obteniéndose el 5-clorometil-1-metil-3-(4-trifluormetoxi-fenil)-1H-pirazol en forma de aceite incoloro.

EM: 291,0 (M+H)⁺.

b] *[2-metil-5-(4-trifluormetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-acetonitrilo*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 9 b] se hace reaccionar el 5-clorometil-1-metil-3-(4-trifluormetoxi-fenil)-1H-pirazol con cianuro de tetrabutilamonio en acetonitrilo, obteniéndose el [2-metil-5-(4-trifluormetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-acetonitrilo en forma de sólido amarillo.

EM: 300,4 (M+NH₄)⁺.

c] *Ácido [2-metil-5-(4-trifluormetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-acético*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 9 c] se trata a 85°C el [2-metil-5-(4-trifluormetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-acetonitrilo con hidróxido sódico en una mezcla 1/1 de agua/etanol, obteniéndose el ácido [2-metil-5-(4-trifluormetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-acético en forma de sólido de color blanco mate.

EM: 301,0 (M+H)⁺.

d] *2-[2-metil-5-(4-trifluormetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-etanol*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 9 c] se reduce el ácido [2-metil-5-(4-trifluormetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-acético con una solución 1 M de BH₃*THF en tetrahidrofurano, obteniéndose el 2-[2-metil-5-(4-trifluormetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-etanol en forma de cristales incoloros.

EM: 287,0 (M+H)⁺.

e] *(6-{2-[2-metil-5-(4-trifluormetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-indol-1-il)-acetato de etilo*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 3 c] se hace reaccionar el (6-hidroxi-indol-1-il)-acetato de etilo (ejemplo 2 e]) con el 2-[2-metil-5-(4-trifluormetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-etanol en presencia de azodicarboxilato de di-tert-butilo y trifenilfosfina, obteniéndose el (6-{2-[2-metil-5-(4-trifluormetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-indol-1-il)-acetato de etilo en forma de cristales incoloros.

EM: 488,1 (M+H)⁺.

ES 2 314 630 T3

f] *Ácido (6-{2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 f] se trata el (6-{2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-indol-1-il)-acetato de etilo con LiOH, obteniéndose el ácido (6-{2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético en forma de cristales incoloros.

EM: 460,4 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 20

a] *5-yodometil-1-metil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol*

Se calienta en condiciones de reflujo durante 30 min una suspensión de 5-clorometil-1-metil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol (3,2 g, 11 mmoles; ejemplo 19 a]) e yoduro sódico (8,25 g, 55 mmoles) en acetona (56 ml). Se añade éter de metilo y tert-butilo, se separa el sólido por filtración y se concentra el líquido filtrado a presión reducida hasta sequedad. Se disuelve el residuo en éter de metilo y tert-butilo, se lava con una mezcla 1/1 de agua-hielo/salmuera y se extrae la fase acuosa dos veces con éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen los extractos, se lavan con una solución acuosa de tiosulfato sódico y salmuera y se secan con sulfato sódico. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo que se utiliza en la etapa siguiente sin más purificación.

b] *3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propionato de etilo*

Se enfría a -78°C una solución de diisopropilamida de litio (16,5 ml de una solución 2 M en tetrahidrofurano/heptano/etilbenceno, 33 mmoles) en tetrahidrofurano (25 ml). En 30 min se le añade una solución de acetato de etilo (3,77 ml, 38 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml). Se agita la solución durante 45 min a -78°C, en 20 min se le añade DMPU (6,63 ml, 55 mmoles) y se mantiene la mezcla a -78°C durante 30 min más. En 20 min se le añade una solución de 5-yodometil-1-metil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol (4,2 g, 11 mmoles) en tetrahidrofurano (25 ml). Se agita la solución durante 40 min a -78°C, se retira el baño de enfriamiento y se prosigue la agitación durante 1 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa de NH₄Cl/agua-hielo y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se lavan tres veces con agua-hielo/salmuera y se secan con sulfato sódico. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite anaranjado que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/AcOEt), obteniéndose 1,5 g (4,4 mmoles, 40%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo.

EM: 343,1 (M+H)⁺.

40

c] *3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propan-1-ol*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 a] se reduce el 3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propionato de etilo con hidruro de litio y aluminio en éter de dietilo, obteniéndose el 3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propan-1-ol en forma de aceite amarillo.

EM: 300,2 (M)⁺.

50 d] *(6-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-indol-1-il)-acetato de etilo*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 3 c] se hace reaccionar el (6-hidroxi-indol-1-il)-acetato de etilo (ejemplo 2 e]) con el 3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propan-1-ol en presencia de N,N,N',N'-tetrametil-azodicarboxamida y tributilfosfina, obteniéndose el (6-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-indol-1-il)-acetato de etilo en forma de aceite incoloro.

EM: 502,5 (M+H)⁺.

60 e] *Ácido (6-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 f] se trata el (6-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-indol-1-il)-acetato de etilo con LiOH, obteniéndose el (6-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-indol-1-il)-acetato de etilo en forma de espuma amarilla.

65

EM: 472,1 (M-H)⁻.

ES 2 314 630 T3

Ejemplo 21

a) 5-clorometil-1-(2,2,2-trifluor-etil)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 b) se hace reaccionar el [2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol (ejemplo 15 b)) con cloruro de tionilo en cloroformo, obteniéndose el 5-clorometil-1-(2,2,2-trifluor-etil)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol en forma de aceite incoloro.

EM: 359,0 (M+H)⁺.

b) [2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-acetonitrilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 9 b) se hace reaccionar el 5-clorometil-1-(2,2,2-trifluor-etil)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol con cianuro de tetrabutilamonio en acetonitrilo, obteniéndose el [2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-acetonitrilo en forma de aceite amarillo.

EM: 350,3 (M+NH₄)⁺.

c) Ácido [2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-acético

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 9 c) se trata a 85°C el [2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-acetonitrilo con una mezcla 1/1 de hidróxido sódico en agua/etanol, obteniéndose el ácido [2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-acético en forma de cristales marrones.

EM: 369,1 (M+H)⁺.

d) 2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-etanol

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 9 c) se reduce el ácido [2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-acético con una solución 1 M de BH₃*THF en tetrahidrofurano, obteniéndose el 2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-etanol en forma de aceite incoloro.

EM: 355,3 (M+H)⁺.

e) (6-{2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-indol-1-il)-acetato de etilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 3 c) se hace reaccionar el (6-hidroxi-indol-1-il)-acetato de etilo (ejemplo 2 e)) con el 2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-etanol en presencia de azodicarboxilato de di-tert-butilo y trifenilfosfina, obteniéndose el (6-{2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-indol-1-il)-acetato de etilo en forma de aceite incoloro.

EM: 556,3 (M+H)⁺.

f) Ácido (6-{2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 f) se trata el (6-{2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-indol-1-il)-acetato de etilo con LiOH, obteniéndose el ácido (6-{2-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético en forma de sólido de color blanco mate.

EM: 528,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

a) [rac]-2-{6-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metoxi}-indol-1-il}-propionato de etilo

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 3 c) se hace reaccionar el [rac]-2-(6-hidroxi-indol-1-il)-propionato de etilo (J. E. D. Barton, D. Cartwright, C. J. Mathews, solicitud de patente brit. GB (1992), GB 2253848 A1) con el [2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol (ejemplo 15 b)) en presencia de N,N,N',N'-tetrametil-azodicarboxamida y tributilfosfina, obteniéndose el [rac]-2-{6-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metoxi}-indol-1-il}-propionato de etilo en forma de aceite incoloro.

EM: 556,5 (M+H)⁺.

ES 2 314 630 T3

b) *Ácido [rac]-2-{6-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-propiónico*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 f) se trata el [rac]-2-{6-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-propionato de etilo con LiOH, obteniéndose el ácido [rac]-2-{6-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-propiónico en forma de espuma incolora.

EM: 528,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 23

a) *2-difluorometil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo y 1-difluorometil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo*

Se carga el clorodifluorometano (28,6 g, 331 mmoles) a una suspensión de 5-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (2 g, 7 mmoles; ejemplo 11 b)) y carbonato potásico anhidro (2,76 g, 20 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (120 ml) a 90°C durante 2 h. Se enfría la mezcla, se vierte sobre agua-hielo (400 ml) y se extrae cuatro veces con diclorometano. Se reúnen los extractos, se lavan dos veces con agua-hielo/salmuera y se secan con sulfato sódico. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un sólido amarillo que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/AcOEt), de este modo se obtienen 281 mg (0,8 mmoles, 12%) del 2-difluorometil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo en forma de sólido blanco y 1,29 g (3,7 mmoles, 55%) del 1-difluorometil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo en forma de sólido blanco.

2-difluorometil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo: EM: 351,3 (M+H)⁺.

1-difluorometil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo: EM: 351,3 (M+H)⁺.

b) *[2-difluorometil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 a) se reduce el 2-difluorometil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-carboxilato de etilo con hidruro de litio y aluminio, obteniéndose el [2-difluorometil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol en forma de sólido blanco.

EM: 309,4 (M+H)⁺.

c) *{6-[2-difluorometil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 3 c) se hace reaccionar el (6-hidroxi-indol-1-il)-acetato de etilo (ejemplo 2 e)) con [2-difluorometil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol en presencia de N,N,N',N'-tetrametil-azodicarboxamida y tributilfosfina, obteniéndose el {6-[2-difluorometil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo en forma de sólido blanco.

EM: 510,6 (M+H)⁺.

d) *Ácido {6-[2-difluorometil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 f) se trata el {6-[2-difluorometil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acetato de etilo con LiOH, obteniéndose el ácido {6-[2-difluorometil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético en forma de cristales incoloros.

EM: 482,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 24

a) *[rac]-2-{6-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-propionato de etilo*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 3 c) se hace reaccionar el [rac]-2-(6-hidroxi-indol-1-il)-propionato de etilo (J. E. D. Barton, D. Cartwright, C. J. Mathews, solicitud de patente brit. GB (1992), GB 2253848 A1) con el [2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol (ejemplo 11 d)) en presencia de N,N,N',N'-tetrametil-azodicarboxamida y tributilfosfina, obteniéndose el [rac]-2-{6-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-propionato de etilo en forma de aceite incoloro.

EM: 488,5 (M+H)⁺.

ES 2 314 630 T3

b] *Ácido [rac]-2-{6-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-propiónico*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 f) se trata el [rac]-2-{6-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-propionato de etilo con LiOH, obteniéndose el ácido [rac]-2-{6-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-propiónico en forma de cristales de color blanco mate.

EM: 460,4 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 25

a] *5-yodometil-1-metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 20 a) se trata el 5-clorometil-1-metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol (ejemplo 9 a)) con yoduro sódico en acetona, obteniéndose el 5-yodometil-1-metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol en forma de sólido amarillo que se utiliza en la etapa siguiente sin más purificación.

20 b] *3-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propionato de etilo*

De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 20 b) se hace reaccionar el 5-yodometil-1-metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol con acetato de etilo en presencia de diisopropilamida de litio y DMPU, obteniéndose el 3-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propionato de etilo en forma de sólido amarillo.

25 EM: 327,3 (M+H)⁺.

c] *3-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propan-1-ol*

30 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 a) se reduce el 3-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propionato de etilo con hidruro de litio y aluminio en éter de dietilo, obteniéndose el 3-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propan-1-ol en forma de aceite amarillo.

35 EM: 285,1 (M+H)⁺.

d] *(6-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-indol-1-il)-acetato de etilo*

40 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 3 c) se hace reaccionar el (6-hidroxi-indol-1-il)-acetato de etilo (ejemplo 2 e)) con el 3-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propan-1-ol en presencia de N,N,N',N'-tetrametil-azodicarboxamida y tributilfosfina, obteniéndose el (6-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-indol-1-il)-acetato de etilo en forma de aceite incoloro.

45 EM: 486,5 (M+H)⁺.

e] *Ácido (6-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético*

50 De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 f) se trata el (6-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-indol-1-il)-acetato de etilo con LiOH, obteniéndose el ácido (6-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético en forma de cristales incoloros.

55 EM: 458,5 (M+H)⁺.

55

60

65

ES 2 314 630 T3

Ejemplo A

Pueden fabricarse tabletas recubiertas por una película, que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>por tableta</u>	
núcleo:		
compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
polivinilpirrolidona K30	12,5 mg	15,0 mg
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
cubierta de tipo película:		
hidroxipropilmetilcelulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
talco	1,3 mg	2,6 mg
óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con la celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime, obteniéndose núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se aplica sobre los núcleos una capa de laca compuesta por una solución/suspensión acuosa de los ingredientes recién mencionados para dicha película.

Ejemplo B

Se pueden fabricar cápsulas que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>por cápsula</u>
compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
lactosa	150,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en las cápsulas del tamaño 2.

ES 2 314 630 T3

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

5	Compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
	gelatina	150,0 mg
10	fenol	4,7 mg
	carbonato sódico	hasta un pH final de 7
15	agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

20 Ejemplo D

Pueden fabricarse cápsulas de gelatina blanda que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional:

25	Contenido de la cápsula	
	compuesto de la fórmula (I)	5,0 mg
30	cera amarilla	8,0 mg
	aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
35	aceites vegetales parcialm. hidrogenados	34,0 mg
	aceite de soja	110,0 mg
40	peso del contenido de la cápsula	165,0 mg
	cápsula de gelatina	
45	gelatina	75,0 mg
	glicerina 85 %	32,0 mg
50	Karion 83	8,0 mg
		(materia seca)
	dióxido de titanio	0,4 mg
55	óxido de hierro amarillo	1,1 mg

60 Se disuelve el principio activo en una mezcla fundida caliente de los demás ingredientes y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda del tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda que llevan el contenido en su interior se tratan con arreglo a los procedimientos habituales.

65

ES 2 314 630 T3

Ejemplo E

Pueden fabricarse bolsitas que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional:

5	compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
	lactosa, polvo fino	1015,0 mg
10	celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
	carboximetilcelulosa sódica	14,0 mg
15	polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
	estearato magnésico	10,0 mg
20	aditivos de tipo aroma	1,0 mg

Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la celulosa microcristalina y la carboximetilcelulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y los aditivos de tipo aroma y se envasa en bolsitas.

30

35

40

45

50

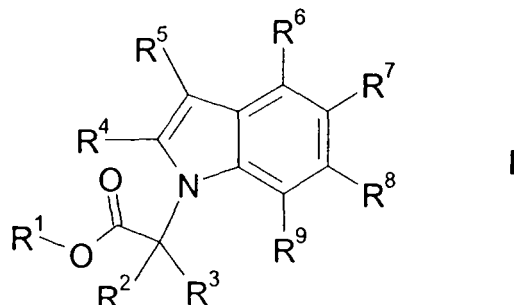
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula



20 en la que

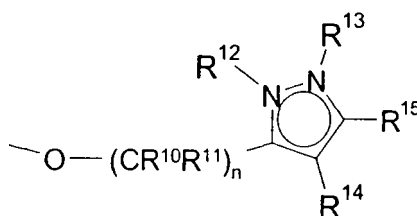
R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

25 R² y R³, con independencia entre sí, son hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇;

R⁴ y R⁵, con independencia entre sí, son hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, fluoralquilo C₁₋₇, ciano-alquilo C₁₋₇ o ciano;

30 R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹, con independencia entre sí, son hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, fluoralquilo C₁₋₇, ciano-alquilo C₁₋₇ o ciano;

y uno de R⁶, R⁷ y R⁸ es



en la que

50 R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, o fluoralquilo C₁₋₇;

R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, o (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇;

55 uno de R¹² o R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, (alcoxi C₂₋₇)-alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇ o fluoralquilo C₁₋₇; y el otro es un par solitario;

R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇ o fluoralquilo C₁₋₇;

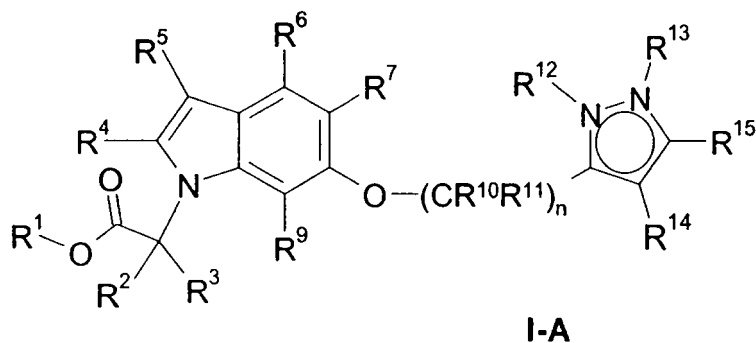
60 R¹⁵ es arilo o heteroarilo; y

n es 1, 2 ó 3; y

todos los enantiómeros y sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 314 630 T3

2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 que tienen la fórmula



20 en la que

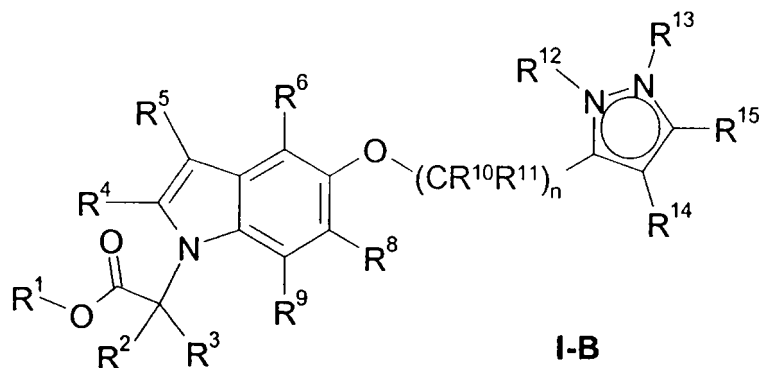
de R¹ a R⁵, de R¹⁰ a R¹⁵ y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1;

25 R⁶, R⁷ y R⁹, con independencia entre sí, son hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, fluoralquilo C₁₋₇, ciano-alquilo C₁₋₇ o ciano; y

todos los enantiómeros y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres de los mismos.

3. Compuestos de la fórmula I-A según la reivindicación 2, en la que R⁶, R⁷ y R⁹ son hidrógeno.

30 4. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 que se ajustan a la fórmula



50 en la que

de R¹ a R⁵, de R¹⁰ a R¹⁵ y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1;

55 R⁶, R⁷ y R⁹, con independencia entre sí, son hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, fluoralquilo C₁₋₇, ciano-alquilo C₁₋₇ o ciano; y

todos los enantiómeros y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres de los mismos.

60 5. Compuestos de la fórmula I-B según la reivindicación 4, en la que R⁶, R⁸ y R⁹ son hidrógeno.

65

ES 2 314 630 T3

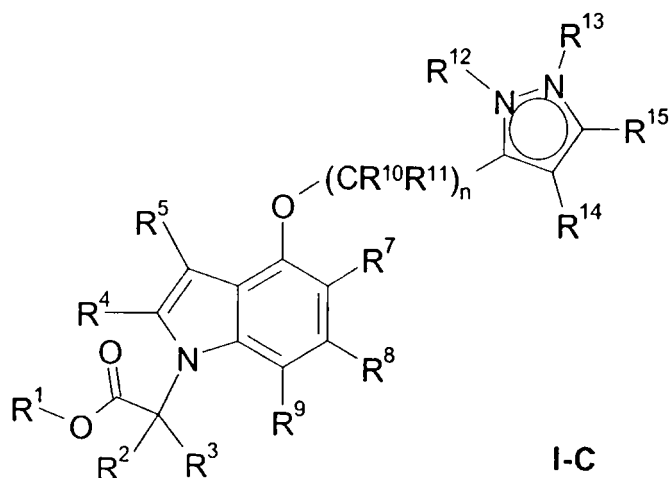
6. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 que se ajustan a la fórmula

5

10

15

20



25 en la que

de R¹ a R⁵, de R¹⁰ a R¹⁵ y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1;

30 R⁶, R⁷ y R⁹, con independencia entre sí, son hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, fluoralquilo C₁₋₇, ciano-alquilo C₁₋₇ o ciano; y

todos los enantiómeros y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres de los mismos.

7. Compuestos de la fórmula I-C según la reivindicación 6, en la que R⁷, R⁸ y R⁹ son hidrógeno.

35 8. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en la que R¹ es hidrógeno.

9. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en la que R² y R³, con independencia entre sí, son hidrógeno o metilo.

40 10. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en la que por lo menos uno de R² y R³ es metilo.

11. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, en la que R⁴ es hidrógeno.

45 12. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, en la que R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o halógeno.

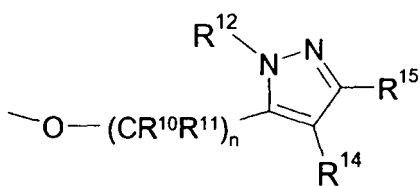
13. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, en la que n es 1 ó 2.

50 14. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, en la que n es 3.

15. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, en la que uno de R⁶, R⁷ y R⁸ es

55

60



65

y de R¹⁰ a R¹², R¹⁴, R¹⁵ y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

ES 2 314 630 T3

16. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 15, en la que R¹² es alquilo C₁₋₇ o fluoralquilo C₁₋₇.

17. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16, en la que R¹⁵ es fenilo sin sustituir o fenilo sustituido de una a tres veces por grupos elegidos entre alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halógeno, fluoralquilo C₁₋₇, fluoralcoxi C₁₋₇ y ciano.

18. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17, en la que R¹⁵ es fenilo sustituido por halógeno, fluoralquilo C₁₋₇ o fluoralcoxi C₁₋₇.

19. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, elegidos entre el grupo formado por:

ácido {6-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,

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

ácido {6-[2,4-dimetil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,

ácido {6-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,

ácido {6-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,

ácido (6-{2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético,

ácido (6-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético,

ácido {6-[2-difluorometil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético, y

ácido (6-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético.

20. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, elegidos entre el grupo formado por:

ácido {6-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,

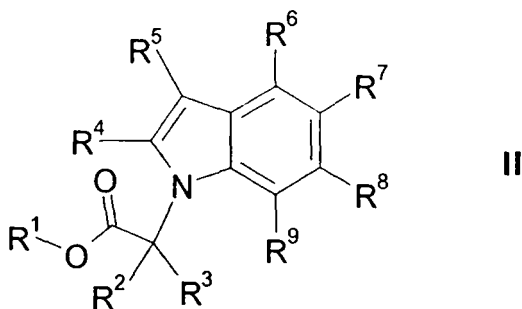
ácido {6-[2-(2,2,2-trifluor-etil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,

ácido (6-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético, y

ácido (6-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético.

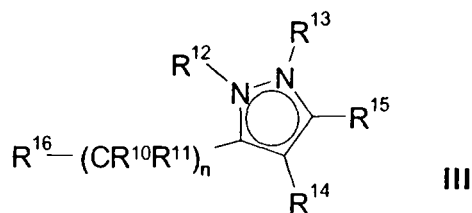
21. Un proceso para la obtención de compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20, dicho proceso consiste en:

a) la reacción de un compuesto de la fórmula

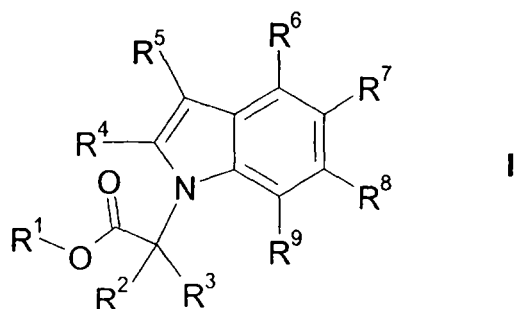


en la que R¹ es alquilo C₁₋₇, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se eligen entre hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, halógeno, (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, fluoralquilo C₁₋₇, ciano-alquilo C₁₋₇ y ciano con la condición de que uno de R⁶, R⁷ o R⁸ sea -OH,

con un compuesto de la fórmula

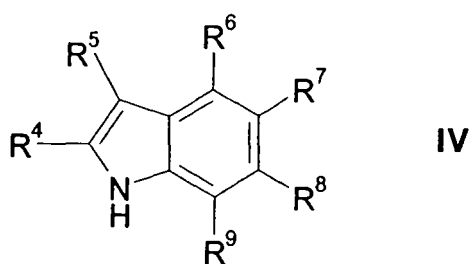


15 en la que X, Y, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y R¹⁶ es -OH, -Cl, -Br, -I u otro grupo saliente, para obtener un compuesto de la fórmula



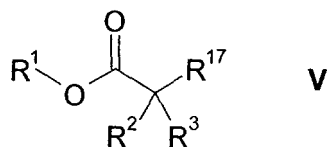
30 en la que R¹ es alquilo C₁₋₇ y de R² a R⁹ tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y opcionalmente la hidrólisis del grupo éster para obtener un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es hidrógeno; o, como alternativa,

35 b) la reacción de un compuesto de la fórmula



50 en la que de R⁴ a R⁹ tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

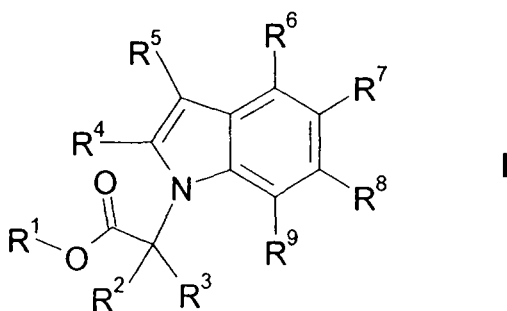
con un compuesto de la fórmula



65 en la que R¹ es alquilo C₁₋₇, R² y R³ tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y R¹⁷ es halógeno, triflato u otro grupo saliente,

ES 2 314 630 T3

para obtener un compuesto de la fórmula



en la que R¹ es alquilo C₁₋₇ y de R² a R⁹ tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

y opcionalmente la hidrólisis del grupo éster para obtener un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es hidrógeno.

20 22. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20 así como un excipiente o adyuvante farmacéuticamente aceptables.

23. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 22 para el tratamiento y/o prevención de enfermedades moduladas por agonistas de PPAR δ y/o PPAR α .

24. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20 para el uso de sustancias terapéuticamente activas.

25. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20 para el uso de sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento y/o prevención de enfermedades moduladas por agonistas de PPAR δ y/o PPAR α .

26. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o prevención de enfermedades moduladas por agonistas de PPAR δ y/o PPAR α .

27. El uso según la reivindicación 26 para el tratamiento y/o prevención de la diabetes, la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, niveles más altos de lípidos y colesterol, en particular un nivel bajo de colesterol HDL, un nivel alto de colesterol LDL, o niveles altos de triglicéridos, las enfermedades ateroscleróticas, el síndrome metabólico (síndrome X), la obesidad, una presión sanguínea alta, la disfunción endotelial, el estado procoagulante, la dislipidemia, el síndrome de ovario poliquístico, las enfermedades inflamatorias y las enfermedades proliferantes.

28. El uso según la reivindicación 27 para el tratamiento y/o la prevención de niveles bajos de colesterol HDL, niveles altos de colesterol LDL, niveles altos de triglicéridos y el síndrome metabólico (síndrome X).