



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 313 022**

(51) Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04740332 .4**

(96) Fecha de presentación : **25.06.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1644368**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **12.04.2006**

(54) Título: **Derivados de indolilo sustituidos con un anillo de triazol y su uso como moduladores de PPAR.**

(30) Prioridad: **02.07.2003 EP 03014476**
20.01.2004 EP 04100157

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2009

(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

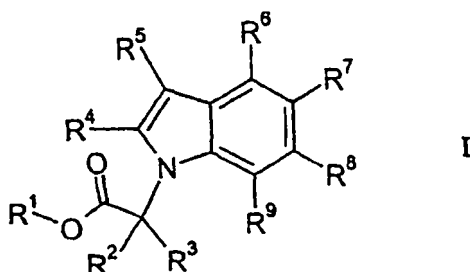
(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de indolilo sustituidos con un anillo de triazol y su uso como moduladores de PPAR.

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



y enantiómeros y sales y ésteres de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde

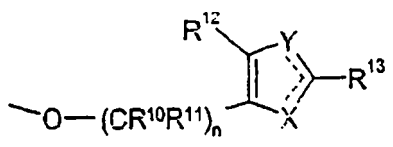
R¹ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₇;

R² y R³ independientemente entre sí son hidrógeno, alquilo de C₁₋₇ o alcoxi de C₁₋₇;

R⁴ y R⁵ independientemente entre sí son hidrógeno, alquilo de C₁₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇, halógeno, C₁₋₇-alcoxi-C₁₋₇-alquilo, alqueno de C₂₋₇, alquino de C₂₋₇, fluoro-C₁₋₇-alquilo, ciano-C₁₋₇-alquilo o ciano;

R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ independientemente entre sí son hidrógeno, alquilo de C₁₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇, halógeno, C₁₋₇-alcoxi-C₁₋₇-alquilo, alqueno de C₂₋₇, alquino de C₂₋₇, fluoro-C₁₋₇-alquilo, ciano-C₁₋₇-alquilo o ciano;

y uno de R⁶, R⁷, y R⁸ es



en donde

X es N e Y es S; o

X es S e Y es N;

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇ o fluoro-C₁₋₇-alquilo;

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

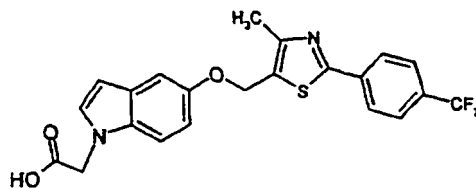
R¹² es hidrógeno, alquilo de C₁₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇ o fluoro-C₁₋₇-alquilo;

R¹³ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre alquilo de C₁₋₇, alcoxi de C₁₋₇, halógeno, fluoro-C₁₋₇-alquilo y ciano, y

n es 1, 2 o 3.

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 compuestos que modulan la actividad de PPAR ya son conocidos *inter alia* por la solicitud de patente internacional No. WO 03/074051, publicada el 12 de septiembre del 2003. El compuesto que tiene la fórmula



se describe aquí específicamente.

La WO 02/30895 describe derivados de ácido indol-2-carboxílico como agentes ligantes de PPAR- γ y la WO 02/102780 describe derivados de tetraalquidiquinolona como activadores de PPAR.

Los receptores activados del proliferador de peroxisoma (PPARs) son elementos de la superfamilia del receptor de la hormona nuclear. Los PPARs son factores de transcripción activados por el ligando que regulan la expresión del gen y que controlan las rutas metabólicas múltiples de control. Tres subtipos han sido descritos los cuales son PPAR α , PPAR δ (también conocido como PPAR β) y PPAR γ . PPAR δ es expresado de la manera adecuada. El PPAR α es expresado predominantemente en el hígado, el riñón y el corazón. Existen al menos dos isoformas principales de PPAR γ . PPAR γ 1 está expresado en la mayoría de los tejidos, y la isoforma más larga PPAR γ 2 es expresada casi exclusivamente en el tejido adiposo. Los PPARs modulan una variedad de respuestas fisiológicas incluyendo la regulación de la hemostasis y metabolismo de la glucosa y los lípidos, el equilibrio de la energía, la diferenciación celular, la inflamación y los eventos cardiovasculares.

Aproximadamente la mitad de todos los pacientes con una enfermedad de la arteria coronaria tienen concentraciones bajas de colesterol de HDL en el plasma. La función ateroprotectora de HDL fue realizada primero hace casi 25 años y estimuló la exploración de los factores genéticos y del medio ambiente que tienen influencia en los niveles de HDL. La función protectora de HDL viene de su papel en un proceso llamado transporte del colesterol inverso. HDL tiene un papel de mediación en la eliminación del colesterol de las células en los tejidos periféricos incluyendo aquellos en las lesiones ateroscleróticas de la pared arterial. HDL suministra luego su colesterol a los órganos de metabolización del esteroide y al hígado para la conversión a bilis y eliminación. Los datos del estudio de Framingham mostraron que los niveles de HDL-C son predictivos del riesgo de la enfermedad de la arteria coronaria independientemente de los niveles de LDL-C. La frecuencia ajustada a la edad estimada entre los americanos de 20 años de edad y más viejos que tienen una HDL-C de menos de 35 mg/dl es del 16% (personas de sexo masculino) y 5.7% (personas del sexo femenino). Un incremento substancial de HDL-C es logrado comúnmente por el tratamiento con niacina en varias formulaciones. Sin embargo, los efectos secundarios substanciales limitan el potencial terapéutico de este método.

Tanto como 90% de los 14 millones de pacientes diabéticos del tipo 2 diagnosticados en los EUA tienen sobrepeso o son obesos, y una proporción elevada de pacientes diabéticos del tipo 2 tienen concentraciones anormales de lipoproteínas. La frecuencia del colesterol total >240 mg/dl es de 37% en los hombres diabéticos y 44% en las mujeres. Las tasas respectivas para LDL-C >160 mg/dl son de 31% y 44%, respectivamente, y para HDL-C <35 mg/dl del 28% y 11%, respectivamente. La diabetes es una enfermedad en la cual la capacidad del paciente para controlar los niveles de glucosa en la sangre disminuye a causa de su alteración parcial en respuesta a la acción de la insulina. La diabetes del tipo II (T2D) (por sus siglas en inglés) también es llamada diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM) (por sus siglas en inglés) y aflige a 80-90% de todos los pacientes diabéticos en países en desarrollo. En la T2D, los islotes pancreáticos de Langerhans continúan produciendo insulina. Sin embargo, los órganos objetivo para la acción de la insulina, principalmente los músculos del hígado y el tejido adiposo, exhiben una profunda resistencia a la estimulación por insulina. El cuerpo continua realizando la compensación por la producción de niveles elevados no fisiológicamente de insulina, los cuales se producen por último en la etapa final de la enfermedad, debido al agotamiento y falla de la capacidad productora de insulina pancreática. Por consiguiente, T2D es un síndrome metabólico cardiovascular asociado con características co-mórbidas múltiples incluyendo la resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión, disfunción endotelial y aterosclerosis inflamatoria.

El tratamiento de primera línea para la dislipidemia y la diabetes generalmente involucra una dieta baja en grasas y baja en glucosa, ejercicio y pérdida de peso. Sin embargo, la adaptación puede ser moderada, y cuando la enfermedad progresa, el tratamiento de las diversas deficiencias metabólicas llega a ser necesario por ejemplo, con agentes moduladores de los lípidos tales como estatinas y fibratos para la dislipidemia y fármacos hipoglucémicos, por ejemplo sulfonilureas o metformina para la resistencia a la insulina. Una nueva clase promisorio de fármacos ha sido introducida recientemente, que sensibiliza a los pacientes a su propia insulina (sensibilizadores de insulina), por lo cual restablecen los niveles de glucosa y triglicéridos en la sangre a los valores normales, y en muchos casos, eliminando o reduciendo el requerimiento de insulina exógena. Pioglitazone (ActosTM) y rosiglitazone (AvandiaTM) pertenecen a la clase de tiazolidindionas (TZD) (por sus siglas en inglés) de los agonistas de PPAR γ y fueron los primeros en su clase en ser aprobados para NIDDM en varios países. Estos compuestos, sin embargo padecen de efectos secundarios, incluyendo una toxicidad del hígado rara pero severa (como observa con la troglitazona). Estos también incrementan

el peso corporal en los pacientes. Por lo tanto, son necesarios urgentemente nuevos fármacos más eficaces con una mayor seguridad y menores efectos secundarios. Los estudios recientes proporcionan evidencia de que el agonismo de PPAR γ podría conducir a compuestos con un potencial terapéutico mejorado, es decir, tales compuestos deben mejorar el perfil de los lípidos, con un efecto superior sobre el HDL-C que es elevado comparado con los tratamientos comunes y con efectos positivos adicionales sobre la normalización de los niveles de insulina (Oliver *et al*; Proc Nat Acad Sci USA 2001; 98: 5306-11). Las observaciones recientes también sugieren que existe un efecto mediado por PPAR α independiente sobre la sensibilización de la insulina además de su papel bien conocido en la reducción de los triglicéridos (Guerre-Millo *et al*; J: Biol Chem 2000; 275: 16638-16642). Por consiguiente los agonistas de PPAR δ selectivos o los agonistas de PPAR δ con actividad de PPAR α adicionales, pueden mostrar una eficacia terapéutica superior sin los efectos secundarios tales como la ganancia de peso observada con los agonistas de PPAR γ .

Los nuevos compuestos de la presente invención exceden los compuestos conocidos en el arte, en cuanto a que los mismos se unen a y activan selectivamente el PPAR δ o coactivan PPAR δ y PPAR α de manera simultánea y muy eficiente, y con propiedades farmacocinéticas muy mejoradas. Por lo tanto, estos compuestos combinan los efectos anti-dislipidémicos y anti-glucémicos de la activación de PPAR δ y PPAR α sin efecto sobre PPAR γ . En consecuencia, el colesterol de HDL es incrementado, los triglicéridos reducidos (= perfil del lípidos mejorado) y la glucosa y la insulina en el plasma son reducidos (= sensibilización a la insulina). Además tales compuestos también pueden reducir el colesterol de LDL, reducir la presión sanguínea y contrarrestar la aterosclerosis inflamatoria. Además, tales compuestos también pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como la artritis reumatoide, osteoartritis, y psoriasis. Puesto que las facetas múltiples de la dislipidemia combinada y el síndrome de la enfermedad de T2D son resueltos por los agonistas selectivos de PPAR δ y los co-agonistas de PPAR δ y α , los mismos se espera que tengan un potencial terapéutico mejorado comparado con los compuestos ya conocidos en el arte.

Los compuestos de la presente invención exhiben además propiedades farmacológicas mejoradas comparados con los compuestos conocidos.

A menos que se indique de otra manera, las siguientes definiciones son descritas para ilustrar y definir el significado y alcance de los diversos términos utilizados para describir la invención aquí.

El término “alquilo” solo o en combinación con otros grupos se refiere a un radical de hidrocarburos alifáticos saturados monovalentes de cadena recta o ramificada de uno a veinte átomos de carbono, preferentemente uno a dieciséis átomos de carbono, más preferentemente uno a diez átomos de carbono.

El término “alquilo inferior” o “alquilo de C₁₋₇”, solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical de alquilo monovalente de cadena recta o ramificada de uno a siete átomos de carbono, preferentemente uno a cuatro átomos de carbono. Este término es ejemplificado adicionalmente por radicales tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y los grupos ejemplificados específicamente aquí.

El término “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo e yodo.

El término “fluoro-alquilo inferior” o “fluoro-C₁₋₇-alquilo” se refiere a grupos de alquilo inferiores los cuales son substituidos mono o múltiplemente con fluoro. Los ejemplos de los grupos de fluoro-alquilo inferior son por ejemplo -CF₃, CH₂CF₃, -CH(CF₃)₂ y los grupos ejemplificados específicamente aquí.

El término “alcoxi” se refiere al grupo R'-O-, en donde R' es alquilo. El término “alcoxi inferior” o “alcoxi de C₁₋₇” se refiere al grupo R'-O-, en donde R' es alquilo inferior. Los ejemplos de los grupos de alcoxi inferior son por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi y hexiloxi. Son preferidos los grupos de alcoxi inferior ejemplificados específicamente aquí.

El término “alqueno inferior” o “alqueno de C₂₋₇”, solo o en combinación, significa un residuo de hidrocarburos de cadena recta o ramificada que comprende un enlace olefínico y hasta 7, preferentemente hasta 6, preferentemente de manera particular hasta 4 átomos de carbono. Los ejemplos de los grupos alqueno inferior son etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo e isobutenilo. Un ejemplo preferido es 2-propenilo.

El término “alquino inferior” o “alquino de C₂₋₇”, solo o en combinación, significa un residuo de hidrocarburos de cadena recta o ramificada que comprende un triple enlace y hasta 7, preferentemente hasta 6, preferentemente de manera particular hasta 4 átomos de carbono. Los ejemplos de los grupos alquino inferior son etinilo, 1-propinilo o 2-propinilo.

El término “cicloalquilo” o “cicloalquilo de C₃₋₇” denota un grupo carbocíclico saturado que contiene desde 3 hasta 7 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

El término “arilo” se refiere al grupo fenilo o naftilo, preferentemente al grupo fenilo, el cual puede estar substituido de manera única o múltiple, particularmente mono-o di-substituido por halógeno, hidroxilo, CN, CF₃, NO₂, NH₂, N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)₂, carboxi, aminocarbonilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo y/o ariloxi. Los substituyentes preferidos son halógeno, CF₃, alquilo inferior y/o alcoxi inferior. Son preferidos específicamente los grupos arilo ejemplificados.

El término “heteroarilo” se refiere a un anillo de 5 o 6 elementos, aromático, el cual puede comprender 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y/o azufre tales como 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 comprenden dos anillos de 5 ó 6 elementos, en los cuales uno o ambos anillos pueden contener 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre tales como por ejemplo indol o quinolina, o grupos aromáticos bicíclicos parcialmente hidrogenados tales como por ejemplo indolinilo. Un grupo heteroarilo puede tener una configuración de sustitución como se describió al inicio con relación al término “arilo”. Los grupos heteroarilos preferidos son por ejemplo, tienilo y furilo los cuales pueden ser substituidos opcionalmente como se describió anteriormente, preferentemente con halógeno, CF_3 , alquilo inferior y/o alcoxi inferior.

El término “grupo protector” se refiere a grupos tales como por ejemplo acilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, sililo o derivados de imina, los cuales son utilizados para bloquear temporalmente la reactividad de los grupos funcionales. Los grupos protectores bien conocidos son por ejemplo t-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, fluorenilmetiloxicarbonilo, o difenilmetileno los cuales pueden ser utilizados para la protección de grupos amino, o ésteres de alquilo inferior, de β -trimetilsililetilo y de β -tricloroetilo, los cuales pueden ser utilizados para la protección de grupos carboxi.

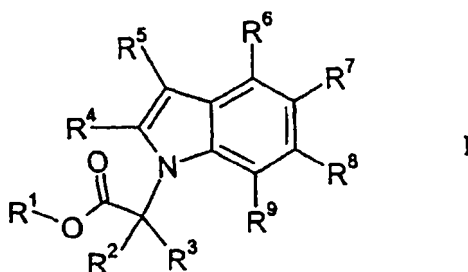
El término “isómeros” son compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas pero que difieren en la naturaleza o la secuencia de unión de sus átomos o en la reordenación de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la reordenación de sus átomos en el espacio son llamados “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes al espejo entre sí son llamados “diastereoisómeros”, y los estereoisómeros que no son imágenes al espejo que se pueden superponer son llamados “enantiómeros” o algunas veces isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a 4 substituyentes no idénticos es llamado un “centro quiral”.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” abarca las sales de los compuestos de la fórmula (I) con bases farmacéuticamente aceptables tales como sales alcalinas, por ejemplo sales de Na y K, sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de Ca y Mg y amonio o sales de aminio substituido, tales como por ejemplo sales de trimetilamonio. El término “sales farmacéuticamente aceptables” también se refiere a tales sales.

Los compuestos de la fórmula (I) también pueden ser solvatados, por ejemplo hidratados. La solvatación puede ser efectuada en el transcurso del proceso de fabricación o puede llevarse a cabo por ejemplo como una consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto inicialmente anhidro de la fórmula (I) (hidratación). El término sales farmacéuticamente aceptables también incluye solvatos farmacéuticamente aceptables.

El término “ésteres farmacéuticamente aceptables” abarca los derivados de los compuestos de la fórmula (I) en los cuales un grupo carboxi ha sido convertido a un éster. Alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, mono- o dialquilo inferior-amino-alquilo inferior, morfolino-alquilo inferior, pirrolidino-alquilo inferior, piperidino-alquilo inferior, piperazino-alquilo inferior, alquilo inferior-piperazino-alquilo inferior y ésteres de aralquilo, son ejemplos de ésteres adecuados. Los ésteres de metilo, etilo, propilo, butilo y bencilo son ésteres preferidos. Los ésteres de metilo y etilo son preferidos especialmente. El término “ésteres farmacéuticamente aceptables” abarca además los compuestos de la fórmula (I) en los cuales los grupos hidroxilo han sido convertidos a los ésteres correspondientes con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y semejantes, los cuales no son tóxicos para los organismos vivientes.

De manera detallada, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I)



en donde

R^1 es hidrógeno o alquilo de C_{1-7} ;

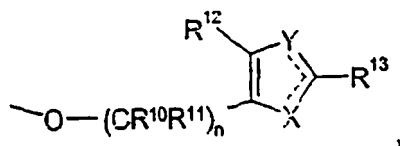
R^2 y R^3 independientemente entre sí son hidrógeno, alquilo de C_{1-7} o alcoxi de C_{1-7} ;

ES 2 313 022 T3

R^4 y R^5 independientemente entre sí son hidrógeno, alquilo de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{3-7} , halógeno, C_{1-7} -alcoxi- C_{1-7} -alquilo, alqueno de C_{2-7} , alquino de C_{2-7} , fluoro- C_{1-7} -alquilo, ciano- C_{1-7} -alquilo o ciano;

R^6 , R^7 , R^8 , y R^9 independientemente entre sí son hidrógeno, alquilo de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{3-7} , halógeno, C_{1-7} -alcoxi- C_{1-7} -alquilo, alqueno de C_{2-7} , alquino de C_{2-7} , fluoro- C_{1-7} -alquilo, ciano- C_{1-7} -alquilo o ciano;

y uno de R^6 , R^7 , y R^8 es



en donde

X es N e Y es S; o

X es S e Y es N;

R^{10} es hidrógeno, alquilo de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{3-7} o fluoro- C_{1-7} -alquilo;

R^{11} es hidrógeno, alquilo de C_{1-7} o C_{1-7} -alcoxi- C_{1-7} -alquilo;

R^{12} es hidrógeno, alquilo de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{3-7} o fluoro- C_{1-7} -alquilo;

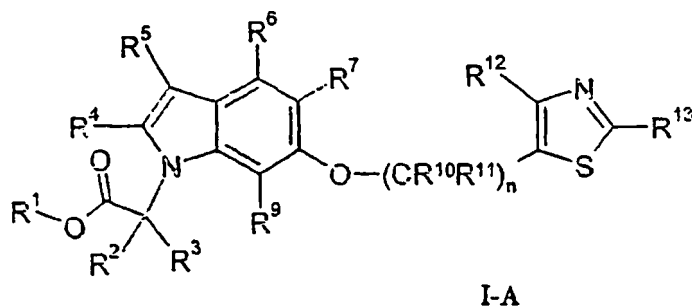
R^{13} es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre alquilo de C_1-C_7 , alcoxi de C_1-C_7 , halógeno, fluoro- C_1-C_7 -alquilo, ciano;

n es 1, 2 ó 3; y

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

siempre que el ácido {5-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético sea excluido.

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



I-A

en donde

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y n son como se definieron aquí anteriormente;

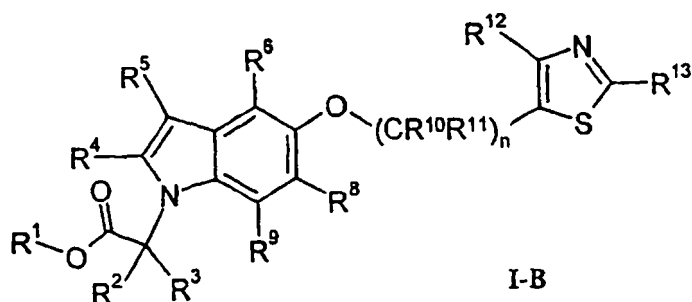
R^6 , R^7 y R^9 independientemente entre sí son hidrógeno, alquilo de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{3-7} , halógeno, C_{1-7} -alcoxi- C_{1-7} -alquilo, alqueno de C_{2-7} , alquino de C_{2-7} , fluoro- C_{1-7} -alquilo, ciano- C_{1-7} -alquilo o ciano; y

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

ES 2 313 022 T3

Son más preferidos aquellos compuestos de la fórmula I-A de acuerdo con la presente invención, en donde R^6 , R^7 y R^9 son hidrógeno.

También son preferidos los compuestos de la fórmula I que tienen la fórmula



en donde

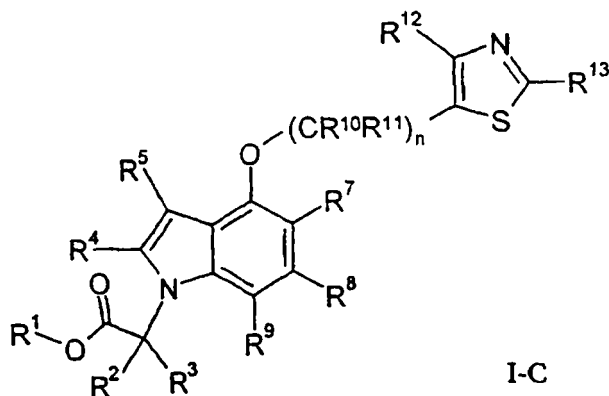
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y n son como se definieron en la reivindicación 1;

R^6 , R^8 y R^9 independientemente entre sí son hidrógeno, alquilo de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{3-7} , halógeno, C_{1-7} alcoxi- C_{1-7} -alquilo, alquenilo de C_{2-7} , alquinilo de C_{2-7} , fluoro- C_{1-7} -alquilo, ciano- C_{1-7} -alquilo o ciano; y

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

Son preferidos especialmente los compuestos de la fórmula I-B, en donde R^6 , R^8 y R^9 son hidrógeno.

Los compuestos preferidos adicionales de la fórmula I tienen la fórmula



en donde

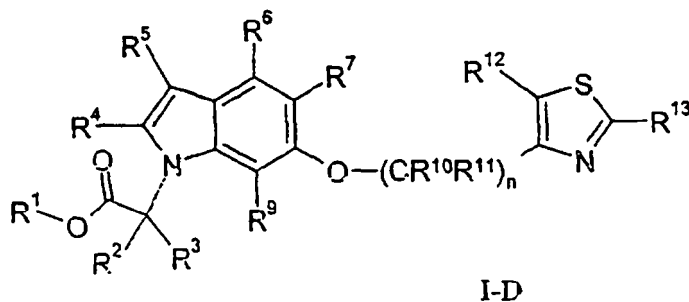
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y n son como se definieron en la reivindicación 1;

R^7 , R^8 y R^9 independientemente entre sí son hidrógeno, alquilo de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{3-7} , halógeno, C_{1-7} alcoxi- C_{1-7} -alquilo, alquenilo de C_{2-7} , alquinilo de C_{2-7} , fluoro- C_{1-7} -alquilo, ciano- C_{1-7} -alquilo o ciano; y

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

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

También son preferidos los compuestos de la fórmula I que tienen la fórmula



en donde

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ y n son como se definieron en la reivindicación 1;

R^6, R^7 y R^9 independientemente entre sí son hidrógeno, alquilo de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{3-7} , halógeno, C_{1-7} alcoxi- C_{1-7} -alquilo, alqueno de C_{2-7} , alquino de C_{2-7} , fluoro- C_{1-7} -alquilo, ciano- C_{1-7} -alquilo o ciano; y

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

Son preferidos especialmente aquellos compuestos de la fórmula I-A, en donde R^6, R^7 y R^9 son hidrógeno.

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

Los compuestos de la fórmula I en donde R^2 y R^3 independientemente entre sí son hidrógeno o metilo, también son preferidos.

Se prefieren los compuestos adicionales de la fórmula I, en donde R^4 es hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula I, en donde R^5 es hidrógeno, alquilo de C_{1-7} o halógeno, también son preferidos.

Otros compuestos preferidos de la fórmula I de acuerdo con la presente invención son aquellos en donde R^{10} es hidrógeno, alquilo de C_{1-7} o cicloalquilo de C_{3-7} . Se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula I en donde R^{10} es alquilo de C_{1-7} o cicloalquilo de C_{3-7} .

Además, los compuestos de la fórmula I en donde R^{11} es hidrógeno, son preferidos.

El número entero n es 1, 2 ó 3. Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en donde n es 1 ó 2. Se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula I en donde n es 2.

Los compuestos adicionales preferidos de la fórmula I de la presente invención son aquellos en donde R^{12} es hidrógeno o alquilo de C_{1-7} , con aquellos compuestos en donde R^{12} es metilo, que son preferidos particularmente.

Son más preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en donde R^{13} es fenilo sustituido con halógeno o fluoro- C_{1-7} -alquilo, que son preferidos particularmente. Se prefieren especialmente aquellos compuestos en donde R^{13} es 4-trifluorometilfenilo.

Los ejemplos de los compuestos preferidos de la fórmula I son los siguientes:

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

ácido [rac]-(6-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético,

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

ácido [rac]-(2-{4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-propiónico,

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

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

ácido (6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético,

ES 2 313 022 T3

ácido (4-{3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético,
ácido [rac]-(6-{2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético,
5 ácido (6-{3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético,
ácido (S)-(6-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético,
ácido (R)-(6-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético,
10 ácido [6-(5-metil-2-fenil-tiazol-4-ilmetoxi)indol-1-il]-acético,
ácido [rac]-(5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético,
15 ácido (6-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético,
ácido (6-{2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético,
ácido (3-cloro-6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético,
20 ácido (6-{2-[4-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético,
ácido {6-[2-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-il)-etoxi]-indol-1-il}-acético,
25 ácido (3-metil-6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético,
ácido (6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-3-propil-indol-1-il)-acético,
ácido {6-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,
30 ácido (6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético,
ácido [rac]-(6-{4-hidroxi-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoxi}-indol-1-il)-acético y
35 ácido {6-[2-(5-metil-2-fenil-tiazol-4-il)-etoxi]-indol-1-il}-acético.

Se prefieren particularmente los compuestos de la fórmula I de la presente invención que son los siguientes:

40 ácido [rac]-(6-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético,
ácido {6-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético,
ácido (6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético,
45 ácido (4-{3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético,
ácido (6-{3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético,
50 ácido (R)-(6-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético,
ácido [rac]-(5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético,
ácido (3-cloro-6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético, y
55 ácido (6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético.

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

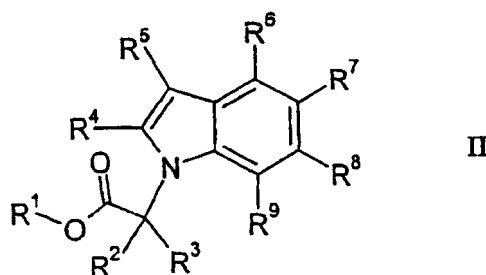
60 ácido (6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético,
ácido (6-{3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético,
65 ácido (R)-(6-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético, y
ácido [rac]-(5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético.

Además, las sales aceptables farmacéuticamente de los compuestos de la fórmula I y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I constituyen individualmente las modalidades preferidas de la presente invención.

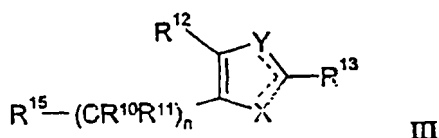
Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en la forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos. Las formas ópticamente activas pueden ser obtenidas por ejemplo por resolución de los racematos, por síntesis o cromatografía asimétrica (cromatografía con un eluyente o absorbentes quirales). La invención abarca la totalidad de estas formas.

Se apreciará que los compuestos de la fórmula general I en esta invención pueden ser derivados a grupos funcionales para proporcionar derivados que sean capaces de conversión nuevamente al compuesto original *in vivo*. Un aspecto adicional de la presente invención es el proceso para la manufactura de los compuestos de la fórmula (I) como se definieron anteriormente, tal proceso comprende

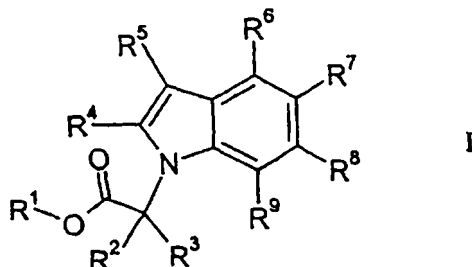
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



en donde R^1 es alquilo de C_{1-7} , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son como se definieron en la reivindicación 1 y R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son seleccionados de hidrógeno y alquilo de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{3-7} , halógeno, alcoxi de C_{1-7} -alquilo de C_{1-7} , alquenoilo de C_{2-7} , alquinoilo de C_{2-7} , fluoro- C_{1-7} -alquilo, ciano- C_{1-7} -alquilo, y ciano con la condición de que uno de R^6 , R^7 o R^8 sea -OH, con un compuesto de la fórmula



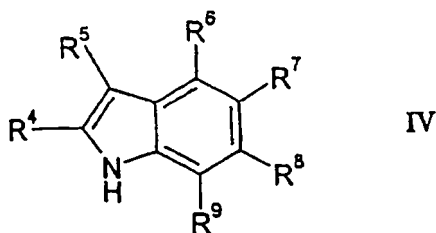
en donde X, Y, R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y n son como se definieron en la reivindicación 1 y R^{15} es -OH, -Cl, -Br, -I u otro grupo saliente, para obtener un compuesto de la fórmula



en donde R^1 es alquilo de C_{1-7} y R^2 a R^9 son como se definieron en la reivindicación 1,

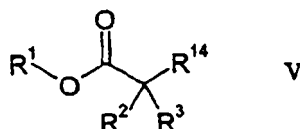
y opcionalmente hidrolizar el grupo éster para obtener un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es hidrógeno; o, alternativamente,

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



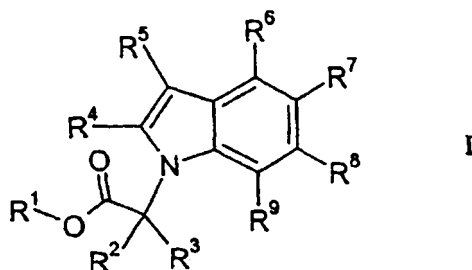
en donde R⁴ a R⁹ son como se definieron en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula



en donde R¹ es alquilo de C₁₋₇, R² y R³ son como se definieron en la reivindicación 1 y R¹⁴ es halógeno, triflato u otro grupo saliente,

para obtener un compuesto de la formula



en donde R¹ es alquilo de C₁₋₇ y R² a R⁹ son como se definieron en la reivindicación 1,

y opcionalmente hidrolizar el grupo éster para obtener un compuesto de la fórmula I, en donde R¹ es hidrógeno.

Como se describió anteriormente, los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención pueden ser útiles como medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que son agonistas de PPAR δ y/o PPAR α . Los ejemplos de tales enfermedades son la diabetes, particularmente la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, niveles incrementados del lípidos y colesterol, particularmente niveles bajos de HDL-colesterol, niveles elevados de LDL-colesterol, o niveles elevados de triglicéridos, enfermedades ateroscleróticas, síndrome metabólico (síndrome X), obesidad, presión elevada de la sangre, disfunción endotelial, estado procoagulante, dislipidemia, síndrome de ovarios policísticos, enfermedades inflamatorias (tales como por ejemplo la enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis, pancreatitis, colestasis/fibrosis del hígado, artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis y otros trastornos de la piel, y enfermedades que tienen un componente inflamatorio tales como por ejemplo la enfermedad de Alzheimer o el funcionamiento cognitivo dañado/mejorable) y enfermedades proliferativas (cánceres tales como por ejemplo liposarcoma, cáncer del colon, cáncer de la próstata, cáncer pancreático y cáncer de mama). El uso

como medicamento para el tratamiento de los niveles bajos de colesterol de HDL, niveles elevados de colesterol de LDL, niveles elevados de triglicéridos, y el síndrome metabólico (síndrome X) son preferidos. También se prefiere el uso como medicamento para el tratamiento de la obesidad.

5 La invención también se refiere por lo tanto a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se definió anteriormente y a un portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Además, la invención se refiere a compuestos como se definieron anteriormente para su uso como sustancias
10 activas terapéuticamente, particularmente como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que son moduladas por agonistas de PPAR δ y/o PPAR α . Los ejemplos de tales enfermedades son la diabetes, particularmente diabetes mellitus no dependiente de la insulina, niveles de colesterol y de lípidos incrementados, particularmente colesterol con un nivel bajo de HDL, colesterol con un nivel elevado de LDL, o niveles de triglicéridos elevados, enfermedades ateroscleróticas, síndrome metabólico (síndrome X), presión sanguínea elevada, disfunción endotelial, estado procoagulante, dislipidemia, síndrome de ovarios policísticos, enfermeda-
15 des inflamatorias tales como artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis y otros trastornos de la piel, y enfermedades proliferativas.

Además, la invención se refiere al uso de los compuestos como se definieron anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que son moduladas por los agonistas de PPAR δ y/o
20 PPAR α . Los ejemplos preferidos de tales enfermedades son la diabetes, particularmente diabetes mellitus no dependiente de la insulina, niveles de colesterol y de lípidos incrementados, particularmente colesterol con un nivel bajo de HDL, colesterol con un nivel elevado de LDL, o niveles de triglicéridos elevados, enfermedades ateroscleróticas, síndrome metabólico (síndrome X), presión sanguínea elevada, disfunción endotelial, estado procoagulante, dislipidemia, síndrome de ovarios policísticos, enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis y
25 otros trastornos de la piel, enfermedades proliferativas y obesidad. Tales medicamentos comprenden un compuesto como se definió anteriormente.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser fabricados por los métodos dados posteriormente, por los métodos dados en los ejemplos o por métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción
30 individuales ya son conocidas para una persona experta en el arte. Los materiales de partida ya sea están disponibles comercialmente o pueden ser preparados por métodos análogos a los métodos descritos posteriormente, por los métodos descritos en las referencias citadas en el texto o en los ejemplos, o por los métodos conocidos en el arte.

35

(Esquema pasa a página siguiente)

40

45

50

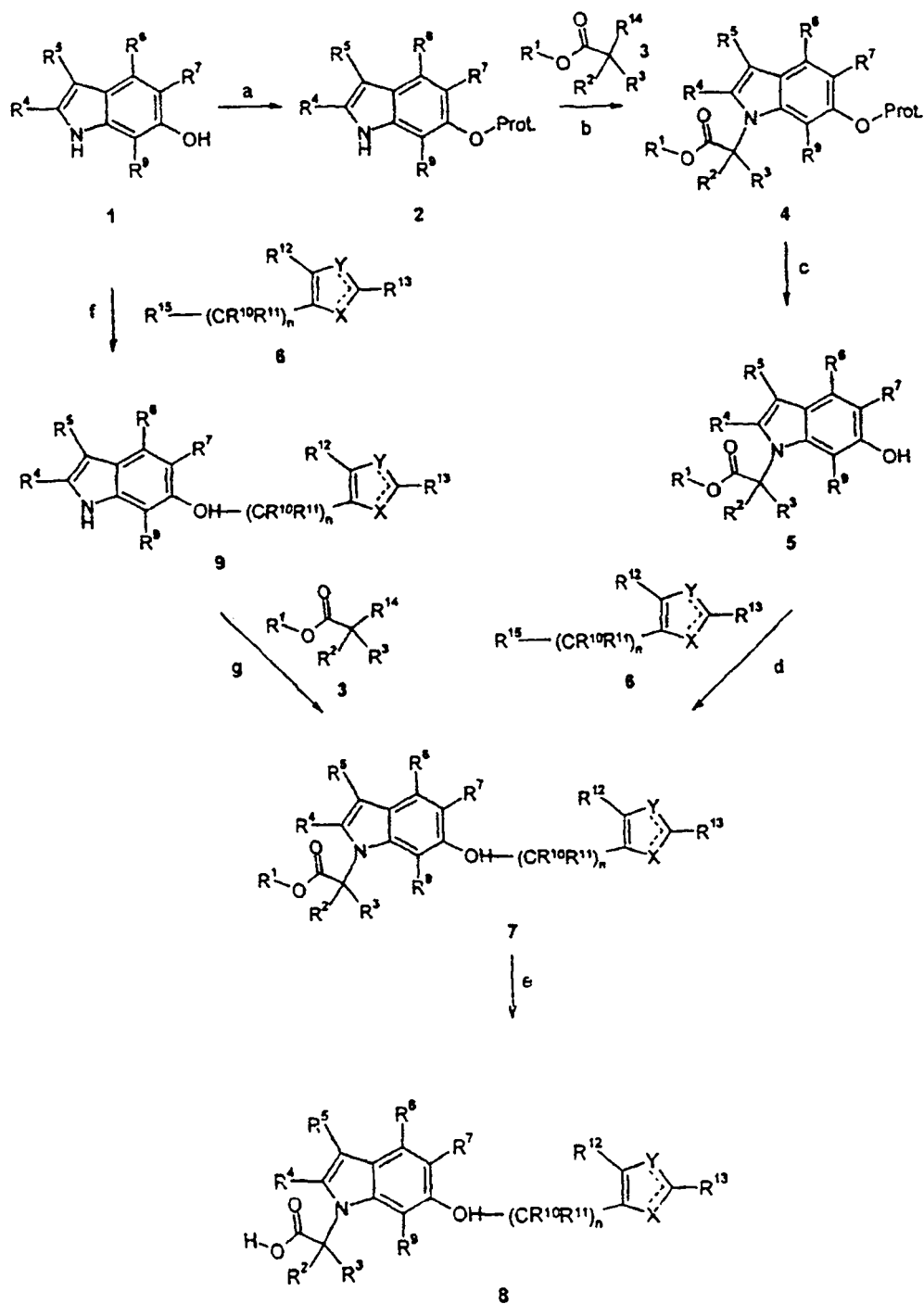
55

60

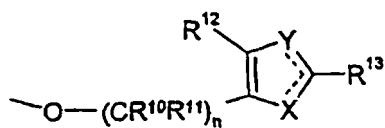
65

ES 2 313 022 T3

Esquema de reacción 1

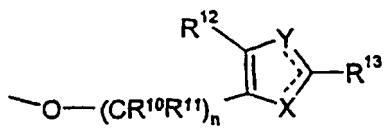


Los compuestos de la fórmula (I) (los compuestos 7 y 8 en el esquema de reacción 1) pueden ser sintetizados de acuerdo con los métodos mostrados en el esquema de reacción 1 para R^8 siendo igual a



con $R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ y n tienen los significados como se definieron aquí anteriormente.

Las mismas secuencias de reacción pueden ser aplicadas para sintetizar los compuestos de la fórmula (I) en donde R^6 o R^7 es igual a

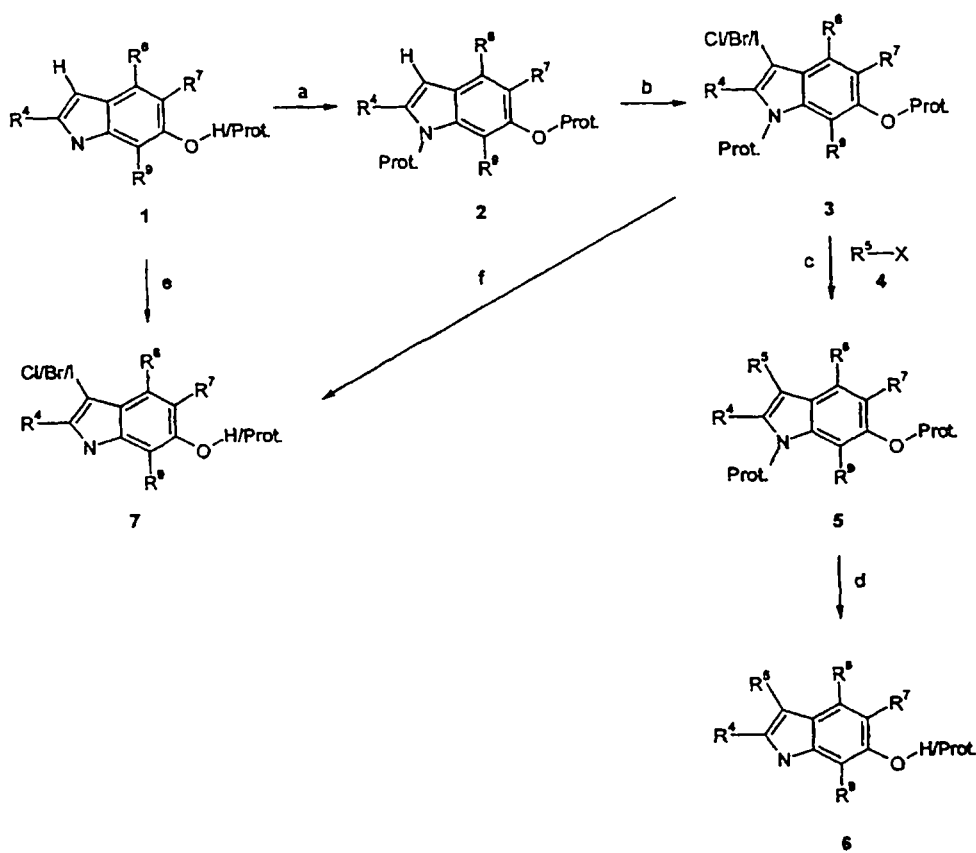


Los 6-hidroxiindoles 1 y los 4- y 5-hidroxiindoles regioisoméricos están disponibles comercialmente, son conocidos o pueden ser sintetizados por los métodos conocidos en el arte. La función hidroxilo de los compuestos 1 puede ser producida por los métodos descritos en la literatura, por ejemplo tratándolos con cloruro de terc-butildimetilsililo en la presencia de imidazol, preferentemente a temperatura ambiente en solventes semejantes a la N,N-dimetilformamida, para obtener los ésteres de terc-butildimetilsililo 2 correspondientes (etapa a). La N-alquilación de los compuestos intermedios 2 con el éster del ácido carboxílico 3, en donde R^{14} puede ser igual por ejemplo a cloro, bromo, triflato u otro grupo saliente, suministra los indoles 4 y puede ser efectuada por tecnología estándar; por ejemplo en la presencia de K_2CO_3 o Cs_2CO_3 a temperaturas entre $10^\circ C$ y la temperatura de reflujo del solvente en un solvente semejante al acetonitrilo o acetona o en la presencia de hidruro de sodio a temperaturas de $-10^\circ C$ y $50^\circ C$ en un solvente semejante a la N,N-dimetilformamida (etapa b). Los derivados del éster 3 están disponibles comercialmente o pueden ser sintetizados por los métodos conocidos en el arte. La desprotección de los indoles 4 por los métodos descritos en la literatura, por ejemplo por el tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio a las temperaturas de entre $-15^\circ C$ y la temperatura ambiente en un solvente semejante al tetrahydrofurano, siempre que el grupo de protección sea un éter de sililo, proporciona los hidroxiindoles 5 (etapa c). Los compuestos de ariltiazol 6 (preparados como se describió en los esquemas 3-6) son condensados con hidroxiindoles 5 de acuerdo con los procedimientos bien conocidos: si R^{15} representa un grupo hidroxilo por ejemplo por medio de la reacción de Mitsunobu con trifenilfosfina y di-terc-butyl-, diisopropil- o dietil-azodicarboxilato como los reactivos, o por el uso de tributilfosfina y N,N,N',N'-tetrametil azodicarboxamida, esta transformación es llevada a cabo preferentemente en un solvente semejante al tolueno, diclorometano o tetrahydrofurano a temperatura ambiente. Alternativamente, si R^{15} representa una porción de haluro, mesilato o tosilato, los compuestos 6 de aril-tiazol se pueden hacer reaccionar con hidroxiindoles 5 en solventes semejantes a N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, acetona, o metil-etilcetona en la presencia de un carbonato de cesio o potasio semejante a una base débil, a una temperatura que varía desde la temperatura ambiente hasta $140^\circ C$, preferentemente alrededor de $50^\circ C$ para dar los compuestos de éter 7 (etapa d). Estos pueden ser hidrolizados opcionalmente de acuerdo con los procedimientos estándares, por ejemplo por el tratamiento con un hidróxido alcalino semejante a LiOH, o NaOH en una mezcla de solventes polares semejantes al tetrahydrofurano/etanol/agua que conduce a los ácidos carboxílicos 8 (etapa e). Si los compuestos de aril-tiazol 6 (preparados como se describió en los esquemas de reacción 3-6) y/o los hidroxiindoles 5 contienen centros quirales, los compuestos de éster 7 y los ácidos carboxílicos 8 son obtenidos como mezclas de diastereómeros o enantiómeros, los cuales pueden ser separados por los métodos conocidos en el arte, por ejemplo cromatografía de CLAR (quiral) o cristalización.

Los ésteres de ácido carboxílico 7 pueden ser sintetizados alternativamente por medio de la condensación regioselectiva de los aril-tiazoles 6 con los hidroxiindoles 1 bajo las condiciones dadas en la etapa d (etapa f) y la alquilación subsiguiente de los éteres 9 obtenidos con los reactivos de alquilación 3 como se describe para la síntesis de los ésteres 4 en la etapa b (etapa g).

Los 6-hidroxiindoles 1 (esquema de reacción 1) y los 6-hidroxiindoles O-protegidos 2 (esquema de reacción 2) así como sus análogos de 4- y 5-hidroxiindol regioisoméricos ya son conocidos o pueden ser sintetizados por los métodos conocidos en el arte. Los ejemplos de las síntesis posibles de estos compuestos intermedios clave (compuestos 6 y 7 en el esquema de reacción 2) están dados en el esquema de reacción 2 para R^8 en I que son iguales a hidroxilo o hidroxilo protegido. Los compuestos intermedios clave análogos en donde R^6 o R^7 son iguales a hidroxilo o hidroxilo que lleva un grupo protector, pueden ser sintetizados aplicando la misma secuencia de reacción.

Esquema de reacción 2

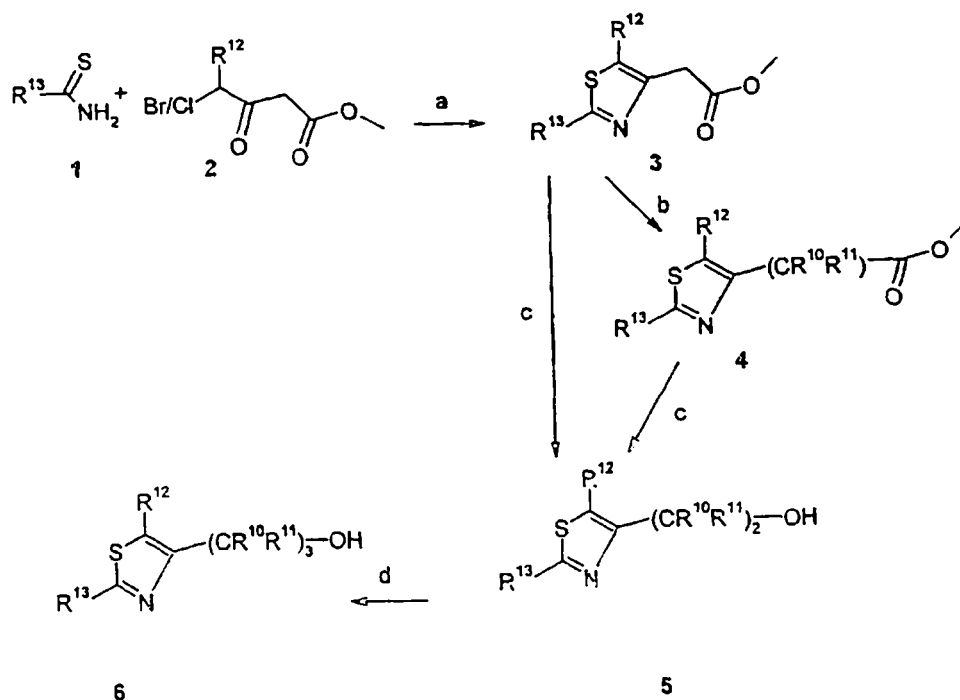


La introducción de un grupo protector en el átomo de hidrógeno de los indoles 1 puede ser efectuada bajo condiciones estándares, por ejemplo por desprotonación con un n-butil litio semejante a una base, preferentemente a -78°C , y la adición subsiguiente por ejemplo del cloruro de terc-butildimetilsililo a temperaturas entre -78°C y la temperatura ambiente en solventes semejantes al tetrahidrofurano (etapa a). La halogenación de los indoles protegidos 2, por ejemplo por medio de la reacción con N-bromosuccinimida a temperaturas entre -78°C y la temperatura ambiente en solventes semejantes a tetrahidrofurano, suministra los 3-halo indoles 3 (etapa b). Los compuestos 3 pueden a continuación de intercambio de metales de halógeno, preferentemente con terc-butil-litio a -78°C en solventes semejantes al tetrahidrofurano - hacerse reaccionar con los reactivos de alquilación 4 con X, siendo por ejemplo un átomo de cromo, bromo o yodo, preferentemente con yoduro de alquilo, a temperaturas entre -78°C y temperatura ambiente en los solventes semejantes a tetrahidrofurano, para formar los indoles 5 que llevan un sustituyente en la posición 3 (etapa c). La N- desprotección o la N- y O-desprotección simultánea de los compuestos 5, conduce a construir bloques 6 que puedan ser obtenidos por los método descritos en la literatura, por ejemplo por el tratamiento con fluoruro de tetrabutil amonio a temperaturas entre -15°C y la temperatura ambiente en un solvente semejante al tetrahidrofurano, si los grupos protectores son éteres de sililo y/o indoles sililados (etapa d).

Los bloques de construcción 7 que llevan un sustituyente del cloro, bromo o yodo en la posición 3, pueden ser sintetizados por la halogenación de los indoles 1, opcionalmente llevando un grupo protector en la función hidroxil por ejemplo por la reacción con N-clorosuccinimida a temperaturas entre -15°C y la temperatura de reflujo del solvente en solventes semejantes al diclorometano o cloroformo (etapa e). Alternativamente, los mismos halo-indoles 7 pueden ser obtenidos por la N-desprotección o la N- y O-desprotección de los indoles 3 como se describió en la etapa d (etapa f).

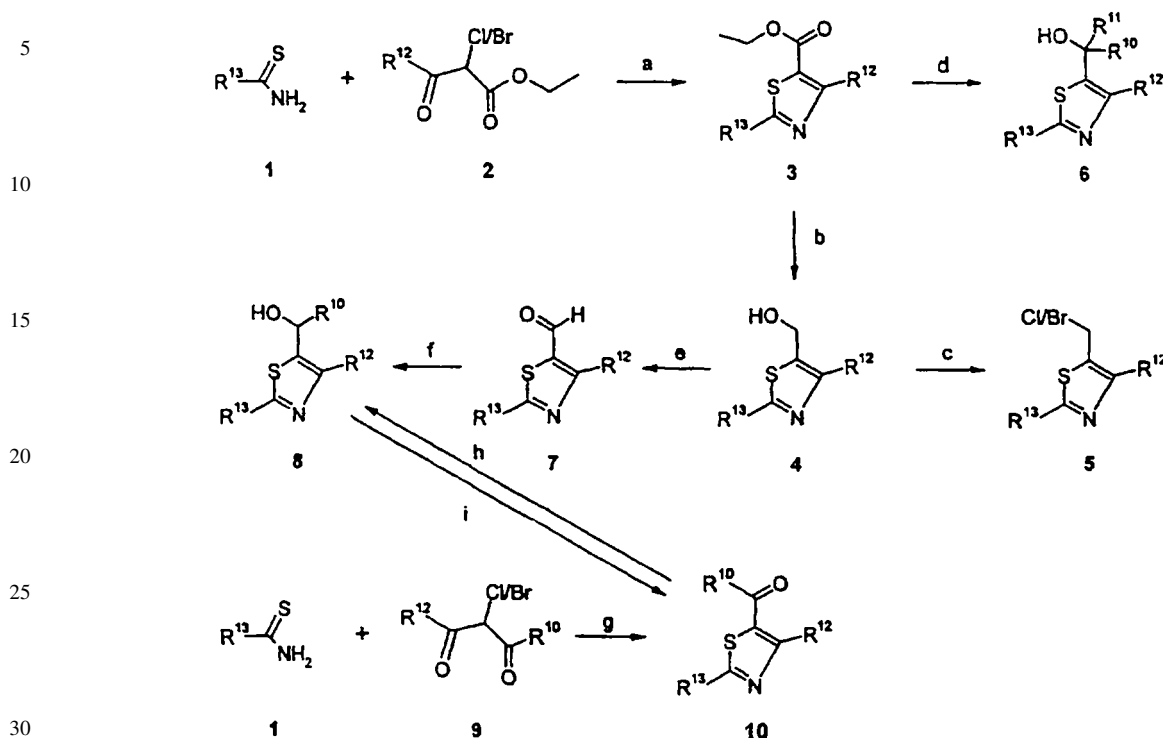
Los aril-tiazoles 6 (esquema de reacción 1) ya son conocidos o pueden ser sintetizados por los métodos conocidos en el arte. Los ejemplos representativos de las síntesis posibles de estos compuestos intermedios claves se dan en los esquemas de reacción 3-6.

Esquema de reacción 3



Las tioamidas 1 ya son conocidas o pueden ser preparadas por los métodos conocidos en el arte por ejemplo por el tratamiento de la carboxamida correspondiente con pentasulfuro de fósforo o con el reactivo de Lawesson [2,4-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro] en un solvente semejante al tolueno a las temperaturas preferentemente entre 60°C y la temperatura de reflujo del solvente. La condensación de las tioamidas 1 con un bis-electrófilo adecuado, por ejemplo 4-bromo o 4-cloro-3-oxo-alcanoatos de metilo 2, preferentemente en un solvente semejante al tolueno a temperaturas elevadas (por ejemplo a la temperatura de reflujo), proporciona los tiazoles 3 que llevan una función del éster de ácido acético en la posición 4 (etapa a) [compárese la solicitud internacional PCT (1997), WO97/31907 A1]. Los 4-bromo-3-oxo-alcanoatos 2 son conocidos o pueden ser preparados por los métodos conocidos en el arte [comparase la solicitud internacional PCT (2001), WO 01/79202 A1]. Los tiazoles 3 pueden ser reducidos luego, por ejemplo con hidruro de litio y aluminio en solventes semejantes al éter o tetrahidrofurano, a los alcoholes 5 con $R^{10} = R^{11} = H$ (etapa c). Alternativamente, los grupos de alquilo R^{10} y/o R^{11} pueden ser introducidos en los compuestos de éster 3 por el tratamiento con un terc-butóxido de potasio semejante a una base o hidruro de sodio en solventes semejantes al tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, seguido por la adición de uno o consecutivamente dos haluros de alquilo diferentes, una reacción efectuada preferentemente entre 0°C y 80°C (etapa b). Los compuestos de mono- y/o dialquil éster 4 pueden ser reducidos a los compuestos 5, por ejemplo con hidruro de litio y aluminio en éter o tetrahidrofurano (etapa c). Alternativamente, los compuestos de éster 4 pueden ser transformados en los compuestos 5 por: i) saponificación al ácido correspondiente; ii) tratamiento con $R^{10} Li$, opcionalmente en la presencia de una sal de Cu(I), en éter o tetrahidrofurano para dar las alquil cetonas $-COR^{10}$; iii) la reacción subsiguiente con $R^{11} Li$ o hidruro de litio y aluminio en éter o tetrahidrofurano (etapa c). Opcionalmente, un alargamiento de la cadena lateral puede ser efectuada luego con los métodos estándares tales como la transformación de la función alcohol en un grupo saliente, por ejemplo un mesilato, resultante del tratamiento con cianuro, saponificación y reducción, produciendo los tiazoles 6 con una función hidroxi-propilo opcionalmente substituida fijada a la posición 4 (etapa d). Alternativamente, los compuestos intermedios de ciano de este proceso de alargamiento se pueden hacer reaccionar con los reactivos de alquilo de Grignard $R^{10} MgX$ en los solventes semejantes al éter o tetrahidrofurano de entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente para formar las $R^{10} CO$ -alquil-cetonas correspondientes, las cuales durante el tratamiento con un reactivo de alquil-litio $R^{11} Li$ o hidruro de litio y aluminio en los solventes semejantes al éter o tetrahidrofurano proporciona los alcoholes 6 (etapa d). Los compuestos de alcohol 5 ó 6 que contienen uno o más centros quirales pueden ser separados opcionalmente en los antípodas ópticamente puros por los métodos bien conocidos en el arte, por ejemplo cromatografía sobre una columna de CLAR quiral, o por derivación con un ácido ópticamente puro para formar ésteres, los cuales pueden ser separados por cromatografía de CLAR convencional y luego convertido nuevamente al alcohol original. Los compuestos de alcohol 5 ó 6 corresponden a o pueden ser convertidos en, los compuestos de la fórmula general 6 (esquema de reacción 1), por ejemplo por el tratamiento de cloruro de metilo sulfonilo en diclorometano en la presencia de una base semejante a la trietilamina preferentemente en un intervalo de temperatura entre -20°C y la temperatura ambiente o por ejemplo por la reacción con tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en solventes semejantes al tetrahidrofurano, preferentemente en un intervalo de temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los solventes. Combinando apropiadamente los métodos descritos anteriormente, los substituyentes R^{10} y R^{11} en 5 y 6 se pueden hacer variar independientemente.

Esquema de reacción 4



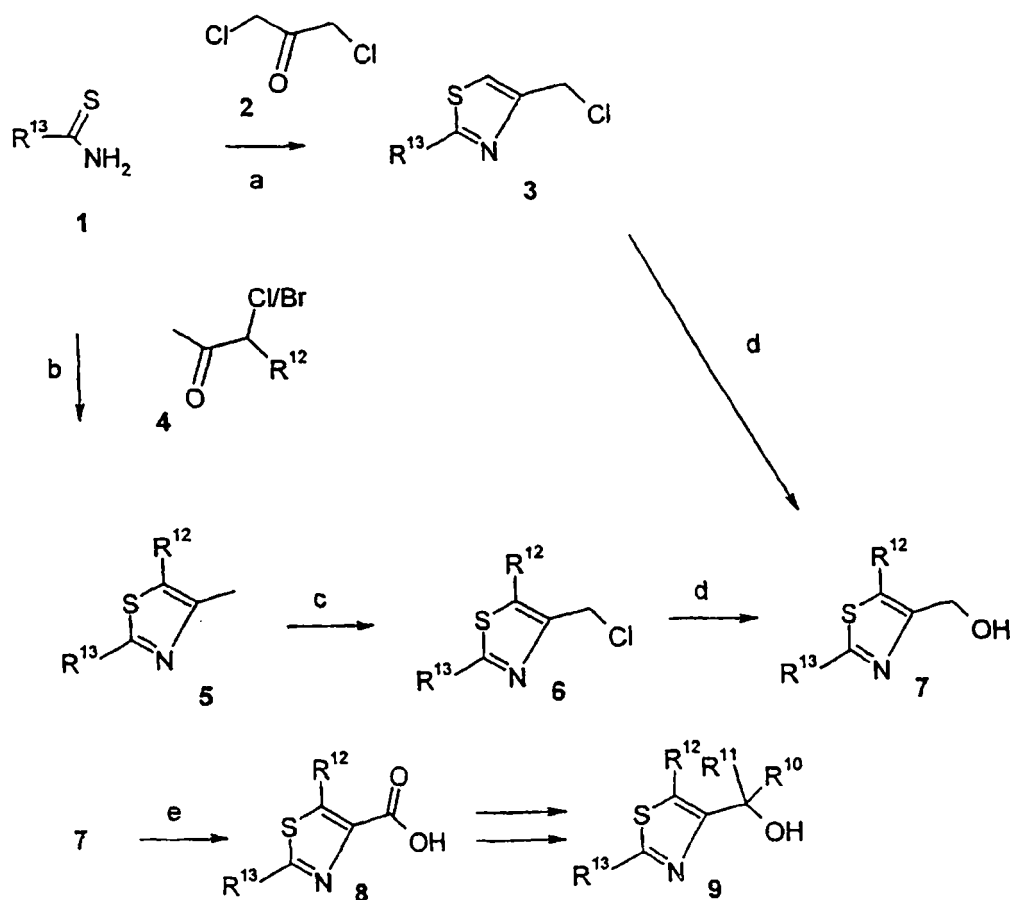
Las tioamidas 1 se pueden hacer reaccionar con 2-halo acetatos 2 en solventes semejantes a etanol, preferentemente a la temperatura de reflujo, para dar los ésteres tiazol-carboxílicos 3 (etapa a). Los 2-halo acetatos 2 ya son conocidos o pueden ser preparados por los métodos conocidos en el arte [compárese la solicitud internacional PCT (2002), WO 02/062774 A1]. La reducción de estos ésteres 3, preferentemente utilizando hidruro de litio y aluminio en un solvente semejante al éter o tetrahidrofurano, preferentemente a entre 0°C y la temperatura ambiente, proporciona los alcoholes primarios 4 (etapa b), los cuales pueden ser utilizados como tales o pueden ser convertidos en los haluros 5 correspondientes, por ejemplo por el tratamiento con cloruro de metanosulfonilo en diclorometano en la presencia de 2,6-lutidina, preferentemente a entre -20°C y la temperatura de reflujo del diclorometano [compárese la solicitud internacional PCT (2002), WO 02/28433], por el tratamiento de cloruro de tionilo en un solvente semejante al diclorometano o cloroformo, preferentemente a temperaturas entre -20°C y +50°C, o por el tratamiento con tribromometano y trifenilfosfina en solventes semejantes al tetrahidrofurano a temperaturas entre 0°C y la temperatura de reflujo del tetrahidrofurano (etapa c). Los ésteres 3 pueden ser convertidos adicionalmente en los alcoholes terciarios 6 con R¹¹ por medio de la reacción con reactivos órgano metálicos de alquilo, utilizando preferentemente compuestos de alquilo de Grignard en un solvente semejante al tetrahidrofurano o éter, preferentemente entre -15°C y la temperatura de reflujo del solvente [compárese la solicitud internacional PCT (2002) WO 02/062774 A1] (etapa d). Los alcoholes 6 con R¹⁰ que no es igual a R¹¹ pueden ser preparados por un procedimiento secuencial: i) saponificación hasta el ácido; ii) tratamiento con R¹⁰Li, opcionalmente en la presencia de una sal de Cu(I) en éter o tetrahidrofurano para dar las alquil cetonas - COR¹⁰; iii) la reacción subsiguiente con R¹¹Li o hidruro de litio o aluminio en éter o tetrahidrofurano (etapa d). Los alcoholes primarios 4 pueden ser oxidados a los aldehídos 7 por los métodos conocidos en el arte, por ejemplo por el tratamiento con clorocromato de piridinio en diclorometano, preferentemente a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura del reflujo del diclorometano, o por el tratamiento con dióxido de manganeso en solventes semejantes al diclorometano, preferentemente a temperatura ambiente (etapa e). Estos aldehídos 7 pueden ser convertidos a los alcoholes secundarios 8 correspondientes por medio de la reacción con compuestos organometálicos de alquilo, preferentemente bajo las condiciones dadas para la transformación de los ésteres 3 a los alcoholes terciarios 6 (etapa f).

La reacción de tioamidas 1 con 2-halo 1,3-dicetonas 9 en solventes semejantes a etanol preferentemente a la temperatura de reflujo, proporciona las tiazol cetonas 10 (etapa g). Alternativamente, las cetonas 10 pueden ser obtenidas a partir de los alcoholes secundarios 8 por los métodos conocidos en el arte, por ejemplo por el tratamiento con los reactivos de Cr(VI) semejantes al reactivo de Jones (Jones *et al.* Chem. Soc. 1953, 2548) (etapa i). Estas cetonas 10 pueden ser reducidas a los alcoholes secundarios 8 correspondientes por los métodos conocidos en el arte, por ejemplo por el tratamiento con borohidruro de sodio en un alcohol preferentemente a las temperaturas entre -15°C y 40°C (etapa h). Esta reacción también puede ser llevada a cabo de un modo enantioselectivo conduciendo a los alcoholes (R)- o (S)- 8, por ejemplo por el tratamiento con el complejo de borano-sulfuro de dimetilo y (S)- o (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidinona como catalizadores quirales en tetrahidrofurano preferentemente a las temperaturas entre -78°C y la temperatura ambiente, de acuerdo con Corey *et al.* (E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, J. Am. Chem. Soc. 1987,

109, 5551-5553), o por el tratamiento con (+)- o (-)-B-clorodiisopinocanfenilborano (DIP-Cl), de acuerdo con Brown *et al.* (P.V. Ramachandran, B. Gong, A. V. Teodorovic, H. C. Brown, Tetrahedron: Asymmetry 1994, 5, 1061-1074). Si los compuestos de alcohol 4, 6, u 8 contienen uno o más centros quirales y no son ópticamente puros, los mismos pueden ser separados opcionalmente en los antípodas ópticamente puros por los métodos bien conocidos en el arte, por ejemplo cromatografía sobre una columna de CLAR quiral, o por derivación con un ácido ópticamente puro para formar ésteres, los cuales pueden ser separados por cromatografía de CLAR convencional y convertirlos nuevamente al alcohol original.

Los compuestos de alcohol 4, 6, y 8, y el compuesto de haluro 5, corresponden a, o pueden ser convertidos en los compuestos de la fórmula general 6 (esquema de reacción 1), por ejemplo por el tratamiento de cloruro de metano-sulfonilo en diclorometano en la presencia de una base semejante a la trietilamina, preferentemente en un intervalo de temperatura entre -20°C y la temperatura ambiente, o por ejemplo por la reacción con tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en solventes semejantes al tetrahidrofurano, preferentemente en un intervalo de temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los solventes.

Esquema de reacción 5

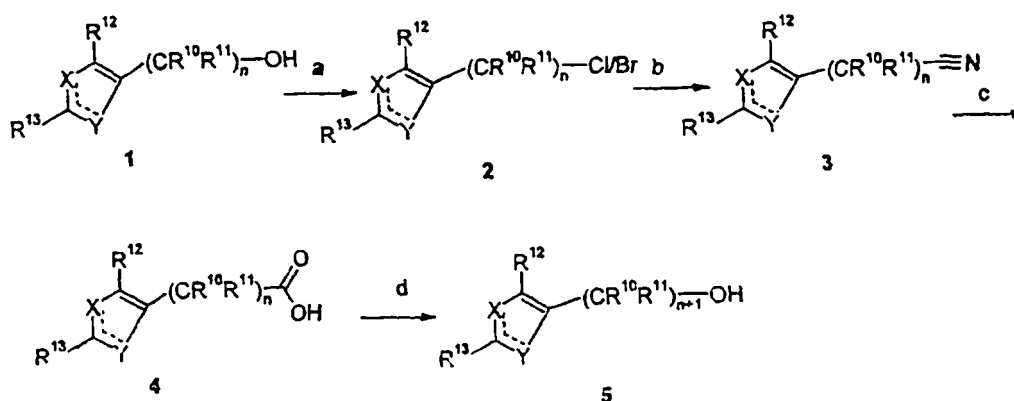


Las tioamidas 1 pueden ser condensadas con 1,3-dicloroacetona en solventes semejantes a la acetona y acetonitrilo entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los solventes, seguido por el tratamiento con un ácido fuerte, por ejemplo ácido sulfúrico concentrado preferentemente a temperatura ambiente (etapa a). Alternativamente, las tioamidas 1 son condensadas con alfa-bromo o alfa-cloro cetonas 4 en un solvente semejante al etanol, preferentemente a la temperatura de reflujo, para dar los aril-tiazoles 5 que llevan una función del etilo en la posición 4 (etapa b) [compárese la solicitud de patente europea (1987), EP 207453 A2]. Los compuestos de clorometilo derivados 6 son obtenidos por el tratamiento de estos aril-tiazoles 5 con N-clorosuccinimida en solventes semejantes al acetonitrilo, preferentemente a la temperatura de reflujo (etapa c) [compárese la solicitud internacional PCT (2001), WO 0119805 A1]. Los compuestos de clorometilo 3 y 6 pueden ser convertidos en los compuestos de hidroximetilo 7, por ejemplo por la formación de los acetato primarios (por ejemplo con ácido acético en la presencia de hidruro de sodio, carbonato de potasio a temperatura elevada) y la saponificación subsiguiente (por ejemplo con hidróxido de litio en etanol/agua a temperatura ambiente) (etapa d). Los compuestos de hidroximetilo 7 pueden ser oxidados en una etapa a los ácidos correspondientes 8, por ejemplo por el uso de agentes oxidantes semejantes al ácido crómico, permanganato alcalino o ácido nítrico; alternatively, un procedimiento de dos etapas puede ser utilizado; i) oxidación de los compuestos de hidroximetilo 7 a los aldehídos correspondientes utilizando por ejemplo condiciones de Swern (cloruro de oxali-

lo/sulfóxido de dimetilo/trietilamina en diclorometano, -78°C a temperatura ambiente); ii) oxidación adicional a los compuestos ácidos 8 utilizando por ejemplo clorito de sodio en un alcohol semejante al terc-butanol y agua en la presencia de NaH_2PO_4 y 2-metil-2-buteno, preferentemente a temperatura ambiente (etapa e). Los compuestos ácidos 8 o los ésteres correspondientes pueden ser transformados adicionalmente como se describió para el éster 3 o los ácidos correspondientes en el esquema de reacción 4 para dar los compuestos de alcohol 9 substituidos.

Los compuestos de alcohol 7 y 9 y los compuestos de haluro 3 y 6 corresponden a, o pueden ser convertidos en, los compuestos de la fórmula general 6 (esquema de reacción 1), por ejemplo por el tratamiento con cloruro de metano sulfonilo en diclorometano en la presencia de una base semejante a la trietilamina, preferentemente en un intervalo de temperatura entre -20°C y la temperatura ambiente, como por ejemplo por la reacción con tetrafluoruro de carbono o tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en solventes semejantes al tetrahidrofurano preferentemente en un intervalo de temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los solventes. El alargamiento de la cadena es factible como se detalla posteriormente en el esquema de reacción 6.

Esquema de reacción 6



Los aril-tiazol alcoholes 1 con una longitud de la cadena de n átomos de carbono pueden ser convertidos en análogos con una longitud de la cadena de $n+1$ átomos de carbono por los métodos bien conocidos en el arte, por ejemplo por la conversión de la función de alcohol primario en un grupo saliente adecuado, por ejemplo un haluro (etapa a), la reacción con el ion cianuro (etapa b), saponificación (etapa c) seguido por la reducción del ácido formado (compuestos 4) hasta los alcoholes primarios 5, por ejemplo, utilizando diborano en tetrahidrofurano (etapa d). Para introducir los substituyentes R^{10} y/o R^{11} diferentes de hidrógeno, los compuestos intermedios de ciano 3 de este proceso de alargamiento se pueden hacer reaccionar con los reactivos de alquilo de Grignard R^{10}MgX en solventes semejantes a éter o tetrahidrofurano entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente para formar las alquilcetonas $\text{R}^{10}\text{CO-}$ correspondientes, las cuales durante el tratamiento con un reactivo de alquil-litio R^{11}Li o hidruro de litio y aluminio en solventes semejantes al éter o tetrahidrofurano proporciona los alcoholes 5. Las alquilcetonas $\text{R}^{10}\text{CO-}$ también pueden ser reducidas, por ejemplo por el tratamiento con borohidruro de sodio en un alcohol, preferentemente a temperaturas entre -15°C y 40°C. Esta reacción también puede ser llevada a cabo de un modo enantioselectivo conduciendo a los (R)- o (S)-alcoholes 5, por ejemplo por el tratamiento con el complejo de borano-sulfuro de dimetilo y (S)- o (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina como catalizador quiral en tetrahidrofurano, preferentemente temperaturas entre -78°C y la temperatura ambiente de acuerdo con Corey *et al.* (E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 5551-5553), o por el tratamiento con (+)-o (-)-B-cloruro diisopinocanfenilborano (DIP-Cl), de acuerdo con Brown *et al.* (P. V. Ramachandran, B. Gong, A.V. Teodorovic, H. C. Brown, Tetrahedron: Asymmetry 1994, 5, 1061-1074). Alternativamente, los compuestos de alcohol 5 que contienen uno o más centro quirales pueden ser separado opcionalmente en los antípodas ópticamente puros por los métodos bien conocidos en el arte, por ejemplo cromatografía sobre una columna de CLAR quiral, o por derivación con un ácido ópticamente puro para formar ésteres los cuales pueden ser separados luego por cromatografía de CLAR convencional y convertido nuevamente al alcohol original. Los compuestos de alcohol 5 corresponden a, o pueden ser transformados en los compuestos de la fórmula general 6 (esquema de reacción 1), es decir por el tratamiento con cloruro de metanosulfonilo en diclorometano en la presencia de una base semejante a la trietilamina, preferentemente en un intervalo de temperatura de entre -20°C y la temperatura ambiente, o por ejemplo por la reacción con tetrafluoruro de carbono o tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en solventes semejantes al tetrahidrofurano, preferentemente en un intervalo de temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los solventes.

Las siguientes pruebas fueron llevadas a cabo para determinar la actividad de los compuestos de la fórmula (I).

La información de antecedentes sobre los ensayos efectuados se puede encontrar en: Nichols JS *et al* "Development of a scintillation proximity assay for peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand binding domain", (1998) Anal. Biochem. 257: 112-119.

Los clones de ADNs de longitud total para PPAR δ y PPAR α humanos y PPAR γ del ratón fueron obtenidos por RT-PCR a partir del ARNc adiposo humano y el ARNc del hígado del ratón, respectivamente, clonados en los vectores del plásmido y verificados por la secuenciación del ADN. Los vectores de expresión bacterianos y del mamífero fueron contruidos para producir la glutatióna-s-transferasa (GST) y las proteínas del dominio de aglutinación de ADN fusionadas a los dominios de aglutinación del ligando (LBD) de PPAR δ (aa 139 a 432), PPAR γ (aa 174 a 476) y PPAR α (aa 167 a 469). Para efectuar esto, las porciones de las secuencias clonadas que codifican los LEDs fueron amplificadas a partir de los clones de longitud total por PCR y luego subclonado en los vectores del plásmido. Los clones finales fueron verificados por el análisis de la secuencia del ADN.

La inducción, expresión y purificación de las proteínas de fusión de GST-LBD fueron efectuadas en las células de la cepa BL21(pLysS) de *E. coli* por métodos estándar (Ref: Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Press, editado por Ausubel *et al*).

15 Ensayo de aglutinación del radio ligando

La aglutinación del receptor de PPAR δ fue evaluada en HNM10 (Hepes 50 mM, pH 7.4, NaCl 10 mM, MgCl₂ 5 mM, BSA libre de ácido graso de 0.15 g/ml y DTT 15 mM). Para cada reacción de 96 cavidades, un equivalente de 500 ng de las proteínas de fusión de GST-PPAR δ -LBD y el radioligando, por ejemplo 20000 dpm {2-metil-4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il-ditritiometilsulfanil]-fenoxi}-acético ácido se unió a las perlas de SPA de 10 μ g (Pharmacia Amersham) en un volumen final de 50 μ l por agitación. La suspensión resultante fue incubada durante 1 hora a TA y se centrifugó durante 2 minutos a 1300 g. La proteína no unida que contiene el sobrenadante fue removida y la pella semiseca que contiene las perlas recubiertas del receptor fueron resuspendidas en 50 μ l de HNM. El radioligando fue agregado y la reacción incubada a TA durante 1 hora y el conteo de proximidad de centelleos efectuado en la presencia de los compuestos de prueba fue determinado. Todos los ensayos de aglutinación fueron efectuados en placas de 96 cavidades y la cantidad del ligando unido fue medida sobre una aparato Packard TopCount utilizando OptiPlates (Packard). Las curvas de respuesta de la dosis se hicieron por triplicado dentro de un intervalo de concentración desde 10⁻¹⁰ M hasta 10⁻⁴ M.

La aglutinación del receptor de PPAR α fue ensayada en TKE50 (Tris-HCl 50 mM, pH 8, KCl 50 mM, EDTA 2 mM, 0.1 mg/ml de BSA libre del ácido graso y DTT 10 mM). Para cada reacción de 96 cavidades un equivalente de 140 mg de la proteína de fusión de GST-PPAR α -LBD fue aglutinada a las perlas de SPA 10 μ g (Pharmacia Amersham) en un volumen final de 50 μ l por agitación. La suspensión resultante fue incubada durante 1 hora a TA y se centrifugó durante 2 minutos a 1300 g. La proteína no unida que contienen el sobrenadante fue removida y la pella semiseca que contiene las perlas recubiertas con el receptor fue resuelta en 50 μ l de TKE. Para la aglutinación del radioligando por ejemplo de 10000 dpm del ácido 2(S)-(2-benzoil-fenilamino)-3-{4-[1,1-ditritio-2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico o el 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 fueron agregados, la reacción se incubó a TA durante 1 hora y se efectuó el conteo de proximidad de centelleos. Todos los ensayos de aglutinación fueron efectuados en placas de 96 cavidades y la cantidad del ligando unido medida sobre una aparato Packard TopCount utilizando OptiPlates (Packard). La aglutinación no específica fue determinada en la presencia del compuesto no etiquetado 10⁻⁴ M. Las curvas de respuesta de la dosis se hicieron por triplicado dentro de un intervalo de concentración desde 10⁻¹⁰ M hasta 10⁻⁴ M.

La aglutinación del receptor de PPAR γ fue ensayada en TKE50 (Tris-HCl 50 mM, pH 8, KCl 50 mM, EDTA 2 mM, 0.1 mg/ml de BSA libre del ácido graso y DTT 10 mM). Para cada reacción de 96 cavidades un equivalente de 140 mg de la proteína de fusión de GST-PPAR α -LBD fue aglutinada a las perlas de SPA 10 μ g (Pharmacia Amersham) en un volumen final de 50 μ l por agitación. La suspensión resultante fue incubada durante 1 hora a TA y se centrifugó durante 2 minutos a 1300 g. La proteína no unida que contienen el sobrenadante fue removida y la pella semiseca que contiene las perlas recubiertas con el receptor fue resuelta en 50 μ l de TKE. Para la aglutinación del radioligando por ejemplo de 10000 dpm del 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 fueron agregados, la reacción se incubó a TA durante 1 hora y se efectuó el conteo de proximidad de centelleos. Todos los ensayos de aglutinación fueron efectuados en placas de 96 cavidades y la cantidad del ligando unido medida sobre una aparato Packard TopCount utilizando optiplates (Packard). La aglutinación no específica fue determinada en la presencia del compuesto no etiquetado 10⁻⁴ M. Las curvas de respuesta de la dosis se hicieron por triplicado dentro de un intervalo de concentración desde 10⁻¹⁰ M hasta 10⁻⁴ M.

Ensayos del Gen Reportero Transcripcional de Luciferasa

Las células del riñón del hámster bebé (BHK21 ATCC CCL10) se hicieron crecer en un medio DMEM que contiene 10% de FBS a 37°C en una atmósfera de 95% O₂-5% CO₂. Las células fueron sembradas en placas de seis cavidades a una densidad de 10⁵ células/cavidad y luego se transfectaron por lotes ya sea con los plásmidos de expresión de pFA-PPAR δ -LBD, pFA-PPA γ -LBD o pFA-PPAR α -LBD más un plásmido reportero. La transfección fue efectuada con el reactivo de Eugene 6 (Roche Molecular Biochemicals) de acuerdo con el protocolo sugerido. Seis horas después de la transfección las células fueron colectadas por tripsinización y sembradas en placas de 96 cavidades a una densidad de 10⁴ células/cavidad. Después de 24 horas para permitir la fijación de las células, el medio fue separado y reemplazado con 100 μ l del medio libre de rojo de fenol que contienen las sustancias de prueba o los ligandos de control (concentración de DMSO final: 0.1%). Después de la incubación de las célula durante 24 horas

con las sustancias, 50 μ l del sobrenadante fueron desechados y luego 50 μ l del Reactivo Constante-Ligero de Luciferasa (Roche Molecular Biochemicals) para lisar las células e iniciar la reacción de luciferasa, fueron agregadas. La luminiscencia para la luciferasa fue medida en un Packard TopCount. La activación transcripcional en la presencia de una sustancia de prueba fue expresada como las veces de la activación sobre las células incubadas en la ausencia de la sustancia. Los valores de EC₅₀ fueron calculadas utilizando el programa XLfit (ID Business Solution LTD. UK).

Los ácidos libres de los compuestos de la presente invención (R¹ es hidrógeno) exhiben valores de IC₅₀ de 0.1 nM hasta 10 μ M, preferentemente 1 nM hasta 100 nM para PPAR δ y los valores de IC₅₀ de 1 nM hasta 10 μ M, preferentemente 10 nM hasta 5 μ M para PPAR α . Los compuestos, en los cuales R¹ no es hidrógeno, son convertidos *in vivo* a los compuestos en los cuales R¹ es hidrógeno. La siguiente tabla muestra los valores medidos para algunos compuestos seleccionados de la presente invención.

	PPAR α IC ₅₀ (μ mol/l)	PPAR γ IC ₅₀ (μ mol/l)	PPAR δ IC ₅₀ (μ mol/l)
Ejemplo 2	2.23	10	0.024
Ejemplo 8	0.227	10	0.042

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y los ésteres pueden ser utilizados como medicamentos, por ejemplo en la forma de preparaciones farmacéuticas para administración enteral, parenteral o tópica. Los mismos pueden ser administrados, por ejemplo, peroralmente, por ejemplo en la forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, rectalmente, por ejemplo en la forma de supositorios, parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones de inyección o soluciones de infusión, o tópicamente, por ejemplo en la forma de ungüentos, cremas o aceites.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede ser efectuada de una manera que será familiar para una persona experta en el arte llevando los compuestos descritos de la fórmula (I) y sus sustancias farmacéuticamente aceptables, en una forma de administración galénica junto con materiales portadores sólidos o líquidos compatibles terapéuticamente, inertes, no tóxicos, adecuados y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.

Los materiales portadores adecuados no solamente son materiales portadores inorgánicos, sino también materiales portadores orgánicos. Por consiguiente, por ejemplo, la lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido estérico o sus sales pueden ser utilizados como materiales portadores para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los materiales portadores adecuados para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo aceites vegetales, grasas, y polioles semi-sólidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo, ningún portador, sin embargo, es requerido en el caso de cápsulas de gelatina blanda). Los materiales portadores adecuados para la producción de las soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sucrosa, azúcar invertida y semejantes. Los materiales portadores adecuados para soluciones de inyección son, por ejemplo agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Los materiales portadores adecuados para los supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semi-líquidos o líquidos. Los materiales portadores adecuados para la preparaciones tópicas son glicéridos, glicéridos sintéticos y semi-sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de celulosa.

Los estabilizadores usuales, conservadores, agentes humectantes y emulsificantes, agentes que mejoran la consistencia, agentes mejoradores del sabor, sales para hacer variar la presión osmótica, sustancias amortiguadoras, solubilizantes, colorantes y agentes de enmascaramiento y antioxidantes, llegan a ser considerados como adyuvantes farmacéuticos.

La dosificación de los compuestos de la fórmula (I) pueden variar dentro de límites amplios dependiendo de la enfermedad que va a ser controlada, la edad, y la condición individual del paciente y el modo de administración, y por supuesto, será adaptada a los requerimientos individuales en cada caso en particular. Para los pacientes adultos una dosis diaria de aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 1000 mg especialmente de manera aproximada 1 mg hasta aproximadamente 100 mg, llegan a estar en consideración. Dependiendo de la dosificación es conveniente administrar la dosificación diaria en varias unidades de dosificación.

Las preparaciones farmacéuticas contienen convenientemente de manera aproximada 0.1-500 mg, preferentemente 0.5-100 mg, de un compuesto de la fórmula (I).

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención con mayor detalle.

Ejemplos

Abreviaturas

- 5 AcOEt = acetato de etilo, n-BuLi = n-butil-litio, DMF = N,N-dimetilformamida, DMPU = 1,3-dimetil-3-4,5,6-tetrahidro-2(1H-piridinona), CLAR = cromatografía líquida de alta resolución, LDA = diisopropilamida de litio, MeOH = metanol, cuant. = cuantitativo, TA = temperatura ambiente, THF = tetrahidrofurano.

10 Ejemplo 1

a) 4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-1H-indol

15 Una mezcla de 4-hidroxiindol (100 mg, 0.75 mmol), 5-clorometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol (219 mg, 0.75 mmol); solicitud internacional PCT (2002) WO 0262774 A1), carbonato de cesio (489 mg, 1.5 mmol) y una traza de yoduro de potasio fueron suspendidos en acetona (10 ml). La suspensión fue agitada a temperatura ambiente durante 14 horas, el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en HCl 1N/agua enfriada con hielo 1/1 y acetato de etilo. Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas dos veces con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio. El solvente fue separado bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/AcOEt) para dar 130 mg (0.33 mmol, 45%) del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

25 EM: 389.2 (M+H)⁺ 320.4, 269.3.

b) Éster terc-butílico del ácido {4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético

30 A una solución de 4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-1H-indol (50 mg, 130 μ mol) y éster terc-butílico del ácido bromo-acético (20 μ l, 140 μ mol) en DMF (4 ml) se agregó hidruro de sodio (55%, 8 mg, 176 μ mol) bajo una atmósfera de argón a 0°C. La mezcla se calienta naturalmente a temperatura ambiente, se agita durante 72 horas, se vierte sobre HCl 1N/agua enfriada con hielo 1/1 y se extrae tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y se secan sobre sulfato de sodio. El solvente fue separado bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/AcOEt) para dar 50 mg (99 μ mol, 77%) del compuesto como un aceite amarillo claro.

35 EM: 525.2 (M+Na)⁺, 503.3 (M+H)⁺, 447.2, 256.1.

40 c) Ácido {4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético

A una solución del éster terc-butílico del ácido {4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético (50 mg, 99 μ mol) en diclorometano (4 ml) se agregó ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla de reacción fue agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. El solvente fue separado bajo presión reducida y el residuo se purificó por CLAR preparativa para dar 5 mg (11 μ mol, 11%) del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

50 EM: 444.9 (M-H)⁻; 401.1

Ejemplo 2

a) [rac]-6-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-1H-indol

55 A una solución enfriada con hielo de 6-hidroxiindol (100 mg, 0.75 mmol), [rac]-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol (216 mg, 0.75 mmol; solicitud internacional PCT (2002), WO 02/062774 A1) y tributilfosfina (280 μ l, 1.13 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se agrega N,N,N',N'-tetrametil azodicarboxamida (194 mg, 1.13 mmol). El baño de enfriamiento fue separado y se continua la agitación durante 14 horas. La mezcla se filtra sobre celite y el solvente fue separado bajo presión reducida para dar un aceite pardo claro el cual fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice) heptano/AcOEt para dar 52 mg (0.13 mmol, 17%) del compuesto del título como un aceite amarillo.

65 EM: 403.3 (M+H)⁺, 351.3, 269.3.

ES 2 313 022 T3

b) Éster terc-butílico del ácido [rac]-(6-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 b), el [rac]-(6-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-1H-indol se hizo reaccionar con el éster terc-butílico del ácido bromo-acético en la presencia de hidruro de sodio en DMF para dar el éster terc-butílico del ácido [rac]-(6-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético como una goma incolora.

EM: 517.4 (M+H)⁺.

c) Ácido [rac]-(6-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético

A una solución del ácido terc-butílico del ácido [rac]-(6-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético (30 mg, 58 µmol) en THF/metanol 2/1 (4.5 ml) fue agregada una solución de NaOH acuosa 1N (1.5 ml). La mezcla de reacción fue agitada durante 14 horas a temperatura ambiente, se neutraliza con una solución de HCl 1N acuosa bajo enfriamiento con hielo y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disuelve en HCl 1 N/agua enfriada con hielo 1/1 y acetato de etilo, las capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua enfriada con hielo/salmuera 1/1, secadas sobre sulfato de sodio y el solvente fue evaporado *in vacuo* para dar el compuesto del título (24 mg, 52 µmol, 90%) como un aceite amarillo claro.

EM: 459.3 (M-H)⁻.

Ejemplo 3

a) Éster terc-butílico del ácido [4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-indol-1-il]-acético

Una dispersión de hidruro de sodio en aceite mineral (55%, 61 mg, 1.4 mmol) se agregó a una solución de 4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-1H-indol [251 mg, 1 mmol; Solicitud de Patente Europea (1986), EP 206225 A2] y éster terc-butílico del ácido bromo-acético (160 µl, 1.1 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a 0°C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue calentada naturalmente a temperatura ambiente, se agita durante 14 horas y se enfría a 0°C. Se agregaron agua enfriada con hielo (10 ml) y HCl concentrado (2 ml) y la mezcla se extrae tres veces con diclorometano. Los extractos combinados fueron lavados con salmuera y agua y secados sobre sulfato de sodio. El solvente fue separado bajo presión reducida para dar un líquido amarillo que fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/AcOEt) para dar 246 mg (0.68 mmol, 67%) del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

EM: 379.5(M+NH₄)⁺, 362.3 (M+H)⁺.

b) Éster terc-butílico del ácido (4-hidroxi-indol-1-il)-acético

A una solución enfriada con hielo de 198 mg (0.55 mmol) del éster terc-butílico del ácido [4-(terc-butílico dimetil-silanilo)-indol-1-il]-acético en 2 ml de THF se agrega una solución 1M de hidrato de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0.55 ml, 0.55 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó éter dietílico y la solución de éter fue lavada con una solución de NH₄Cl acuosa saturada, agua y salmuera. La evaporación del solvente bajo presión reducida dio 49 mg (0.2 mmol, 36%) del éster terc-butílico del ácido (4-hidroxi-indol-1-il)-acético como cristales blancos.

EM: 265.5 (M+NH₄)⁺, 248.4 (M+H)⁺.

c) Éster terc-butílico del ácido [rac]-(4-{2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético

A una solución enfriada con hielo del éster terc-butílico del ácido (4-hidroxi-indol-1-il)-acético (49 mg, 0.2 mmol), [rac]-2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol [62 mg, 0.2 mmol; Solicitud Internacional PCT (2002), WO 02/062774 A1] y trifenilfosfina (70 µl, 0.3 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se agregó N,N,N',N'-tetrametil azodicarboxamida (51 mg, 0.3 mol) bajo una atmósfera de argón. El baño de enfriamiento fue separado y la agitación se continua durante 14 horas. La filtración sobre celite y la evaporación del solvente bajo presión reducida dio un aceite amarillo que fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/AcOEt) para dar 13 mg (24 µmol, 12%) del compuesto del título como un aceite amarillo.

EM: 545.4 (M+H)⁺.

d) *Ácido [rac]-(4-{2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 c), el éster terc-butílico del ácido [rac]-(4-{2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético fue tratado con NaOH para obtener el ácido [rac]-(4-{2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético como un aceite amarillo.

EM: 487.1 (M-H)⁻.

Ejemplo 4

a) *Éster terc-butílico del ácido [rac]-2-{4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il-metoxi]-indol-1-il}-propiónico*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 b), el 4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il-metoxi]-1H-indol (ejemplo 1 a)) se hizo reaccionar con éster terc-butílico del ácido 2-bromo-propiónico en la presencia de hidruro de sodio para obtener el éster terc-butílico del ácido [rac]-2-{4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il-metoxi]-indol-1-il}-propiónico como un aceite amarillo.

EM: 517.4 (M+H)⁺.

b) *Ácido [rac]-2-{4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il-metoxi]-indol-1-il}-propiónico*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 c), el éster terc-butílico del ácido [rac]-2-{4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il-metoxi]-indol-1-il}-propiónico fue tratado con NaOH para obtener el [rac]-2-{4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il-metoxi]-indol-1-il}-propiónico como una goma amarilla clara.

EM: 459.2 (M-H)⁻.

Ejemplo 5

a) *[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-acetonitrilo*

El cianuro de tetrabutilamonio (18.5 g, 67 mmol) se agrega a una solución de 5-clorometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol [15.0 g, 51 mmol; Solicitud internacional PCT (2002), WO 0292590 A1] en acetonitrilo (340 ml). La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas, se agrega una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada/agua enfriada con hielo 1/1 y acetato de etilo y se separaron las capas. La capa acuosa es extraída con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua enfriada con hielo/salmuera 1/1, se secan sobre sulfato de sodio y el solvente fue evaporado *in vacuo* para dar un aceite pardo el cual fue purificado por cromatografía de columna (gel de sílice, n-heptano/CH₂Cl₂) para dar 8.58 g (30 mmol, 59%) del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

EM: 282.1 (M)⁺.

b) *Ácido [4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-acético*

Una mezcla de [4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-acetonitrilo (8.86 g, 31 mmol), hidróxido de sodio (12.5 g, 314 mmol), agua (160 ml) y etanol (160 ml) se agita vigorosamente a 100°C durante 2.5 h. La mezcla de reacción fue vertida sobre hielo triturado y HCl acuoso y se extrae tres veces con diclorometano. Los extractos combinados fueron lavados con agua y salmuera y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación del solvente bajo presión reducida dio 9.5 g (cuantitativo) del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

EM: 302.0 (M+H)⁺.

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

Una solución de ácido [4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-acético (6.01 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano (180 ml) se trata a 0°C con una solución 1M de BH₃*THF en tetrahidrofurano (49.8 ml, 49.8 mmol). El baño de enfriamiento fue separado y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h. El apagado cuidadoso con MeOH y agua enfriada con hielo, extracción dos veces con AcOEt, lavado con agua enfriada con hielo/salmuera 1/1, secado sobre sulfato de magnesio, y evaporación del solvente, dejó un producto crudo que se somete a reflujo durante 30 minutos en MeOH para liberar cuantitativamente el alcohol libre. El solvente fue evaporado *in vacuo* y

ES 2 313 022 T3

el residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/MeOH) para dar 5.68 g (20 mmol, 99%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

EM: 287.1 (M)⁺.

d) Éster *terc*-butílico del ácido (4-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 3 c], el éster *terc*-butílico del ácido (4-hidroxi-indol-1-il)-acético (ejemplo 3 b]) se hace reaccionar con el 2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol en la presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de di-*terc*-butilo para dar el éster *terc*-butílico del ácido (4-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético como cristales blancos.

EM: 517.4 (M+H)⁺.

e) Ácido (4-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 c], el éster *terc*-butílico del ácido (4-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético fue tratado con NaOH para obtener el ácido (4-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético como un sólido blanco.

MS: 459.2 (M-H)⁺.

Ejemplo 6

a) Éster *terc*-butílico del ácido [6-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-indol-1-il]-acético

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 b], el 6-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-1H-indol se hizo reaccionar con el éster *terc*-butílico del ácido bromo-acético en la presencia de hidruro de sodio para obtener el ácido [6-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-indol-1-il]-acético como un líquido incoloro.

MS: 362.4 (M+H)⁺.

b) Éster *terc*-butílico del ácido (6-hidroxi-indol-1-il)-acético

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 3 b], el éster *terc*-butílico del ácido [6-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-indol-1-il]-acético se trata con hidrato del fluoruro de tetrabutilamonio para obtener el éster *terc*-butílico del ácido (6-hidroxi-indol-1-il)-acético como un aceite amarillo.

EM: 265.5 (M+NH₄)⁺, 248.4 (M+H)⁺.

c) Éster *terc*-butílico del ácido {6-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 3 c], el éster *terc*-butílico del ácido (6-hidroxi-indol-1-il)-acético se hizo reaccionar con el [2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol [Solicitud internacional (2002), WO 02/062774 A1] en la presencia de tributilfosfina y N,N,N',N'-tetrametil azodicarboxamida para dar el ácido {6-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético como un sólido blanco.

EM: 506.5 (M+NH₄)⁺, 489.3 (M+H)⁺.

d) Ácido {6-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 c], el éster *terc*-butílico del ácido {6-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético se trató con NaOH para obtener el ácido {6-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético como un sólido anaranjado.

EM: 431.2 (M-H)⁻.

ES 2 313 022 T3

Ejemplo 7

a] *Éster terc-butílico del ácido (6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético*

5 En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 3 c], el éster terc-butílico del ácido (6-hidroxi-indol-1-il)-acético (ejemplo 6 b]) se hace reaccionar con el 2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol (ejemplo 5 c]) en la presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de di-terc-butilo para dar el éster terc-butílico del ácido (6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético como un aceite amarillo claro.

10 EM: 517.4 (M+H)⁺.

b] *Ácido (6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético*

15 En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 c], el éster terc-butílico del ácido (6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético fue tratado con NaOH para obtener ácido (6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético como un sólido de color blancuzco.

20 EM: 459.2 (M-H)⁻.

Ejemplo 8

25 a] *5-yodometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol*

Una suspensión de 5-clorometil-4-metoxi-2-(trifluorometil-fenil)-tiazol [4 g, 13.7 mmol; Solicitud internacional PC (2002), WO 0262774 A1] e yoduro de sodio (10.3 g, 68.6 mmol) en acetona (70 ml) se agita a la temperatura de reflujo durante 2 horas bajo una atmósfera de argón. El precipitado amarillo fue retirado por filtración, el filtrado se evapora a sequedad bajo presión reducida y se disuelve en éter terc-butil metílico y salmuera/agua enfriada con hielo 1/1. La capa acuosa se extrae una vez más con éter terc-butil metílico, los extractos combinados fueron lavados con agua enfriada con hielo/tiosulfato de sodio acuoso, agua enfriada con hielo/salmuera 1/1 y se secan sobre sulfato de sodio. El solvente fue separado bajo presión reducida y el residuo se recrystalizó a partir de éter terc-butil metílico/heptano para dar 2.5 g, (6.5 mmol, 48%) del compuesto del título como cristales amarillos.

35 EM: 383.9 (M+H)⁺.

b] *Éster etílico del ácido 3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propiónico*

40 Una solución del acetato de etilo (2.24 ml, 22.8 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se agrega a una solución enfriada a -78°C de LDA (solución 2 M en tetrahidrofurano/n-heptano; 9.8 ml, 19.6 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) dentro del transcurso de 30 minutos bajo una atmósfera de argón. La solución fue agitada durante 30 minutos a -78°C y se agrega DMPU (3.9 ml, 32.6 mmol) dentro del transcurso de 20 minutos. Una solución de 5-yodometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol (2.5 g, 6.5 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se agrega dentro del transcurso de 30 minutos y la agitación se continúa durante 30 minutos adicionales. La mezcla fue calentada naturalmente a la temperatura ambiente, agitada durante una hora y se vertió sobre cloruro de amonio acuoso/agua enfriada con hielo 1/1. La extracción dos veces con acetato de etilo fue seguida por el lavado de los extractos combinados con agua enfriada con hielo/salmuera 1/1 (dos veces), secado sobre sulfato de sodio y eliminación del solvente bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/AcOEt) y se cristaliza a partir de heptano/diclorometano para dar 480 mg (1.4 mmol, 21%) del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

EM: 344.3 (M+H)⁺.

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

Una solución del éster etílico del ácido 3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propiónico (470 mg, 1.4 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se agrega a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (53 g, 1.4 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente dentro del transcurso de 5 minutos. La mezcla fue agitada durante 5 h, se enfría a 0°C y se trata con precaución con agua (5 ml) y NaOH acuoso al 10% (1 ml). La mezcla de reacción se filtra sobre celite, se agrega agua enfriada con hielo/acetato de etilo 1/1 y las capas fueron separadas. La capa acuosa se extrae una vez más con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavan con agua enfriada con hielo/salmuera 1/1 y se secan sobre sulfato de sodio. La eliminación del solvente bajo presión reducida dio un aceite amarillo que fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/AcOEt) para dar 285 mg, 950 µmol, 69%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

EM: 302.4 (M+H)⁺.

ES 2 313 022 T3

d) *Éster terc-butílico del ácido (4-{3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 3 c), el éster terc-butílico del ácido (4-hidroxi-indol-1-il)-acético (ejemplo 3 b)) se hace reaccionar con 3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol en la presencia de tributilfosfina y N,N,N',N'-tetrametil azodicarboxamida para dar el éster terc-butílico del ácido (4-{3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético como una goma incolora.

EM: 553.3 (M+Na)⁺, 531.4 (M+H)⁺.

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

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 c), el éster terc-butílico del ácido (4-{3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético fue tratado con NaOH para obtener el ácido (4-{3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético como un sólido blanco.

EM: 473.0 (M-H)⁻.

Ejemplo 9

a) *Éster terc-butílico del ácido [rac]-(6-{2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 3 c), el éster ter-butílico de ácido (6-hidroxi-indol-1-il)-acético (ejemplo 6 b)) se hizo reaccionar con el [rac]-2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol [Solicitud internacional PCT (2002), WO 02/062774 A1] en la presencia de tributilfosfina y N,N,N',N'-tetrametil azodicarboxamida para dar el éster terc-butílico del ácido [rac]-(6-{2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético como una goma amarilla clara.

EM: 545.4 (M+H)⁺.

b) *Ácido [rac]-(6-{2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 c), el éster terc-butílico del ácido [rac]-(6-{2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético se trata con NaOH para obtener el ácido [rac]-(6-{2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético como un sólido amarillo.

EM: 487.0 (M-H)⁻.

Ejemplo 10

a) *Éster terc-butílico del ácido (6-{3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 3 c), el éster terc-butílico del ácido (6-hidroxi-indol-1-il)-acético (ejemplo 6 b)) se hizo reaccionar con el 3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol (ejemplo 8 c)) en la presencia de tributilfosfina y N,N,N',N'-tetrametil azodicarboxamida para dar el éster terc-butílico del ácido (6-{3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético como una goma incolora.

EM: 531.4 (M+H)⁺.

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

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 b), el éster terc-butílico del ácido (6-{3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético se trata con LiOH para obtener el ácido (6-{3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético como un sólido blanco.

EM: 473.0 (M-H)⁻.

Ejemplo 11

a) *Éster terc-butílico del ácido (S)-(6-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 3 c], el éster terc-butílico del ácido (6-hidroxi-indol-1-il)-acético (ejemplo 6 b]) se hace reaccionar con el (R)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol [ee = 79%; solicitud internacional PCT (2002), WO 02/062774 A1] en la presencia de tributildifosfina y N,N,N',N'-tetrametil azodicarboxamida para obtener el éster terc-butílico del ácido (S)-(6-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético como un líquido incoloro. La configuración fue asignada tentativamente como S de acuerdo con R. Cadilla *et al*; Solicitud internacional PCT (2002), WO 02/062774 A1 y el mecanismo del tipo S_N2 aceptado generalmente de la reacción de Mitsunobu.

EM: 517.3 (M+H)⁺.

b) *Ácido (S)-(6-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 c], el éster terc-butílico del ácido (S)-(6-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético se trata con LiOH para obtener el ácido (S)-(6-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético como un aceite anaranjado. De acuerdo con CLAR quiral (Chiralpak-ADH), el exceso enantiomérico se cuantifica en 69%.

EM: 459.2 (M-H)⁻.

Ejemplo 12

a) *Éster terc-butílico del ácido (R)-(6-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 3 c], el éster terc-butílico del ácido (6-hidroxi-indol-1-il)-acético (ejemplo 6 b]) se hace reaccionar con el (S)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol [ee = 95%; solicitud internacional PCT (2002), WO 02/062774 A1] en la presencia de tributildifosfina y N,N,N',N'-tetrametil azodicarboxamida para obtener el éster terc-butílico del ácido (R)-(6-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético como un aceite incoloro. La configuración fue asignada tentativamente como R de acuerdo con R. Cadilla *et al*; Solicitud internacional PCT (2002), WO 02/062774 A1 y el mecanismo del tipo S_N2 aceptado generalmente de la reacción de Mitsunobu.

EM: 517.3 (M+H)⁺.

b) *Ácido (R)-(6-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 c], el éster terc-butílico del ácido (R)-(6-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético se trata con LiOH para obtener el (R)-(6-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético como un sólido pardo claro. De acuerdo con la CLAR quiral (Chiralpak-ADH), el exceso enantiomérico se cuantifica en 89%.

EM: 459.1 (M-H)⁻.

Ejemplo 13

a) *Éster terc-butílico del ácido [6-(5-metil-2-fenil-tiazol-4-ilmetoxi)-indol-1-il]-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 a], el éster terc-butílico del ácido (6-hidroxi-indol-1-il)-acético (ejemplo 6 b]) se hizo reaccionar con el 4-bromometil-5-metil-2-fenil-tiazol [solicitud internacional PCT (2001), WO 0119805 A1] en la presencia de carbonato de cesio e yoduro de potasio en acetona durante 14 h a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un aceite amarillo.

EM: 435.3 (M+H)⁺.

b) *Ácido [6-(5-metil-2-fenil-tiazol-4-ilmetoxi)-indol-1-il]-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 c], el éster terc-butílico del ácido [6-(5-metil-2-fenil-tiazol-4-ilmetoxi)-indol-1-il]-acético se trata con LiOH para obtener el ácido [6-(5-metil-2-fenil-tiazol-4-ilmetoxi)-indol-1-il]-acético como una espuma amarilla clara.

EM: 377.0 (M-H)⁻.

ES 2 313 022 T3

Ejemplo 14

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

Una solución de 5-hidroxi-indol (5 g, 38 mmol), cloruro de *terc*-butildimetilsililo (6.13 g, 39.4 mmol) e imidazol (5.37 g, 68.1 mmol) en DMF (50 ml) se agita durante 20 h a TA. Se agrega éter dietílico y la mezcla de lava con HCl 1N y agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida para dar 9.4 g (38 mmol, cuant.) del 5-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-1H-indol.

EM: 248.1 (M+H)⁺.

b) Éster etílico del ácido [5-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-indol-1-il]-acético

Una suspensión del 5-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-1H-indol (9.2 g, 37.2 mmol), bromoacetato de etilo (4.79 ml, 40.9 mmol) y carbonato de cesio (36.4 g, 111.5 mmol) en DMF (140 ml) se agita durante 3 h a TA. Se agrega éter dietílico y la mezcla se lava con HCl 1N y agua, y se seca sobre sulfato de sodio. La fase de éter se concentra bajo presión reducida para dar 12.93 g (cuant.) de éster etílico del ácido [5-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-indol-1-il]-acético que fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM: 334.1 (M+H)⁺.

c) Éter etílico del ácido (5-hidroxi-indol-1-il)-acético

A una solución enfriada con hielo del éster etílico del ácido [5-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-indol-1-il]-acético (12.9 g, 38.7 mmol) en THF (130 ml) se agrega hidrato del fluoruro de tetrabutilamonio (12.5 g, 38.7 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 h a TA, se diluye con éter dietílico y se lava con HCl 1N y agua. La evaporación del solvente bajo presión reducida dio 7.07 g (32.2 mmol, 83%) del éter etílico del ácido (5-hidroxi-indol-1-il)-acético.

EM: 220.1 (M+H)⁺.

d) [*rac*]-5-(1-cloro-etil)-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol

Una solución de [*rac*]-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol (200 mg, 0.7 mmol; Solicitud internacional PCT (2002), WO 02/062774 A1) en diclorometano (2 ml) se agrega cloruro de tionilo (0.1 ml, 1.4 mmol) a -10°C. El baño de enfriamiento se separa después de 10 minutos y la agitación se continua durante 30 minutos. El solvente se separa bajo presión reducida y el residuo se seca bajo vacío para dar 220 mg (0.7 mmol, cuant.) del compuesto del título como un sólido amarillo que fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

e) Éster etílico del ácido [*rac*]-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 a), el éster etílico del ácido (5-hidroxi-indol-1-il)-acético se hizo reaccionar con [*rac*]-5-(1-cloro-etil)-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol en la presencia de carbonato de cesio e yoduro de potasio en N,N-dimetilformamida durante 4 h a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

EM: 489.1 (M+H)⁺.

f) Ácido [*rac*]-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 c), el éster etílico del ácido [*rac*]-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético se trata con LiOH para obtener ácido [*rac*]-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético como un sólido amarillo.

EM: 459.3 (M-H)⁻.

Ejemplo 15

a) éster *terc*-butílico del ácido (6-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético

En analogía con el procedimiento descrito 3 c), el éster *terc*-butílico del ácido (6-hidroxi-indol-1-il)-acético (ejemplo 6 b)) se hace reaccionar con el 2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etanol [solicitud internacional PCT (2001), WO 01/00603 A1] en la presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de di-*terc*-butilo para dar el éster *terc*-

butílico del ácido (6-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético como un aceite incoloro.

EM: 517.4 (M+H)⁺.

b) *Ácido (6-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético*

En analogía con el procedimiento en el ejemplo 2 c), el éster terc-butílico del ácido (6-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético se trata con LiOH para obtener el ácido (6-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético como cristales blancuzcos.

EM: 459.4 (M-H)⁻.

Ejemplo 16

a) *Éster metílico del ácido [2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-acético*

Una solución del ácido [2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-acético (3 g, 10.4 mmol) y mono-hidrato del ácido p-toluenosulfónico (0.5 g, 2.6 mmol) en metanol (30 ml) y ortoformiato de trimetilo (2 ml) se calienta bajo reflujo durante 5 horas. Después de la neutralización con una solución de bicarbonato de sodio acuosa y evaporación de los solventes bajo presión reducida, el residuo se redissuelve en éter terc-butil metílico y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación del solvente dio 2.65 g (8.8 mmol, 84%) del éster metílico del ácido [2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-acético como un sólido pardo claro.

EM: 302.2 (M+H)⁺.

b) *2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etanol*

En analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 8 c), el éster metílico del ácido [2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-acético se reduce con hidruro de litio y aluminio para dar el [2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etanol como un sólido blanco.

c) *Éster terc-butílico del ácido (6-{2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético*

En analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 3 c), el éster terc-butílico del ácido (6-hidroxi-indol-1-il)-acético (ejemplo 6 b)) se hace reaccionar con el 2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etanol en la presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de di-terc-butilo para dar el éster terc-butílico del ácido (6-{2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético como un sólido amarillo.

EM: 503.3 (M+H)⁺.

d) *Ácido (6-{2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético*

En analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 2 c), el éster terc-butílico del ácido (6-{2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético se trata con LiOH para obtener el ácido (6-{2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético como un sólido pardo.

EM: 445.0 (M-H)⁻.

Ejemplo 17

a) *6-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3-cloro-1H-indol*

Una solución de N-clorosuccinimida (270 mg, 2 mmol) en diclorometano (4 ml) se agrega dentro del transcurso de 30 minutos a una solución de 6-(terc-butil-dimetil-silanilo)-1H-indol (500 mg, 2 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C bajo una atmósfera de argón. La solución se calienta de manera natural hasta la temperatura ambiente y se agita durante 2 h. Se agrega agua enfriada con hielo y la mezcla se extrae dos veces con éter terc-butil metílico. Los extractos combinados se secan sobre sulfato de sodio y el solvente se separa bajo presión reducida para dar 560 mg (1.98 mmol, 98%) del compuesto del título como un sólido rojo el cual fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM: 282.2 (M+H)⁺.

b) *Éster terc-butílico del ácido [6-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3-cloro-indol-1-il]-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 b), el 6-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3-cloro-1H-indol se hace reaccionar con el éster terc-butílico del ácido bromo-acético en la presencia de carbonato de cesio en DMF para obtener el éster terc-butílico del ácido [6-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3-cloro-indol-1-il]-acético como un aceite amarillo.

EM: 504.4 (M+H)⁺.

c) *Éster terc-butílico del ácido (3-cloro-6-hidroxi-indol-1-il)-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 3 b), el éster terc-butílico del ácido [6-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3-cloro-indol-1-il]-acético se trata con hidrato del fluoruro de tetrabutilamonio para obtener el éster terc-butílico del ácido (3-cloro-6-hidroxi-indol-1-il)-acético como una goma incolora.

EM: 299.3 (M+NH₄)⁺, 282.2 (M+H)⁺.

d) *Éster terc-butílico del ácido (3-cloro-6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 3 c), el éster terc-butílico del ácido (3-cloro-6-hidroxi-indol-1-il)-acético se hace reaccionar con 2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol (ejemplo 5 c)) en la presencia de trietilfosfina y azodicarboxilato de di-terc-butilo para dar el éster terc-butílico del ácido (3-cloro-6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético como un aceite amarillo claro.

EM: 551.3 (M+H)⁺.

e) *Ácido (3-cloro-6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 c), el éster terc-butílico del ácido (3-cloro-6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético se trata con LiOH para obtener el ácido (3-cloro-6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético como un sólido amarillo claro.

EM: 493.0 (M-H)⁻.

Ejemplo 18

a) *[rac]-3-[1,3]dioxan-2-il-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol*

A una solución de 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbaldehído (200 mg, 0.74 mmol) en tetrahidrofuran (2 ml) se agrega lentamente una solución 0.5 M de bromuro de (1,3-dioxan-2-ilet) magnesio en tetrahidrofuran (2.06 ml, 1.03 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita 1 h a temperatura ambiente, se agrega una solución de NH₄Cl acuosa, saturada (15 ml) y la mezcla se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas dos veces con salmuera/agua enfriada con hielo 1/1 y se secan sobre sulfato de sodio. El solvente se separa bajo presión reducida para dar 280 mg (0.72 mmol, 98%) del compuesto del título como un aceite incoloro el cual se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

EM: 388.2 (M+H)⁺, 330.5.

b) *Éster terc-butílico del ácido [rac]-(6-{3-[1,3]dioxan-2-il-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 3 c), el éster terc-butílico del ácido (6-hidroxi-indol-1-il)-acético (ejemplo 6 b)) se hace reaccionar con [rac]-3-[1,3]dioxan-2-il-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propan-1-ol en la presencia de N,N,N',N'-tetrametil azodicarboxamida para obtener el éster terc-butílico del ácido [rac]-(6-{3-[1,3]dioxan-2-il-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético como un aceite amarillo.

EM: 617.6 (M+H)⁺.

ES 2 313 022 T3

c] ácido [rac]-(6-{3-[1,3]dioxan-2-il-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 c], el éster terc-butílico del ácido [rac]-(6-{3-[1,3]dioxan-2-il-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético se trata con LiOH para obtener el ácido [rac]-(6-{3-[1,3]dioxan-2-il-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético como un aceite amarillo.

EM: 559.3 (M-H)⁻.

Ejemplo 19

a] Éster etílico del ácido 4-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico

Una solución de la 3-trifluorometil-tiobenzamida (5 g, 23.2 mmol) y 2-cloro-acetoacetato de etilo (3.2 ml, 23.2 mmol) en etanol (300 ml) se calienta a la temperatura de reflujo durante 14 horas. El solvente se separa bajo presión reducida y el residuo se reparte entre agua enfriada con hielo y acetato de etilo. Las capas fueron separadas y la fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados dos veces con agua enfriada con hielo/salmuera 1/1 y se secan sobre sulfato de sodio. El solvente se separa bajo presión reducida para dar un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, ciclohexano/diclorometano) para dar 5.1 g (16.2 mmol, 70%) del compuesto del título como cristales incoloros.

EM: 316.1 (M+H)⁺.

b] [4-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 8 c], el éster etílico del ácido 4-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico se redujo con hidruro de litio y aluminio para dar el [4-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol como un líquido incoloro.

EM: 274.2 (M+H)⁺.

c] 5-clorometil-4-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol

A una solución del [4-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanol (1.2 g, 4.4 mmol) en cloroformo (7 ml) se agrega cloruro de tionilo (0.64 ml, 8.8 mmol) a -10°C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos, se agrega una solución de bicarbonato de sodio acuosa, saturada/agua enfriada con hielo 1/1 y las capas fueron separadas. La capa acuosa se extrae dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas fueron lavadas con agua enfriada con hielo/salmuera 1/1 y se secan sobre sulfato de sodio. El solvente se evapora *in vacuo* para dar el compuesto del título (1.2 g, 4.1 mmol, 94%) como un aceite amarillo que fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

d] [4-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-acetonitrilo

El cianuro de tetrabutilamonio (1.44 g, 5.4 mmol) se agrega a una solución de 5-clorometil-4-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol (1.2 g, 4.1 mmol) en acetonitrilo (27 ml). La solución se agita a temperatura ambiente durante 16 h, se agrega una solución de bicarbonato de sodio acuosa, saturada/agua enfriada con hielo 1/1 y acetato de etilo y las capas se separan. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavan con agua enfriada con hielo/salmuera 1/1, se secan sobre sulfato de sodio y el solvente se evapora *in vacuo* para dar un aceite pardo que fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice, pentano/acetato de etilo) para dar 700 mg (2.5 mmol, 60%) del compuesto del título como un aceite anaranjado.

e] Ácido [4-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-acético

Una suspensión del [4-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-acetonitrilo (700 mg, 2.5 mmol) e hidróxido de sodio (992 mg, 24.8 mmol) en agua (4.5 ml) y etanol (4.5 ml) se agita vigorosamente a 85°C durante 14 h. Luego se vierte la mezcla de reacción sobre hielo triturado y HCl acuoso y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y salmuera y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación de los solventes bajo presión reducida dejó 430 mg (1.4 mmol, 58%) del ácido [4-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-acético como un sólido amarillo.

EM: 302.2 (M+H)⁺.

f) 2-[4-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol

Una solución de [4-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-acético (430 mg, 1.4 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se trata a 0°C con una solución 1 N de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ en tetrahidrofurano (3.6 ml, 3.6 mmol). El baño de enfriamiento fue separado y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h. El apagado cuidadoso con MeOH y agua enfriada con hielo, la extracción dos veces con AcOEt, del lavado con agua enfriada con hielo/salmuera 1/1, secado sobre sulfato de magnesio y evaporación del solvente, dejó un producto crudo que se somete a reflujo durante 30 minutos en MeOH para liberar cuantitativamente el alcohol libre. El solvente fue evaporado *in vacuo* y el residuo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice, n-heptano/acetato de etilo) para dar 230 mg (0.8 mmol, 56%) del compuesto del título como un aceite amarillo.

EM: 288.2 (M+H)⁺.

g) Éster terc-butílico del ácido (6-{2-[4-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 3 c), el éster terc-butílico del ácido (6-hidroxi-indol-1-il)-acético (ejemplo 6 b)) se hizo reaccionar con 2-[4-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol en la presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de di-terc-butilo para dar el éster terc-butílico del ácido (6-{2-[4-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético como un aceite incoloro.

EM: 571.5 (M+H)⁺.

h) Ácido (6-{2-[4-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 c), el éster terc-butílico del ácido (6-{2-[4-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético se trata con LiOH para obtener el ácido (6-{2-[4-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético como un sólido amarillo.

EM: 459.1 (M-H)⁻.

Ejemplo 20

a) Éter terc-butílico del ácido {6-[2-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-il)-etoxi]-indol-1-il}-acético

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 3 c), el éster terc-butílico del ácido (6-hidroxi-indol-1-il)-acético (ejemplo 6 b)) se hace reaccionar con el 2-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-il)-etanol [U. H. Lindberg, G. Bexell, B. Ulff, Acta Pharmaceutica Suecica 1971, 8,49-58] en la presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de di-terc-butilo para dar el éter terc-butílico del ácido {6-[2-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-il)-etoxi]-indol-1-il}-acético como un aceite incoloro.

EM: 449.4 (M+H)⁺.

b) Ácido {6-[2-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-il)-etoxi]-indol-1-il}-acético

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 c), el éter terc-butílico del ácido {6-[2-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-il)-etoxi]-indol-1-il}-acético se trata con LiOH para obtener el ácido {6-[2-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-il)-etoxi]-indol-1-il}-acético como un sólido blancuzco.

EM: 391.1 (M-H)⁻.

Ejemplo 21

a) 3-bromo-1-(terc-butil-dimetil-silanilo)-6-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1H-indol

Una solución 1.6 M de BuLi en pentano (6.57 ml, 10.5 mmol) se agrega a una solución de 6-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1H-indol (2 g, 8.1 mmol) en THF (40 ml) a -78°C dentro del transcurso de 20 minutos bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita durante 20 minutos a -78°C. Se agrega cloruro de terc-butil-dimetil sililo (1.6 g, 10.5 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 10 minutos a -78°C y durante 1 h a TA. La mezcla se enfría a -78°C, N-bromosuccinimida (1.6 g, 8.9 mmol) fue agregada y se continua la agitación durante 1 hora a -78°C y durante 1 h a TA. La solución se diluye con éter dietílico y se lava con una solución de NaHCO_3 acuosa, saturada y agua. La fase de éter se seca sobre sulfato de sodio, se concentra bajo presión reducida

ES 2 313 022 T3

y el residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, n-heptano/acetato de etilo 1:19) para dar 2.64 g (6 mmol, 74%) de 3-bromo-1-(terc-butil-dimetil-silanil)-6-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-1H-indol como un sólido pardo.

5 EM: 440.4 (M+H)⁺.

b] 1-(terc-butil-dimetil-silanil)-6-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-3-metil-1H-indol

10 Una solución 1.5 M de terc-butil-litio en pentano (3.3 ml, 4.99 mmol) se agrega por goteo a una solución de 3-bromo-1-(terc-butil-dimetil-silanil)-6-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-1H-indol (1 g, 2.27 mmol) en THF (6 ml) a -78°C bajo una atmósfera de argón. Después de 15 minutos se agrega yoduro de metilo (0.28 ml, 4.54 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a -78°C y luego durante 2 h a TA. Después de apagado con una solución de NaHCO₃ acuosa, saturada, la mezcla de reacción se reparte entre éter y agua. La fase de éter se seca sobre sulfato de sodio y se concentra *in vacuo* para dar 863 mg (2.3 mmol, cuant.) de 1-(terc-butil-dimetil-silanil)-6-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-3-metil-1H-indol como cristales rojos.

c] 3-metil-1H-indol-6-ol

20 En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 3 b], el 1-(terc-butil-dimetil-silanil)-6-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-3-metil-1H-indol se trata con el hidrato de fluoruro de tetrabutilamonio para obtener el 3-metil-1H-indol-6-ol como cristales pardos.

25 EM: 146.0 (M-H)⁻.

d] 3-metil-6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-1H-indol

30 En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 3 c], el 3-metil-1H-indol-6-ol se hace reaccionar con 2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol (ejemplo 5 c]) en la presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de di-terc-butilo para dar el 3-metil-6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-1H-indol como un sólido amarillo.

35 EM: 417.3 (M+H)⁺.

e] Éster terc-butílico del ácido (3-metil-6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético

40 En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 3 a], el 3-metil-6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-1H-indol se hace reaccionar con bromoacetato de terc-butilo en la presencia de hidruro de sodio para obtener el éster terc-butílico del ácido (3-metil-6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético como una goma incolora.

45 EM: 531.6 (M+H)⁺.

f] Ácido (3-metil-6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético

50 En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 c], el éster terc-butílico del ácido (3-metil-6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético se trata con LiOH para obtener el ácido (3-metil-6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético como un sólido blancuzco.

55 EM: 473.0 (M-H)⁻.

Ejemplo 22

60 a] 1-(terc-butil-dimetil-silanil)-6-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-3-propil-1H-indol

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 21 b], el 3-bromo-1-(terc-butil-dimetil-silanil)-6-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-1H-indol (ejemplo 21 a]) se trata con terc-butil-litio e yoduro de propilo para dar el 1-(terc-butil-dimetil-silanil)-6-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-3-propil-1H-indol como un líquido rojo.

65

b] 3-propil-1H-indol-6-ol

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 3 b], el 1-(terc-butil-dimetil-silanil)-6-(terc-butil-dimetil-silanilo)-3-propil-1H-indol se trata con el hidrato del fluoruro de tetrabutilamonio para obtener el 3-propil-1H-indol-6-ol como cristales blancos.

EM: 176.3 (M+H)⁺.

c] 6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-3-propil-1H-indol

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 3 c], el 3-propil-1H-indol-6-ol se hace reaccionar con el 2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etanol (ejemplo 5 c]) en la presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de di-terc-butilo para dar el 6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-3-propil-1H-indol como un aceite amarillo.

EM: 445.5 (M+H)⁺.

d] Éster terc-butílico del ácido (6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-3-propil-indol-1-il)-acético

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 3 a], el 6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-3-propil-1H-indol se hace reaccionar con bromoacetato de terc-butilo en la presencia de hidruro de sodio para obtener el éster terc-butílico del ácido (6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-3-propil-indol-1-il)-acético como un aceite incoloro.

EM: 559.3 (M+H)⁺.

e] Ácido (6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-3-propil-indol-1-il)-acético

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 c], el éster terc-butílico del ácido (6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-3-propil-indol-1-il)-acético se trató con LiOH para obtener el ácido (6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-3-propil-indol-1-il)-acético como un sólido pardo.

EM: 503.3 (M+H)⁺.

Ejemplo 23

a] Clorhidrato del 4,5-dimetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol

Una solución de la 4-trifluorometil-tiobenzamida (4 g, 19.5 mmol) y 3-cloro-2-butanona (3.9 ml, 39 mmol) en isopropanol (20 ml) se calienta a reflujo durante 30 h bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se concentra a un volumen de 10 ml, se enfría a 50°C y se agrega éter diisopropílico (20 ml) por goteo. La solución se enfría a temperatura ambiente, los cristales resultantes se retiraron por filtración, se lavan con éter diisopropílico enfriado con hielo y se secan *in vacuo* para dar 2.6 g (8.9 mmol, 45%) del compuesto del título como cristales blancuzcos.

EM: 258.4 (M+H)⁺.

b] 4-bromometil-5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol

El clorhidrato de 4,5-dimetil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol (2.6 g, 8.9 mmol) se suspende en acetato de etilo y agua enfriada con hielo. Se agrega trietilamina (1.2 ml, 8.9 mmol), la capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera/agua enfriada con hielo 1/1, se secan sobre sulfato de sodio y el solvente se separa bajo presión reducida. El residuo se seca *in vacuo* y se disuelve en acetonitrilo (30 ml) bajo una atmósfera de argón. La solución se enfría a 0°C, se agregan n-bromosuccinimida (2.05 g, 11.5 mmol) y 2,2'-azobis (metil propionitrilo) (145 mg, 0.89 mmol) fueron agregados y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 14 h. Se agregó agua y el precipitado formado fue retirado por filtración, se lava con agua y se seca *in vacuo* para dar cristales amarillos. Los cristales fueron purificados por cromatografía en columna (gel de sílice n-heptano/diclorometano) para dar 385 mg (1.2 mmol, 13%) del compuesto del título como cristales blancuzcos.

EM: 336.2 (M+H)⁺.

c] *Éster terc-butílico del ácido {6-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 a], el éster terc-butílico del ácido (6-hidroxi-indol-1-il)-acético (ejemplo 6 b]) se hace reaccionar con el 4-bromometil-5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol en la presencia de carbonato de cesio e yoduro de potasio en acetona durante 72 h a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un aceite incoloro.

EM: 503.3 (M+H)⁺.

d] *Ácido {6-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 c], el éster terc-butílico del ácido {6-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético se trata con LiOH para obtener el ácido {6-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético como un sólido amarillo.

EM: 447.1 (M+H)⁺.

Ejemplo 24

a] *Éster terc-butílico del ácido (6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 3 c], el éster terc-butílico del ácido (6-hidroxi-indol-1-il)-acético (ejemplo 6 b]) se hace reaccionar con el 2-[5-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-4-il]-etanol {preparado a partir del éster etílico del ácido 4-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico (solicitud internacional PCT (2001) WO 2001040207 A1) en analogía con los procedimientos descritos en los ejemplos 19 b] hasta 19 f]} en la presencia de trifetilfosfina y azodicarboxilato de di-terc-butilo para dar el éster terc-butílico del ácido (6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético como un aceite amarillo.

EM: 533.5 (M+H)⁺.

b] *Ácido (6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 c], el éster terc-butílico del ácido (6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético se trata con LiOH para obtener el ácido (6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético como un sólido anaranjado.

EM: 475.0 (M-H)⁻.

Ejemplo 25

a] *[rac]-1-[4-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-5-il]-butan-1,4-diol*

A una solución de [rac]-1-[4-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-5-il]-but-3-en-1-ol [200 mg, 0.64 mmol; solicitud internacional PCT (2000) WO 02/062774 A1] en tetrahidrofurano (2 ml) se agregó una solución 1M de complejo de borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (1.28 ml, 1.28 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La solución amarilla se agitó durante 1 hora, se agregó agua (1 ml), una solución acuosa de NaOH acuosa 3M (0.2 ml) y la solución de H₂O₂ acuosa al 35% (0.2 ml) y se continua la filtración durante 1 h. Se agregaron agua y acetato de etilo, las capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2 veces con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se separa bajo presión reducida para dar 212 mg (0.64 mmol, cuant.) del compuesto del título que fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM: 332.3 (M+H)⁺.

b] *[rac]-4-(terc-butil-dimetil-silanol)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-5-il]-butan-1-ol*

El cloruro de terc-butil-dimetilsililo (115 mg, 0.76 mmol) fue agregado en una porción a una solución agitada de [rac]-1-[4-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-5-il]-butan-1,4-diol (212 mg, 0.64 mmol) en piridina (2 ml) a 0°C. La solución fue calentada de manera natural a temperatura ambiente y se agita durante 14 h. La piridina fue removida bajo presión reducida y el residuo se disuelve en acetato de etilo. La solución se lava con HCl acuosa 1 M y 2 veces con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se separa bajo presión reducida y el residuo se purifica por

ES 2 313 022 T3

cromatografía en columna (gel de sílice, n-heptano/acetato de etilo) para dar 120 mg (0.27 mmol, 42%) del compuesto del título como cristales incoloros.

EM: 446.0 (M+H)⁺.

c] *Éster terc-butílico del ácido [rac]-(6-{4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoxi}-indol-1-il)-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 3 c], el éster terc-butílico del ácido (6-hidroxi-indol-1-il)-acético (ejemplo 6 b]) se hizo reaccionar con el [rac]-4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-5-il]-butan-1-ol en la presencia de trifenilfosfina y N,N,N',N'-tetrametil azodicarboxamida para obtener el éster terc-butílico del ácido [rac]-(6-{4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoxi}-indol-1-il)-acético como un aceite amarillo.

EM: 675.3 (M+H)⁺.

d] *Éster terc-butílico del ácido [rac]-(6-{4-hidroxi-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoxi}-indol-1-il)-acético*

Una solución 1 M de hidrato del fluoruro de tetrabutilamonio (30 µl, 30 µmol) se agrega a una solución enfriada con hielo de éster terc-butílico del ácido [rac]-(6-{4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoxi}-indol-1-il)-acético (17 mg, 25 µmol) en tetrahidrofurano (0.5 ml). El baño de hielo se separa y la solución se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. El acetato de etilo fue agregado y la solución se lava con HCl 1 N. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo y los extractos combinados se lavan dos veces con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio. La evaporación del solvente dio 14 mg (25 µmol, cuant.) del compuesto del título como un aceite amarillo.

EM: 561.5 (M+H)⁺.

e] *Ácido [rac]-(6-{4-hidroxi-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoxi}-indol-1-il)-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 c], el éster terc-butílico del ácido [rac]-(6-{4-hidroxi-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoxi}-indol-1-il)-acético se trata con LiOH para obtener el ácido [rac]-(6-{4-hidroxi-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoxi}-indol-1-il)-acético como cristales pardos.

EM: 503.0 (M-H)⁻.

Ejemplo 26

a] *Éster terc-butílico del ácido {6-[2-(5-metil-2-fenil-tiazol-4-il)-etoxi]-indol-1-il}-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 3 c], el éster terc-butílico del ácido (6-hidroxi-indol-1-il)-acético (ejemplo 6 b]) se hace reaccionar con el 2-(5-metil-2-fenil-tiazol-4-il)-etanol en la presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de di-terc-butilo para dar el éster terc-butílico del ácido {6-[2-(5-metil-2-fenil-tiazol-4-il)-etoxi]-indol-1-il}-acético como un aceite amarillo.

EM: 449.0 (M+H)⁺.

b] *Ácido {6-[2-(5-metil-2-fenil-tiazol-4-il)-etoxi]-indol-1-il}-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 c], el éster terc-butílico del ácido {6-[2-(5-metil-2-fenil-tiazol-4-il)-etoxi]-indol-1-il}-acético se trata con LiOH para obtener el ácido {6-[2-(5-metil-2-fenil-tiazol-4-il)-etoxi]-indol-1-il}-acético como un sólido incoloro.

EM: 391.0 (M-H)⁻.

ES 2 313 022 T3

Ejemplo 27

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

Una suspensión de 5-hidroxi-indol (5 g, 38 mmol), cloruro de *terc*-butildimetilsililo (6.1 g, 39.4 mmol) e imidazol (5.4 g, 68 mmol) en DMF (50 ml) se agita durante 20 h a TA. La mezcla de reacción se recibe en éter y se lava con HCl 1 N y agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida para dar 9.4 g (38 mmol, cuant.) del 5-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)xi)-1*H*-indol.

EM: 248.1 (M+H)⁺.

b) 3-bromo-1-(*terc*-butil-dimetil-silanil)-5-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)xi)-1*H*-indol

Una solución de 1.6 M de BuLi en pentano (30.7 ml, 49.2 mmol) se agrega a una solución de 5-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)xi)-1*H*-indol (9.36 g, 37.8 mmol) en THF (190 ml) a -78°C dentro del transcurso de 20 minutos bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita durante 20 minutos a -78°C, se agrega cloruro de *terc*-butildimetilsililo (7.64 g, 49.2 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 10 minutos a -78°C y durante 1 h a TA. La mezcla se enfría a -78°C, se agrega N-bromosuccinimida (7.64 g, 41.6 mol) y la solución se agita durante 1 h a -78°C y durante 1 h a TA. El éter dietílico fue agregado y la mezcla se lava con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada y agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/heptano 1:19) para dar 12.87 g (29.2 mmol, 77%) para dar el 3-bromo-1-(*terc*-butil-dimetil-silanil)-5-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)xi)-1*H*-indol.

EM: 442.2 (M+H)⁺.

c) 1-(*terc*-butil-dimetil-silanil)-5-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)xi)-3-etil-1*H*-indol

Una solución 1.5 M de *terc*-butil-litio en pentano (3.3 ml, 4.99 mmol) fue agregada por goteo a una solución de 3-bromo-1-(*terc*-butil-dimetil-silanil)-5-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)xi)-1*H*-indol (1 g, 2.3 mmol) en THF (6 ml) a -78°C bajo atmósfera de argón. Después de 15 minutos se agrega yoduro de etilo (0.37 ml, 4.5 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a -78°C y durante 2 h a TA. Después del apagado con una solución de NaHCO₃ acuoso saturado, la mezcla de reacción se reparte entre éter y agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra *in vacuo* para dar 880 mg (2.26 mmol, 99%) de 1-(*terc*-butil-dimetil-silanil)-5-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)xi)-3-etil-1*H*-indol.

EM: 390.5 (M+H)⁺.

d) 3-etil-1*H*-indol-5-ol

El hidrato del fluoruro de tetrabutilamonio (1.4 g, 4.3 mmol) fue agregado a una solución enfriada con hielo de 1-(*terc*-butil-dimetil-silanil)-5-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)xi)-1*H*-indol (840 mg, 2.2 mmol) en THF (8 ml). La mezcla de reacción se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se lava con HCl 1 N y agua. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida y el producto crudo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/heptano 1:2) para dar 258 mg (1.6 mmol, 74%) del 3-etil-1*H*-indol-5-ol.

e) 5-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-1*H*-indol

Una suspensión de 3-etil-1*H*-indol-5-ol (235 mg, 1.46 mmol), 5-clorometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol [425 mg, 1.46 mmol; solicitud internacional PCT (2002), WO 0292590 A1] y carbonato de cesio (712 mg, 1.29 mmol) en DMF (3 ml) se agita durante 1.5 h a temperatura ambiente. Se agrega éter dietílico y la mezcla se lava con HCl 1 N y agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/heptano 1:3) para dar 522 mg (1.34 mmol, 86%) del 5-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-1*H*-indol.

EM: 417.3 (M+H)⁺.

f) Éster etílico del ácido {3-etil-5-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético

Una suspensión de 5-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-1*H*-indol (485 mg, 1.16 mmol), carbonato de cesio (1.38 g, 3.49 mmol) y bromoacetato de etilo (0.15 ml, 1.28 mmol) en THF (5 ml) se agita durante 1.5 h a temperatura ambiente. Se agrega éter dietílico y HCl/agua 1 N 1/1. La fase de éter se seca sobre sulfato de sodio

y se concentra bajo presión reducida para dar 635 mg (1.26 mmol, 98%) del éster etílico del ácido {3-etil-5-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético.

EM: 503.1 (M+H)⁺.

g] *Ácido {3-etil-5-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético*

Una solución acuosa 1 M de LiOH (2.3 ml, 2.3 mmol) fue agregada a una solución del éster etílico del ácido {3-etil-5-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético (577 mg, 1.15 mmol) en THF (6 ml). Después de agitación durante 1 h a temperatura ambiente, se agregan 0.58 ml adicionales de la solución de LiOH 1N y la mezcla de reacción se agita durante 2.5 h adicionales. Se agrega éter dietílico (10 ml), el precipitado resultante se retira por filtración y se redisuelve en acetato de etilo y una solución de HCl acuosa al 25% (2 ml). La capa orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. La eliminación del solvente bajo presión reducida dio 365 mg (0.77 mmol, 67%) del ácido {3-etil-5-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético.

EM: 474.51 (M+H)⁺.

Ejemplo 28

a] *3-butil-1-(terc-butil-dimetil-silanil)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1H-indol*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 27 c], el 3-bromo-1-(terc-butil-dimetil-silanil)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1H-indol se hace reaccionar con 1-yodobutano en la presencia de terc-butil-litio para formar el 3-butil-1-(terc-butil-dimetil-silanil)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1H-indol como un aceite pardo oscuro.

EM: 418 (M+H)⁺.

b] *Ácido {3-butil-5-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 27 d] a g], el 3-butil-1-(terc-butil-dimetil-silanil)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1H-indol fue transformado al ácido {3-butil-5-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético.

EM: 503.0 (M+H)⁺.

Ejemplo 29

a] *1-(terc-butil-dimetil-silanil)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-3-metil-1H-indol*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 27 c], el 3-bromo-1-(terc-butil-dimetil-silanil)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1H-indol se hizo reaccionar con 1-yodometano en la presencia de terc-butil-litio para dar el 1-(terc-butil-dimetil-silanil)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-3-metil-1H-indol como un aceite viscoso pardo.

EM: 376 (M+H)⁺.

b] *Ácido {3-metil-5-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 27 d] a g], el 1-(terc-butil-dimetil-silanil)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-3-metil-1H-indol fue transformado al ácido {3-metil-5-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético.

EM: 488.9 (M+H)⁺.

Ejemplo 30

a] *Éster terc-butílico del ácido {6-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 a], el éster terc-butílico del ácido (6-hidroxi-indol-1-il)-acético (ejemplo 6 b]) se trata con el 5-clorometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol [solicitud internacional

ES 2 313 022 T3

PCT (2002), WO 0292590 A1] en la presencia de carbonato de cesio e yoduro de potasio en acetona durante 14 h a la temperatura de reflujo para dar el compuesto del título como un líquido amarillo.

EM: 503.4 (M+H)⁺.

b) *Ácido {6-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 c), el éster terc-butilico del ácido {6-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético se trata con LiOH para obtener el ácido {6-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético como un sólido amarillo.

EM: 445.0 (M-H)⁻.

Ejemplo 31

a) *2,3-difluoro-4-trifluorometil-tiobenzamida*

Una suspensión de 2,3-difluoro-4-trifluorometil-tiobenzamida (1 g, 1.4 mmol) y 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditiazol-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro (reactivo de Lawesson; 900 mg, 2.2 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se agita bajo radiación de microondas a 130°C durante 15 minutos. El solvente se separa bajo presión reducida para dar un aceite anaranjado el cual fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice heptano/AcOEt) para dar 1.0 g (4.1 mmol, 93%) del compuesto del título como cristales amarillos.

b) *Éster etílico del ácido 2-(2,3-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico*

Una solución de la 2,3-difluoro-4-trifluorometil-tiobenzamida (1.15 g, 4.8 mmol) y 2-cloro-acetoacetato de etilo (0.67 ml, 4.8 mmol) en etanol (70 ml) se calienta a la temperatura de reflujo durante 14 horas. El solvente se separa bajo presión reducida y el residuo se reparte entre agua enfriada con hielo y acetato de etilo. Las capas se separan y la fase acuosa se extrae dos veces más con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados dos veces con agua enfriada con hielo/salmuera 1/1 y se secan sobre sulfato de sodio. El solvente se separa bajo presión reducida para dar un aceite amarillo el cual fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/AcOEt) para dar 700 mg (2 mmol, 42%) del compuesto del título como cristales amarillos.

EM: 352.3 (M+H)⁺.

c) *[2-(2,3-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-5-il]-metanol*

En analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 8 c), el éster etílico del ácido 2-(2,3-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico fue reducido con hidruro de litio y aluminio para dar el [2-(2,3-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-5-il]-metanol como un sólido blanco.

EM: 310.2 (M+H)⁺.

d) *5-clorometil-2-(2,3-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol*

A una solución de [2-(2,3-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-5-il]-metanol (45 mg, 150 μmol) en cloroformo (3 ml) se agrega cloruro de tionilo (20 μl, 290 μmol) a -10°C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos, se agrega agua enfriada con hielo/solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada 1/1 y se separan las capas. La capa acuosa se extrae dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua enfriada con hielo/salmuera 1/1 y se secan sobre sulfato de sodio. El solvente se evapora *in vacuo* para dar el compuesto del título (44 mg, 134 μmol, 90%) como un aceite amarillo el cual fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

e) *Éster terc-butilico del ácido {6-[2-(2,3-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 a), el éster terc-butilico del ácido (6-hidroxi-indol-1-il)-acético (ejemplo 6 b)) se hizo reaccionar con el 5-clorometil-2-(2,3-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol en la presencia de carbonato de cesio e yoduro de potasio para obtener el éster terc-butilico del ácido {6-[2-(2,3-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético como un líquido incoloro.

ES 2 313 022 T3

f) *Ácido {6-[2-(2,3-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 c), el éster terc-butílico del ácido {6-[2-(2,3-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético se trata con LiOH para obtener el ácido {6-[2-(2,3-difluoro-4-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético como un sólido amarillo.

EM: 481.2 (M-H)⁻.

Ejemplo 32

a) *Éster etílico del ácido {2-metil-5-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 27 e) y 27 f), el 5-hidroxi-2-metilindol dio el éster etílico del ácido {2-metil-5-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético como un polvo amarillo claro.

EM: 489 (M+H)⁺.

b) *Ácido {2-metil-5-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 c), el éster etílico del ácido {2-metil-5-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético se trata con LiOH para obtener el ácido {2-metil-5-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético como un polvo blancuzco.

EM: 459 (M-H)⁻; P.F.: 187-188°C, descomposición.

Ejemplo 33

a) *Éster terc-butílico del ácido {6-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 3 c), el éster terc-butílico del ácido (6-hidroxi-indol-1-il)-acético (ejemplo 6 b)) se hace reaccionar con el [2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-5-il]-metanol [solicitud internacional PCT (2002), WO 0228434 A2] en la presencia de tributilfosfina y N,N,N',N'-tetrametil azodicarboxamida para obtener el éster terc-butílico del ácido {6-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético como una goma amarilla clara.

EM: 521.3 (M+H)⁺.

b) *Ácido {6-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 c), el éster terc-butílico del ácido {6-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético se trata con LiOH para obtener el ácido {6-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético como un sólido blancuzco.

EM: 463.0 (M-H)⁻.

Ejemplo 34

a) *6-(terc-butil-dimetil-silanoloxi)-3-cloro-1H-indol*

Una solución de N-clorosuccinimida (270 mg, 2 mmol) en diclorometano (4 ml) es agregada dentro del transcurso de 20 minutos a una solución del 6-(terc-butil-dimetil-silanoloxi)-1H-indol (500 mg, 2 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C bajo una atmósfera de argón. La solución se calienta de manera natural a temperatura ambiente y se agita durante 2 h. El agua enfriada con hielo fue agregada y la mezcla se extrae dos veces con éter terc-butil metílico. Los extractos combinados se secan sobre sulfato de sodio y el solvente se removió bajo presión reducida para dar 560 mg (1.98 mmol, 98%) del compuesto del título como un sólido rojo el cual fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM: 282.2 (M+H)⁺.

b) *Éster terc-butílico del ácido [6-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-3-cloro-indol-1-il]-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 b), el 6-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-3-cloro-1H-indol se hace reaccionar con el éster terc-butílico del ácido bromo-acético en la presencia de carbonato de cesio en DMF para obtener el éster terc-butílico del ácido [6-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-3-cloro-indol-1-il]-acético como un aceite amarillo.

EM: 504.4 (M+H)⁺.

c) *Éster terc-butílico del ácido (3-cloro-6-hidroxi-indol-1-il)-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 3 b), el éster terc-butílico del ácido [6-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-3-cloro-indol-1-il]-acético fue tratado con el hidrato del fluoruro de tetrabutilamonio para obtener el éster terc-butílico del ácido (3-cloro-6-hidroxi-indol-1-il)-acético como una goma incolora.

EM: 299.3 (M+NH)₄⁺, 282.2 (M+H)⁺.

d) *Éster terc-butílico del ácido {3-cloro-6-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 a), el éster terc-butílico del ácido (3-cloro-6-hidroxi-indol-1-il)-acético se hace reaccionar con el 5-clorometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol [solicitud internacional PCT (2002), WO 0292590 A1] en la presencia de carbonato de cesio e yoduro de potasio en acetona durante 14 h a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como cristales amarillos.

EM: 537.3 (M+H)⁺.

e) *Ácido {3-cloro-6-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 c), el éster terc-butílico del ácido {3-cloro-6-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético fue tratado con LiOH para obtener el ácido {3-cloro-6-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético como un sólido blancuzco.

EM: 479.0 (M-H)⁻.

Ejemplo 35

a) *3-bromo-1-(terc-butil-dimetil-silanil)-6-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1H-indol*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 27 b), el 6-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1H-indol se hace reaccionar con cloruro de terc-butildimetilsililo y subsiguientemente con N-bromosuccinimida para obtener el 3-bromo-1-(terc-butil-dimetil-silanil)-6-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1H-indol como un sólido pardo.

EM: 440.4 (M+H)⁺.

b) *1-(terc-butil-dimetil-silanil)-6-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-3-metil-1H-indol*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 27 c), el 3-bromo-1-(terc-butil-dimetil-silanil)-6-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1H-indol se trató con terc-butil-litio e yoduro de metilo para dar el 1-(terc-butil-dimetil-silanil)-6-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-3-metil-1H-indol como cristales rojos.

c) *3-metil-1H-indol-6-ol*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 27 d), el 1-(terc-butil-dimetil-silanil)-6-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-3-metil-1H-indol fue tratado con el hidrato del fluoruro de tetrabutilamonio para obtener el 3-metil-1H-indol-6-ol como cristales pardos.

EM: 146.0 (M-H)⁻.

d) *3-metil-6-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-1H-indol*

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 27 e), el 3-metil-1H-indol-6-ol se hizo reaccionar con el 5-clorometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol [solicitud internacional PCT (2002), WO 0292590 A1] en la

ES 2 313 022 T3

presencia de carbonato de cesio para dar el 3-metil-6-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-1H-indol como cristales pardos claros.

EM: 401.1 (M-H)⁻.

e] Éster terc-butílico del ácido {3-metil-6-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-1H-indol-1-il}-acético

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 27 f], el 3-metil-6-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-1H-indol se hizo reaccionar con el bromoacetato del terc-butilo en la presencia de hidruro de sodio para obtener el éster terc-butílico del ácido {3-metil-6-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-1H-indol-1-il}-acético como un aceite pardo.

EM: 517.3 (M+H)⁺.

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

En analogía con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 c], el éster terc-butílico del ácido {3-metil-6-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-1H-indol-1-il}-acético fue tratado con LiOH para obtener el ácido {3-metil-6-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético como un sólido blancuzco.

EM: 459.3 (M-H)⁻.

Ejemplo A

Comprimidos recubiertas con una película que contienen los siguientes ingredientes pueden ser fabricadas de una manera convencional.

Ingredientes	Por tableta	
Grano:		
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
Povidona K30	12.5 mg	15.0 mg
Glicolato de almidón y sodio	12.5 mg	17.0 mg
Esterato de magnesio	1.5 mg	4.5 mg
(Peso del núcleo)	120.0 mg	350.0 mg
Recubrimiento de la película:		
Hidroxipropil metil celulosa	3.5 mg	7.0 mg
Polietilenglicol 6000	0.8 mg	1.6 mg
Talco	1.3 mg	2.6 mg
Oxido de hierro (amarillo)	0.8 mg	1.6 mg
Dióxido de titanio	0.8 mg	1.6 mg

ES 2 313 022 T3

El ingrediente activo es tamizado y mezclado con celulosa microcristalina y la mezcla es granulada con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado es mezclado con glicolato de almidón y sodio y esterato de magnesio y se comprimió para dar núcleos de 120 o 350 mg respectivamente. Los núcleos son tratados con laca con un solución/suspensión acuosa del recubrimiento de la película mencionada anteriormente.

Ejemplo B

Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes pueden ser fabricadas de una manera convencional:

Ingredientes	Por cápsula
Compuesto de la fórmula (I)	25.0 mg
Lactosa	150.0 mg
Almidón de maíz	20.0 mg
Talco	5.0 mg

Los componentes son tamizados y mezclados y llenados en las cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

Las soluciones de inyección pueden tener la siguiente composición:

Compuesto de la fórmula (I)	3.0 mg
Gelatina	150.0 mg
Fenol	4.7 mg
Carbonato de sodio	Hasta obtener un pH final de 7
Agua para soluciones de inyección	Agregar 1.0 ml

Ejemplo D

Las cápsulas de gelatina blanda que contienen los siguientes ingredientes pueden ser fabricadas de una manera convencional.

Contenido de la cápsula	
Compuesto de la fórmula (I)	5.0 mg
Cera amarilla	8.0 mg
Aceite de semilla de soja hidrogenado	8.0 mg
Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34.0 mg
Aceite de semilla de soja	110.0 mg
Peso del contenido de la cápsula	165.0 mg
Cápsula de gelatina	
Gelatina	75.0 mg
Glicerol al 85 %	32.0 mg
Karion 83	8.0 (materia seca)
Dióxido de titanio	0.4 mg
Amarillo de óxido de hierro	1.1 mg

El ingrediente activo es disuelto en un material fundido caliente de los otros ingredientes y la mezcla es llenada en cápsulas de gelatina blanda de tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda rellenas son tratadas de acuerdo con los procedimientos usuales.

Ejemplo E

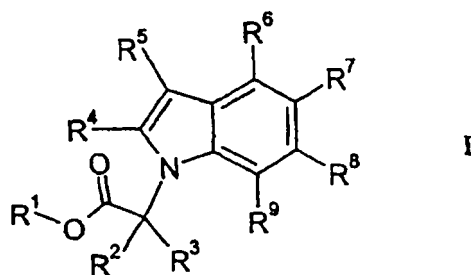
Se pueden fabricar saquitos que contienen los siguientes ingredientes de una manera convencional:

Compuesto de la fórmula (I)	50.0 mg
Lactosa, polvo fino	1015.0 mg
Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400.0 mg
Sodio carboximetil celulosa	14.0 mg
polivinilpirrolidona K 30	10.0 mg
Estearato de magnesio	10.0 mg
Aditivos saborizantes	1.0 mg

Los ingredientes activos son mezclados con lactosa, celulosa microcristalina y sodio carboximetil celulosa y granulados con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado es combinado con estearato de magnesio y los aditivos saborizantes y se rellenan en saquitos.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula:



caracterizados porque:

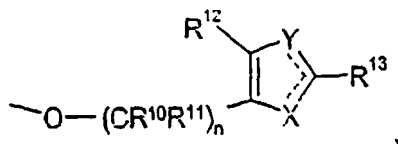
R^1 es hidrógeno o alquilo de C_{1-7} ;

R^2 y R^3 independientemente entre sí son hidrógeno, alquilo de C_{1-7} o alcoxi de C_{1-7} ;

R^4 y R^5 independientemente entre sí son hidrógeno, alquilo de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{3-7} , halógeno, C_{1-7} -alcoxi- C_{1-7} -alquilo, alqueno de C_{2-7} , alquino de C_{2-7} , fluoro- C_{1-7} -alquilo, ciano- C_{1-7} -alquilo o ciano;

R^6 , R^7 , R^8 , y R^9 independientemente entre sí son hidrógeno, alquilo de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{3-7} , halógeno, C_{1-7} -alcoxi- C_{1-7} -alquilo, alqueno de C_{2-7} , alquino de C_{2-7} , fluoro- C_{1-7} -alquilo, ciano- C_{1-7} -alquilo o ciano;

y uno de R^6 , R^7 , y R^8 es



en donde

X es N e Y es S; o

X es S e Y es N;

R^{10} es hidrógeno, alquilo de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{3-7} o fluoro- C_{1-7} -alquilo;

R^{11} es hidrógeno, alquilo de C_{1-7} o C_{1-7} -alcoxi- C_{1-7} -alquilo;

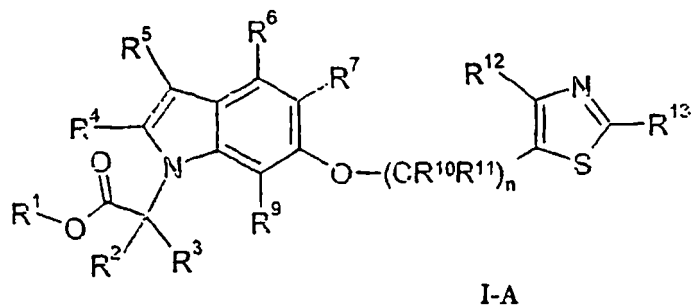
R^{12} es hidrógeno, alquilo de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{3-7} o fluoro- C_{1-7} -alquilo;

R^{13} es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre alquilo de C_1-C_7 , alcoxi de C_1-C_7 , halógeno, fluoro- C_1-C_7 -alquilo y ciano;

n es 1, 2 o 3; y

todos los enantiómeros y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres respectivos.

2. Compuestos de la fórmula I de de conformidad con la reivindicación 1 que tienen la fórmula:



en donde

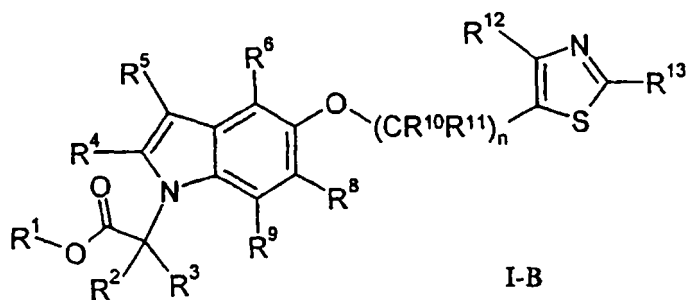
$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ y n son como se definieron en la reivindicación 1;

R^6, R^7 y R^9 independientemente entre sí son hidrógeno, alquilo de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{3-7} , halógeno, C_{1-7} alcoxi- C_{1-7} -alquilo, alquenoilo de C_{2-7} , alquinoilo de C_{2-7} , fluoro- C_{1-7} -alquilo, ciano- C_{1-7} -alquilo o ciano; y

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

3. Compuestos de la fórmula I-A de conformidad con la reivindicación 2, **caracterizados** porque R^6, R^7 y R^9 son hidrógeno.

4. Los compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, que tienen la fórmula



en donde

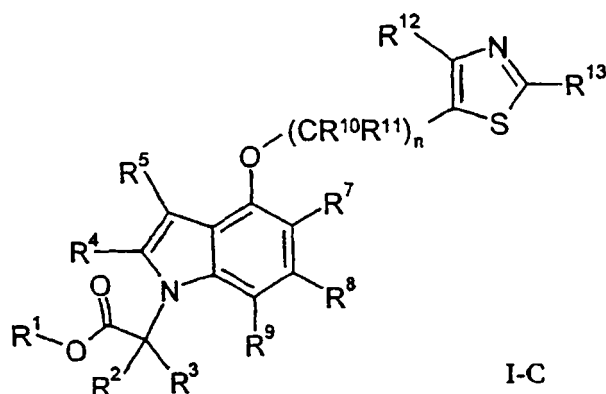
$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ y n son como se definieron en la reivindicación 1;

R^6, R^8 y R^9 independientemente entre sí son hidrógeno, alquilo de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{3-7} , halógeno, C_{1-7} alcoxi- C_{1-7} -alquilo, alquenoilo de C_{2-7} , alquinoilo de C_{2-7} , fluoro- C_{1-7} -alquilo, ciano- C_{1-7} -alquilo o ciano; y

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

5. Compuestos de la fórmula I-B de conformidad con la reivindicación 4, en donde R^6, R^8 y R^9 son hidrógeno.

6. Compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1 que tienen la fórmula



en donde

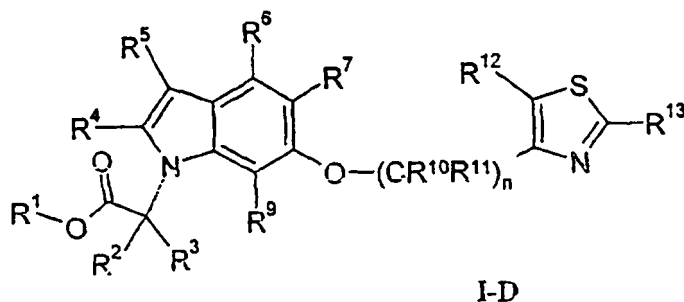
$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ y n son como se definieron en la reivindicación 1;

R^7, R^8 y R^9 independientemente entre sí son hidrógeno, alquilo de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{3-7} , halógeno, C_{1-7} alcoxi- C_{1-7} -alquilo, alqueno de C_{2-7} , alquino de C_{2-7} , fluoro- C_{1-7} -alquilo, ciano- C_{1-7} -alquilo o ciano; y

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

7. Compuestos de la fórmula I-C de conformidad con la reivindicación 6, en donde R^7, R^8 y R^9 son hidrógeno.

8. Los compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1 que tienen la fórmula



en donde

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ y n son como se definieron en la reivindicación 1;

R^6, R^7 y R^9 independientemente entre sí son hidrógeno, alquilo de C_{1-7} , cicloalquilo de C_{3-7} , halógeno, C_{1-7} alcoxi- C_{1-7} -alquilo, alqueno de C_{2-7} , alquino de C_{2-7} , fluoro- C_{1-7} -alquilo, ciano- C_{1-7} -alquilo o ciano; y

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

9. Compuestos de la fórmula I-D de conformidad con la reivindicación 8, en donde R^6, R^7 y R^9 son hidrógeno.

10. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde R^1 es hidrógeno.

11. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R^2 y R^3 son independientemente entre sí hidrógeno o metilo.

ES 2 313 022 T3

12. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R⁴ es hidrógeno.

13. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R⁵ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₇ o halógeno.

14. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde R¹⁰ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₇ o cicloalquilo de C₃₋₇.

15. Los compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R¹⁰ es alquilo de C₁₋₇ o cicloalquilo de C₃₋₇.

16. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde R¹¹ es hidrógeno.

17. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde n es 2.

18. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde R¹² es hidrógeno o alquilo de C₁₋₇.

19. Los compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 20, **caracterizados** porque R¹² es metilo.

20. Compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 21, en donde R¹³ es fenilo sustituido con halógeno o fluoro-C₁₋₇-alquilo.

21. Compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 20, en donde R¹³ es 4-trifluoro-metilfenilo.

22. Compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizados** porque se seleccionan del grupo que consiste de:

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

ácido [rac]-(6-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético,

ácido (6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético,

éster terc-butílico del ácido {6-[2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-4-metil-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-acético, y

ácido (R)-(6-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético.

23. Compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, elegidos del grupo que consiste de:

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

ácido [rac]-(6-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético,

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

ácido [rac]-(2-{4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-indol-1-il}-propiónico,

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

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

ácido (6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético,

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

ácido [rac]-(6-{2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético,

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

ácido (S)-(6-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético,

ácido (R)-(6-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético,

ácido [6-(5-metil-2-fenil-tiazol-4-ilmetoxi)indol-1-il]-acético,

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

ácido (6-{2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético,

5 ácido (6-{2-[2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético,

ácido (3-cloro-6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético,

10 ácido (6-{2-[4-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético,

ácido {6-[2-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-il)-etoxi]-indol-1-il)-acético,

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

15 ácido (6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-3-propil-indol-1-il)-acético,

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

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

ácido [rac]-(6-{4-hidroxi-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-butoxi}-indol-1-il)-acético, y

ácido {6-[2-(5-metil-2-fenil-tiazol-4-il)-etoxi]-indol-1-il)-acético.

24. Los compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1 elegidos del grupo que consiste de:

ácido (6-{2-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético,

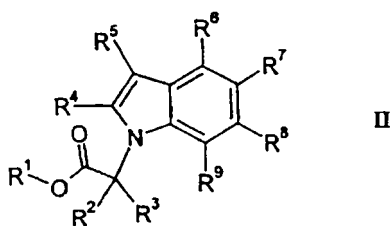
30 ácido (6-{3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-propoxi}-indol-1-il)-acético,

ácido (R)-(6-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético, y

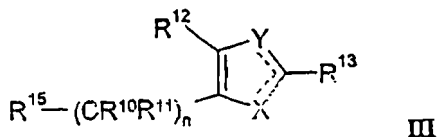
35 ácido [rac]-(5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-etoxi}-indol-1-il)-acético.

25. Un procedimiento para la preparación de los compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, **caracterizado** porque comprende:

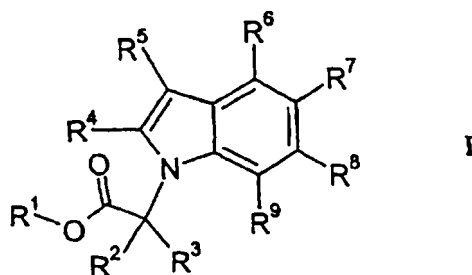
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



55 en donde R¹ es alquilo de C₁₋₇, R², R³, R⁴, y R⁵ son como se definieron en la reivindicación 1 y R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son seleccionados de hidrógeno y alquilo de C₁₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇, halógeno, alcoxi de C₁₋₇-alquilo de C₁₋₇, alquenoilo de C₂₋₇, alquinoilo de C₂₋₇, fluoro-C₁₋₇-alquilo, ciano-C₁₋₇-alquilo, y ciano con la condición de que uno de R⁶, R⁷ o R⁸ sea -OH, con un compuesto de la fórmula



en donde X, Y, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y n son como se definieron en la reivindicación 1 y R¹⁵ es -OH, -Cl, -Br, -I u otro grupo saliente, para obtener un compuesto de la fórmula

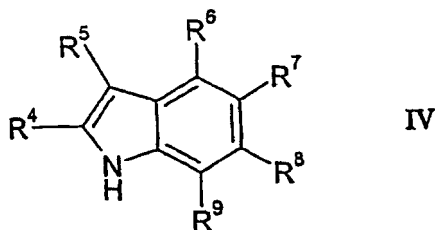


en donde R¹ es alquilo de C₁₋₇ y R² a R⁹ son como se definieron en la reivindicación 1,

y opcionalmente hidrolizar el grupo éster para obtener un compuesto de la fórmula I, en donde R¹ es hidrógeno;

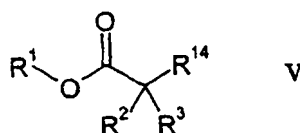
o, alternativamente,

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



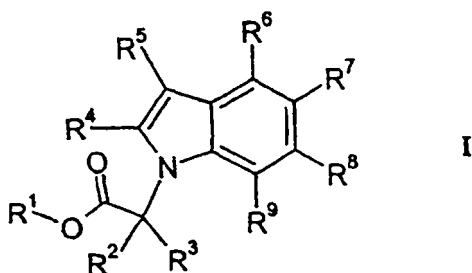
en donde R⁴ a R⁹ son como se definieron en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula



en donde R¹ es alquilo de C₁₋₇, R² y R³ son como se definieron en la reivindicación 1 y R¹⁴ es halógeno, triflato u otro grupo saliente,

para obtener un compuesto de la fórmula



en donde R¹ es alquilo de C₁₋₇ y R² a R⁹ son como se definieron en la reivindicación 1,

y opcionalmente hidrolizar el grupo éster para obtener un compuesto de la fórmula I, en donde R¹ es hidrógeno.

26. Composiciones farmacéuticas, que comprenden un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 así como un portador y/o coadyuvante farmacéuticamente aceptable.

ES 2 313 022 T3

27. Composiciones farmacéuticas de conformidad con la reivindicación 26, para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que son moduladas por los agonistas de PPAR δ y/o PPAR α .

5 28. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, para uso como sustancias terapéuticamente activas.

10 29. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, para uso como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que son moduladas por los agonistas de PPAR δ y/o PPAR α .

15 30. El uso de compuestos de conformidad con las reivindicaciones 1 o 24, para el tratamiento y/o prevención de la diabetes, diabetes mellitus no dependiente de la insulina, aumento de niveles de colesterol y de lípidos, particularmente colesterol con un contenido bajo de HDL, colesterol con un contenido elevado de LDL, o niveles de triglicéridos elevados, enfermedades ateroscleróticas, síndrome metabólico (síndrome X), presión sanguínea elevada, disfunción endotelial, estado procoagulante, dislipidemia, síndrome de ovarios policísticos, enfermedades inflamatorias, enfermedades proliferativas u obesidad.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65