



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 324 674**

(51) Int. Cl.:
C07D 231/12 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05735100 .9**
(96) Fecha de presentación : **20.04.2005**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1742923**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **17.01.2007**

(54) Título: **Derivados de fenilpirazol como activadores de PPAR.**

(30) Prioridad: **28.04.2004 EP 04101792**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.08.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.08.2009

(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

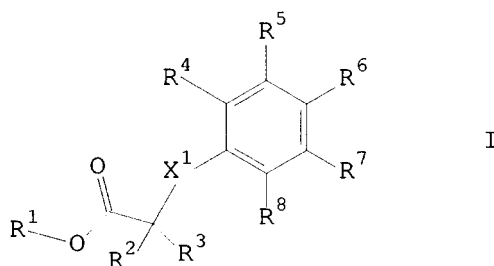
(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

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 fenilpirazol como activadores de PPAR.

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



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

X^1 se selecciona del grupo que consiste de O, S y CH_2 ; R^1 es hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R^2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,

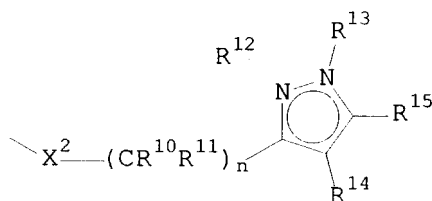
o, si X^1 es CH_2 , R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono;

R^3 es hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R^4 y R^8 , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste de: hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono, fluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fluoroalcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cianoalquilo de 1 a 7 átomos de carbono y ciano;

R^5 , R^6 y R^7 , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono, fluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fluoroalcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cianoalquilo de 1 a 7 átomos de carbono y ciano;

y uno de R^5 , R^6 y R^7 es



en donde

X^2 se selecciona del grupo que consiste de S, O y NR^9 ,

R^9 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, fluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxialquilo de 2 a 7 átomos de carbono y alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo de 2 a 7 átomos de carbono;

R^{10} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono y fluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R^{11} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

uno de R¹² o R¹³ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxi(de 2 a 7 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 2 a 7 átomos de carbono, alquino de 2 a 7 átomos de carbono y fluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono; y el otro es un par no compartido;

R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 2 a 7 átomos de carbono, alquino de 2 a 7 átomos de carbono y fluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R¹⁵ es 4-trifluorometoxifenilo; y

n es 1, 2 ó 3.

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula I son útiles como moduladores de lípidos y sensibilizantes de insulina. En particular, los compuestos de fórmula I son activadores de PPAR.

Los receptores activados de proliferador de peroxisoma (PPAR) son miembros de la superfamilia de receptor de hormona nuclear. Los PPAR son factores de transcripción activados por ligando que regulan la expresión de genes y controlan vías metabólicas múltiples. Se han descrito tres subtipos los cuales son PPAR α , PPAR δ (también conocido como PPAR β) y PPAR γ . PPAR δ se expresa de manera ubicua. PPAR α se expresa de manera predominante en el hígado, riñón y corazón. Existen por lo menos dos isoformas principales de PPAR γ . PPAR γ 1 se expresa en la mayor parte de los tejidos y la isoforma más larga, PPAR γ 2 se expresa casi exclusivamente en tejido adiposo. Los PPAR modulan una diversidad de respuestas fisiológicas que incluyen regulación de la homeostasis y metabolismo de glucosa y de lípidos, balance de energía, diferenciación celular, inflamación y eventos cardiovasculares.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con arteriopatía coronaria presentan concentraciones bajas de colesterol HDL plasmático. La función ateroprotectora de HDL fue resaltada por primera vez hace casi 25 años y la exploración estimulada de los factores tanto genéticos como ambientales que alteran las concentraciones de HDL. La función protectora de HDL proviene de su papel en un procedimiento denominado transporte inverso de colesterol. HDL media la extracción de colesterol de las células en tejidos periféricos que incluyen aquellos en lesiones ateroscleróticas de la pared arterial. Después, HDL suministra su colesterol al hígado y órganos metabolizantes de esterol para conversión a bilis y eliminación. Los datos a partir del estudio de Framingham muestran que las concentraciones de HDL-C son elementos de predicción de riesgo de arteriopatía coronaria independientemente de las concentraciones de LDL-C. La prevalencia calculada, ajustada en edad entre los norteamericanos con una edad de 20 años o mayor quienes presentan HDL-C menor de 35 mg/dl es de 16% (hombres) y 5.7% (mujeres). Actualmente se obtiene un incremento sustancial de HDL-C por tratamiento con niacina en diversas formulaciones. No obstante, los efectos secundarios sustanciales limitan el potencial terapéutico de esta solución.

Una cantidad tan grande como 90% de 14 millones de pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2 en los Estados Unidos presentan sobrepeso o son obesos y una alta proporción de los pacientes con diabetes tipo 2 presentan concentraciones anormales de lipoproteínas. La prevalencia de colesterol total >240 mg/dl es 37% en hombres diabéticos y 44% en mujeres. Las tasas respectivas para LDL-C > 160 mg/dl son 31% y 44%, respectivamente y para HDL-C < 35 mg/dl, 28% y 11% respectivamente. La diabetes es una enfermedad en la cual disminuye la capacidad del paciente para controlar las concentraciones de glucosa en sangre debido a daño parcial en la respuesta a la acción de insulina. La diabetes tipo 2 (T2D) también denominada diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM) afecta a 80-90% de todos los pacientes diabéticos en los países desarrollados. En T2D, los islotes pancreáticos de Langerhans continúan produciendo insulina. No obstante, los órganos objetivos para la acción de insulina, especialmente tejido muscular, hepático y adiposo, presentan una resistencia profunda a la estimulación por insulina. El cuerpo continúa compensando al producir concentraciones elevadas que fisiológicamente no son normales de insulina, lo que finalmente disminuye en una etapa posterior de la enfermedad, debido al agotamiento y una insuficiencia de la capacidad del páncreas para producir insulina. De esta manera, T2D es un síndrome cardiovascular-metabólico relacionado con morbilidades conjuntas múltiples que incluyen resistencia a insulina, dislipidemia, hipertensión, disfunción endotelial y aterosclerosis inflamatoria.

El tratamiento de elección para dislipidemia y diabetes generalmente involucra una dieta baja en grasa y baja en glucosa, ejercicio y pérdida de peso. No obstante, el cumplimiento puede ser moderado y, conforme la enfermedad progresa, el tratamiento de diversas deficiencias metabólicas se vuelve necesario, por ejemplo con agentes que modulen los lípidos tales como estatinas y fibratos para dislipidemia y medicamentos hipoglucémicos, por ejemplo sulfonilureas o metformina, para resistencia a insulina. Recientemente se ha introducido una clase nueva promisoría de medicamentos que vuelven a sensibilizar al paciente hacia su propia insulina (sensibilizantes de insulina) y de esta manera se restauran las concentraciones tanto de glucosa como de triglicéridos en sangre a la normalidad y en muchos casos se elimina o reduce el requerimiento de insulina exógena. La pioglitazona (Actos^{MR}) y la rosiglitazona (Avandia^{MR}) pertenecen a la clase de tiazolidinadiona (TZD) de agonistas de PPAR γ y son los primeros en su clase en ser aprobados para NIDDM en varios países. No obstante, estos compuestos adolecen de ciertos efectos secundarios que incluyen hepatotoxicidad rara pero grave (como se observa con troglitazona). También incrementan el peso corporal en los pacientes. Por lo tanto, se necesitan con urgencia medicamentos nuevos y más eficaces con una mayor seguridad y menos efectos secundarios. Estudios recientes proporcionan pruebas de que el agonismo de PPAR δ puede resultar en compuestos con potencial terapéutico mejorado, es decir, tales compuestos pueden mejorar

el perfil lipídico, con un efecto superior en el incremento en HDL-C, en comparación con los tratamientos actuales y con efectos positivos adicionales en la normalización en las concentraciones de insulina (Oliver *et al*; Proc Nat Acad Sci EUA 2001; 98: 5306-11). Observaciones recientes también sugieren que existe un efecto independiente, mediado por PPAR α sobre la sensibilización de insulina además de su papel bien conocido en reducir triglicéridos (Guerre-Millo *et al*; J Biol Chem 2000; 275: 16638-16642). Por lo tanto, los agonistas selectivos de PPAR δ o los agonistas de PPAR δ con actividad adicional de PPAR α pueden mostrar eficacia terapéutica superior sin los efectos secundarios tal como la ganancia de peso que se observa con los agonistas de PPAR γ .

La Publicación PCT N° WO 01/16120 describe derivados de biaril-oxi(tia)zol como moduladores de PAR.

10

Los compuestos novedosos de la presente invención exceden a los compuestos conocidos en la técnica en la medida en que se unen y activan selectivamente PPAR δ o coactivan PPAR δ y PPAR α simultáneamente y de manera muy eficaz y con propiedades farmacocinéticas mejoradas. Por lo tanto, estos compuestos combinan los efectos anti-dislipidémicos y antiglicémicos de la activación de PPAR δ y PPAR α sin efectos sobre PPAR γ . En consecuencia, se incrementa el colesterol HDL, disminuyen los triglicéridos (=perfil lipídico mejorado) y se reducen la glucosa y la insulina plasmática (=sensibilización a insulina). Además, tal compuesto puede disminuir el colesterol LDL, disminuir la presión sanguínea y contrarrestar la aterosclerosis inflamatoria. Además, dichos compuestos también pueden ser útiles para tratar enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, osteoartritis y psoriasis. Dadas las facetas múltiples de la dislipidemia combinada y el síndrome de enfermedad T2D que se resuelven por los agonistas selectivos de PPAR δ y los coagonistas de PPAR δ y α , se espera que tengan un potencial terapéutico mejorado en comparación con los compuestos ya conocidos en la técnica.

20

Los compuestos de la presente invención presentan además propiedades farmacológicas mejoradas en comparación con los compuestos conocidos.

25

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

El término “alquilo” sólo o combinado con otros grupos, se refiere a un radical de hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena ramificada o lineal de uno a veinte átomos de carbono, preferiblemente de uno a dieciséis átomos de carbono y de manera más preferible de uno a diez átomos de carbono.

30

El término “alquilo inferior” o “alquilo de 1 a 7 átomos de carbono”, sólo o combinado con otros grupos, se refiere a un radical alquilo monovalente de cadena ramificada o lineal de 1 a 7 átomos de carbono, de manera preferible de 1 a 4 átomos de carbono. Este término se ejemplifica adicionalmente por radicales tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, terbutilo y los grupos ejemplificados de manera específica en la presente.

35

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

El término “fluoroalquilo inferior” o “fluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono” se refiere a grupos alquilo inferiores los cuales están sustituidos de manera única o múltiple con flúor. Los ejemplos de grupos fluoroalquilo inferior son, por ejemplo, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH(CF₃)₂ y los grupos ejemplificados de manera específica en la presente.

40

El término “alcoxi” se refiere al grupo R'-O-, en donde R' es alquilo. El término “alcoxi inferior” o “alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono” se refiere al grupo R'-O-, en donde R' es alquilo inferior. Los ejemplos de grupos alcoxi inferior son, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi y hexiloxi. Se prefieren los grupos alcoxi inferior ejemplificados específicamente en la presente.

45

El término “fluoroalcoxi inferior” o “fluoroalcoxi de 1 a 7 átomos de carbono” se refiere a grupos alcoxi inferiores como se definen en lo anterior los cuales están sustituidos de manera única o múltiple con flúor. Los ejemplos de grupos fluoroalcoxi inferiores son, por ejemplo, -OCF₃ y -OCH₂CF₃.

50

El término “alquenilo inferior” o “alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono”, sólo o en combinación, significa un residuo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende un enlace olefínico y hasta 7, preferiblemente hasta 6, de manera particularmente preferible hasta 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo son etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo e isobutenilo. Un ejemplo preferido es 2-propenilo.

55

El término “alquinilo inferior” o “alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono”, sólo o en combinación, significa un residuo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende un enlace triple y hasta 7, de manera preferible hasta 6, de manera particularmente preferible hasta 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupo alquinilo son etinilo, 1-propinilo o 2-propinilo.

60

El término “cicloalquilo” o “cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono” indica un grupo carbocíclico saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

65

Un “par no compartido” es un par de electrones en la capa más exterior de un átomo, en particular un átomo de nitrógeno, que no están utilizados en un enlace.

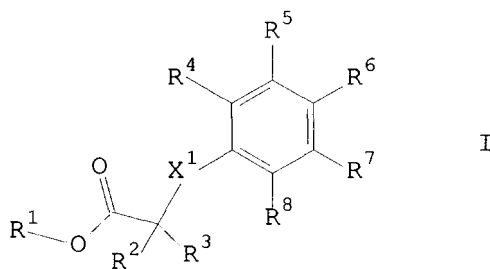
El término “grupo protector” se refiere a grupos tales como, por ejemplo, acilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, sililo o derivados de imina, los cuales se utilizan para bloquear temporalmente la reactividad de grupos funcionales. Los grupos protectores bien conocidos son, por ejemplo, terbutiloxicarbonilo,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

Los “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 distribución de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la distribución de sus átomos en el espacio se denominan “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes al espejo entre sí se denominan “diaestereoisómeros” y los estereoisómeros que son imágenes al espejo no superponibles se les denomina “enantiómeros” o algunas veces isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se les denomina un “centro quiral”.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” abarca sales de compuestos de fórmula (I) con bases farmacéuticamente aceptables tales como sales alcalinas, por ejemplo sales de Na y de K, sales alcalinotérreas, por ejemplo sales de Ca y Mg y sales de amonio o de amonio sustituido tales como, por ejemplo, sales de trimetilamonio. El término “sales farmacéuticamente aceptables” también se refiere a dichas sales.

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden solvatar, por ejemplo se pueden hidratar. La solvatación se puede llevar a cabo en el curso del procedimiento de elaboración o puede tener lugar, por ejemplo, como una consecuencia de propiedades hidroscolópicas de un compuesto inicialmente anhidro de fórmula (I) (hidratación). El término sales farmacéuticamente aceptables también incluye solvatos farmacéuticamente aceptables.

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



en donde:

X^1 se selecciona del grupo que consiste de O, S y CH_2 ;

R^1 es hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R^2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

o, si X^1 es CH_2 , R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono;

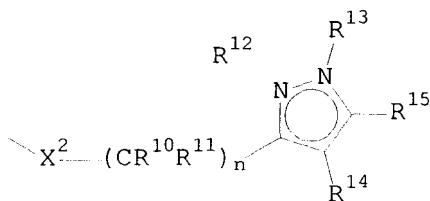
R^3 es hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R^4 y R^8 , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste de: hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 2 a 7 átomos de carbono, alquino de 2 a 7 átomos de carbono, fluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fluoroalcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cianoalquilo de 1 a 7 átomos de carbono y ciano;

R^5 , R^6 y R^7 , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 2 a 7 átomos de carbono, alquino de 2 a 7 átomos de carbono, fluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fluoroalcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cianoalquilo de 1 a 7 átomos de carbono y ciano;

ES 2 324 674 T3

y uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es



en donde

X² se selecciona del grupo que consiste de S, O y NR⁹,

R⁹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, fluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxialquilo de 2 a 7 átomos de carbono y alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo de 2 a 7 átomos de carbono;

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono y fluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

uno de R¹² o R¹³ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxi(de 2 a 7 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 2 a 7 átomos de carbono, alquino de 2 a 7 átomos de carbono y fluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono; y el otro es un par no compartido;

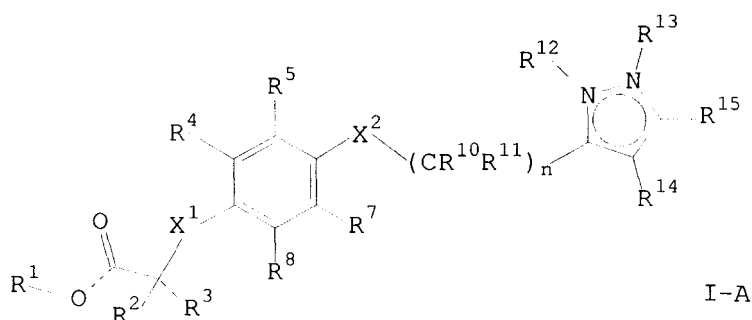
R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 2 a 7 átomos de carbono, alquino de 2 a 7 átomos de carbono y fluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R¹⁵ es 4-trifluorometoxifenilo;

n es 1, 2 ó 3; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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



en donde

X¹, X², R¹ a R⁴, R⁸, R¹⁰ a R¹⁵ y n son como se define en lo anterior;

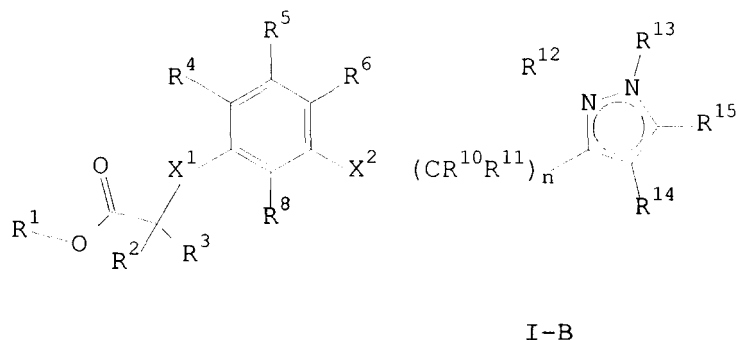
R⁵ y R⁷, independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 2 a 7 átomos de carbono, alquino de 2 a 7 átomos de carbono, fluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fluoroalcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cianoalquilo de 1 a 7 átomos de carbono y ciano; y

todos los isómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 324 674 T3

Se prefieren adicionalmente los compuestos de fórmula I-A de acuerdo con la presente invención en donde por lo menos uno de R^4 , R^5 , R^7 y R^8 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, en donde se prefieren especialmente aquellos compuestos de fórmula I-A en donde R^4 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono. Y se prefieren de manera incluso adicional aquellos compuestos de fórmula I-A en donde uno de R^4 y R^8 es metilo y el otro es hidrógeno.

También se prefieren los compuestos de fórmula I que tienen la fórmula:



en donde

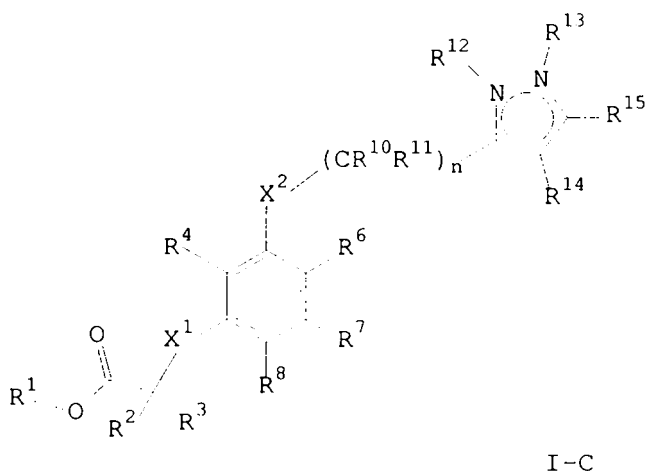
X^1 , X^2 , R^1 a R^4 , R^8 , R^{10} a R^{15} y n son como se define en lo anterior;

R^5 y R^6 , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 2 a 7 átomos de carbono, alquino de 2 a 7 átomos de carbono, fluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fluoroalcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cianoalquilo de 1 a 7 átomos de carbono y ciano; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Más preferidos son los compuestos de fórmula I-B de acuerdo con la presente invención en donde por lo menos uno de R^4 , R^5 , R^6 y R^8 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, prefiriéndose especialmente aquellos compuestos de fórmula I-B en donde R^4 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono. aún más preferidos son aquellos compuestos de fórmula I-B en donde uno de R^4 y R^8 es metilo y el otro es hidrógeno.

Los compuestos preferidos adicionales de fórmula I tienen la fórmula:



en donde

X^1 , X^2 , R^1 a R^4 , R^8 , R^{10} a R^{15} y n son como se definen anteriormente;

ES 2 324 674 T3

R^6 y R^7 , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono, fluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fluoroalcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cianoalquilo de 1 a 7 átomos de carbono y ciano; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Mas preferidos son los compuestos de fórmula I-C de acuerdo con la presente invención, en donde por lo menos uno de R^4 , R^6 , R^7 y R^8 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, prefiriéndose aquellos compuestos de fórmula I-C en donde R^4 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono. Se prefieren todavía mas aquellos compuestos de fórmula I-C en donde uno de R^4 y R^8 es metilo y el otro es hidrógeno.

Los compuestos preferidos de fórmula I son aquellos, en donde R^1 es hidrógeno.

X^1 se selecciona del grupo que consiste de O, S y CH_2 . Se prefieren los compuestos de fórmula I en donde X^1 es O. Mas preferidos son aquellos compuestos de fórmula I en donde X^1 es O y por lo menos uno de R^2 y R^3 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono prefiriéndose especialmente aquellos compuestos de fórmula I en donde X^1 es O y R^2 y R^3 son alquilo de 1 a 7 átomos de carbono.

También se prefieren los compuestos de fórmula I en donde X^1 es CH_2 .

X^2 se selecciona del grupo que consiste de S, O y NR^9 . Se prefieren los compuestos de fórmula I, en donde X^2 es O.

R^{10} se selecciona de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o fluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono y R^{11} se selecciona de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o alcoxi (de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono. Se prefieren los compuestos de fórmula I en donde R^{10} y R^{11} son hidrógeno.

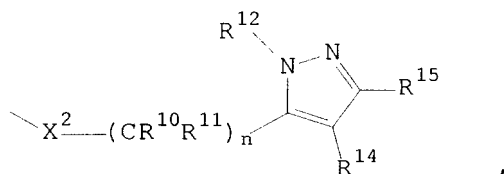
El número entero n es 1, 2 ó 3. Se prefieren los compuestos de fórmula I en donde n es 1. Se prefieren adicionalmente los compuestos de fórmula I en donde n es 2.

Además también se prefieren los compuestos de fórmula I en donde n es 3.

Los compuestos preferidos adicionales son aquellos compuestos de fórmula I en donde R^5 , R^6 y R^7 es

40

45



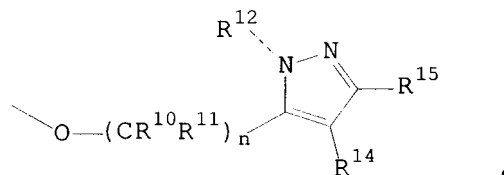
50 y X^2 , R^{10} a R^{12} , R^{14} , R^{15} y n son como se ha definido antes.

Se prefieren especialmente aquellos compuestos en donde R^{12} es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o fluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono.

55 También se prefieren especialmente compuestos de fórmula I en donde uno de R^5 , R^6 y R^7 es

60

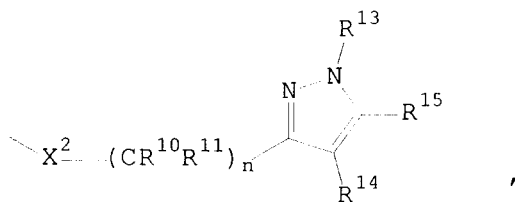
65



y R^{10} a R^{12} , R^{14} , R^{15} y n son como se ha definido antes.

ES 2 324 674 T3

También se prefieren los compuestos de fórmula I en donde uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es



y X², R¹⁰ a R¹¹, R¹³ a R¹⁵ y n son como se ha definido antes.

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

ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-propiónico,

ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-fenoxi)-propiónico,

ácido 2-metil-2-(3-{2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-fenoxi)-propiónico,

ácido 3-{2-metoxi-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenil}-propiónico,

ácido 2-{2,3-dimetil-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-propiónico,

ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[1-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-propiónico,

ácido 2-{2,5-dicloro-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-{4-[1-difluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-fenoxi)-propiónico,

ácido 2-(2,5-dicloro-4-{2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxifenoxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{2-[2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-fenoxi)-propiónico,

ácido 2-{5-metoxi-2-metil-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-(5-metoxi-2-metil-4-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-fenoxi)-2-metilpropiónico, y

ácido 2-{4-[2-difluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico.

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

ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-propiónico,

ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-fenoxi)-propiónico,

ácido 2-metil-2-(3-{2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-fenoxi)-propiónico,

ácido 2-{2,3-dimetil-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-fenoxi)-propiónico,

ácido 2-(2,5-dicloro-4-{2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-fenoxi)-2-metilpropiónico,

ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{2-[2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-fenoxi)-propiónico,

ácido 2-(5-metoxi-2-metil-4-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-fenoxi)-2-metilpropiónico, y

ácido 2-{4-[2-difluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico.

También se prefieren especialmente los siguientes compuestos de fórmula I de la presente invención:

ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-propiónico,

ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-fenoxi)-propiónico,

ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-fenoxi)-propiónico, y

ácido 2-(5-metoxi-2-metil-4-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-fenoxi)-2-metilpropiónico.

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

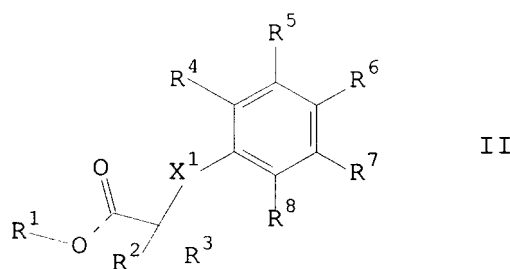
Los compuestos de fórmula I pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o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

Los compuestos de fórmula I también pueden contener grupos alquénilo de 1 a 7 átomos de carbono. Todas las formas de isómeros cis y trans están abarcadas por la presente invención.

Se apreciará que los compuestos de fórmula general I en esta invención pueden formar derivados con grupos funcionales para proporcionar derivados los cuales son capaces de conversión nuevamente al compuesto de origen *in vivo*.

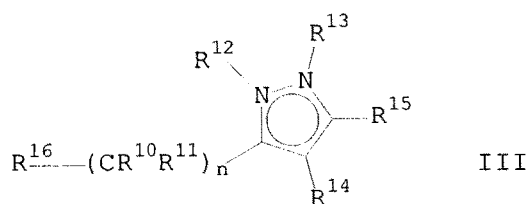
Un aspecto adicional de la presente invención es el procedimiento para la elaboración de compuestos de fórmula (I) como se define en lo anterior, procedimiento el cual comprende:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula

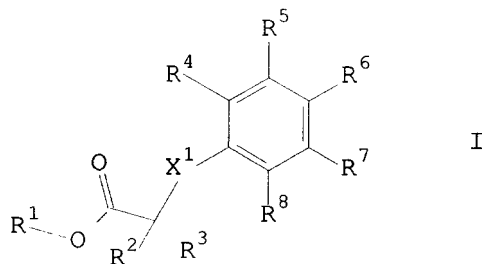


en donde R¹ es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, R², R³, R⁴ y R⁸ son como se ha definido antes y R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquénilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquínilo de 2 a 7 átomos de carbono, fluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fluoroalcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cianoalquilo de 1 a 7 átomos de carbono y ciano, con la condición de que uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es -OH, -SH o -NHR⁹, en donde R⁹ es como se define en lo anterior,

con un compuesto de fórmula



en donde R^{10} a R^{15} y n son como se ha definido antes y R^{16} es -OH, -Cl, -Br o -I u otro grupo saliente, para obtener un compuesto de fórmula



en donde R^1 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, X^1 y R^2 a R^8 son como se ha definidos antes,

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

Como se ha descrito antes, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se pueden utilizar como medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades las cuales son moduladas por los agonistas $PPAR\delta$ y/o $PPAR\alpha$. Los ejemplos de dichas enfermedades son diabetes, particularmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, concentraciones aumentadas de lípidos y colesterol, particularmente colesterol HDL bajo, colesterol LDL alto o concentraciones altas de triglicéridos, enfermedades ateroscleróticas, síndrome metabólico, síndrome X, presión sanguínea elevada, disfunción endotelial, estado procoagulante, dislipidemia, síndrome de ovario poliquístico, enfermedades inflamatorias (tales como, por ejemplo, enfermedad de Crohn, enfermedad de intestino inflamatorio, colitis, pancreatitis, colestasis/fibrosis hepática, artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis y otros trastornos cutáneos y enfermedades que tienen un componente inflamatorio tal como, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer o función cognitiva dañada/improbable) y enfermedades proliferativas (cánceres tales como, por ejemplo liposarcoma, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer pancreático y cáncer de mama). Se prefiere el uso como medicamento para el tratamiento de concentraciones bajas de colesterol HDL, concentraciones altas de colesterol LDL, concentraciones altas de triglicéridos, síndrome metabólico y síndrome X.

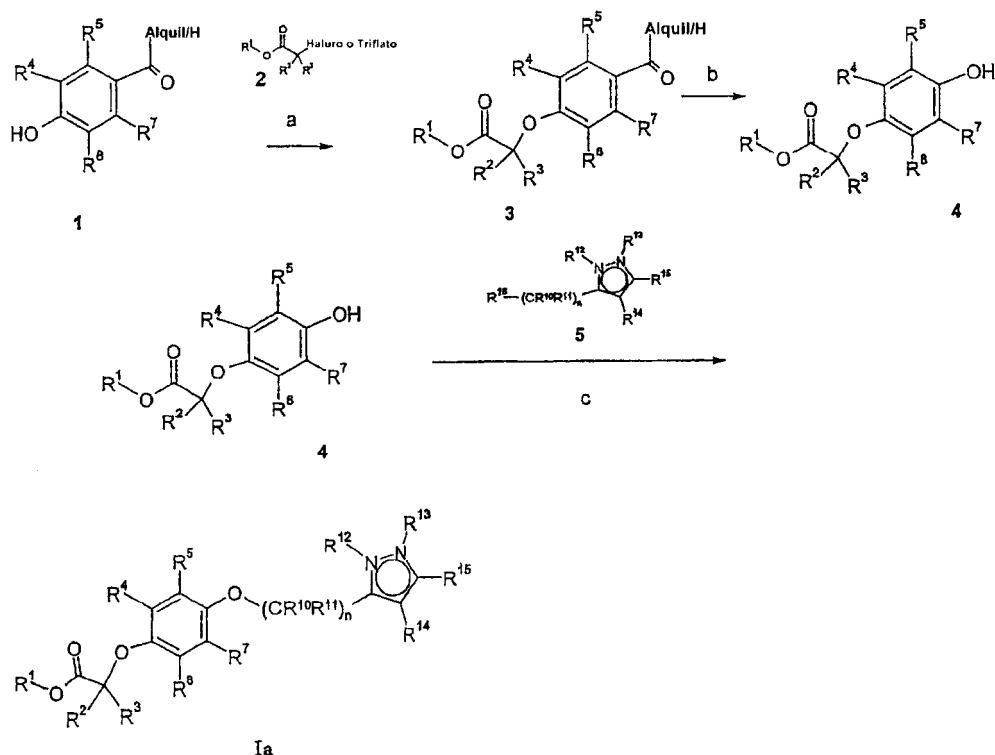
Por lo tanto, la invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se define en lo anterior y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Además, la invención se refiere a compuestos como se define en lo anterior para uso como sustancias terapéuticamente activas, particularmente como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades las cuales son moduladas por agonistas $PPAR\delta$ y $PPAR\alpha$. Los ejemplos de dichas enfermedades son diabetes, particularmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, concentraciones aumentadas de lípidos y colesterol, particularmente colesterol HDL bajo, colesterol LDL alto o concentraciones altas de triglicéridos, enfermedades ateroscleróticas, síndrome metabólico, síndrome X, presión sanguínea elevada, disfunción endotelial, estado procoagulante, dislipidemia, síndrome de ovario poliquístico, enfermedades tales como artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis u otros trastornos cutáneos y enfermedades proliferativas.

Además, la invención se refiere a el uso de compuestos como se define en lo anterior para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades las cuales son moduladas por agonistas $PPAR\delta$ y/o $PPAR\alpha$. Los ejemplos preferidos de tales enfermedades son diabetes, particularmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, concentraciones aumentadas de lípidos y colesterol, particularmente colesterol HDL bajo, colesterol LDL alto o concentraciones elevadas de triglicéridos, enfermedades ateroscleróticas, síndrome metabólico, síndrome X, presión sanguínea elevada, disfunción endotelial, estado procoagulante, dislipidemia, síndrome de ovario poliquístico, enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis y otros trastornos cutáneos y enfermedades proliferativas. Tales medicamentos comprenden un compuesto como se define en lo anterior.

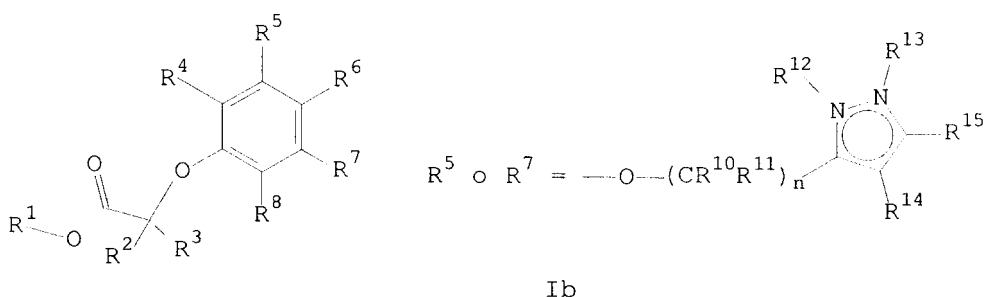
Los compuestos de fórmula (I) se pueden fabricar con métodos que se proporcionan a continuación, con los métodos que se proporcionan en los ejemplos o con métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales se conocen por una persona experta en la técnica. Los materiales iniciales están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos análogos a los métodos que se proporcionan en lo siguiente, por métodos descritos en las referencias mencionadas en el texto o en los ejemplos o por métodos conocidos en la técnica.

Esquema de reacción 1



Los hidroxialdehídos o las hidroxiarilalquilcetonas 1 se conocen o se pueden preparar con métodos conocidos en la técnica. La reacción de fenoles 1 con α haloésteres de fórmula 2 en presencia de una base como carbonato de potasio o de cesio en solventes como acetona, metiletilcetona, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida en un intervalo de temperatura entre la temperatura ambiente y 140°C genera los compuestos 3 éter correspondientes (etapa a). La oxidación de *Baeyer Villiger*, por ejemplo, con ácido metacloroperbenzoico es un solvente como diclorometano genera el compuesto 4 (etapa b). Los pirazoles 5 (preparados como se indica en los Esquemas de reacción 6 a 9) se condensan con fenoles 4 de acuerdo con procedimientos bien conocidos (etapa c): si R¹⁶ representa un grupo hidroxilo, por ejemplo vía reacción de *Mitsunobu*, con trifenilfosfina y azodicarboxilato de dierbutilo, de diisopropilo o de dietilo como reactivos; esta transformación preferiblemente se lleva a cabo en un solvente como tolueno, diclorometano o tetrahidrofurano a temperatura ambiente. De manera alternativa, si R¹⁶ representa una porción haluro; mesilato, tosilato o triflato, los pirazoles 5 pueden reaccionar con fenoles 4 en solventes como N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, acetona o metiletilcetona en presencia de una base débil como carbonato de cesio o potasio a una temperatura que varía desde la temperatura ambiente hasta 140°C de manera preferible aproximadamente 50°C para proporcionar los compuestos éter Ia (etapa c). Estos pueden ser hidrolizados opcionalmente de acuerdo con procedimientos estándar, por ejemplo por tratamiento con un hidróxido alcalino como LiOH o NaOH en una mezcla de solvente polar como tetrahidrofurano/etanol/agua lo que genera los ácidos carboxílicos Ia.

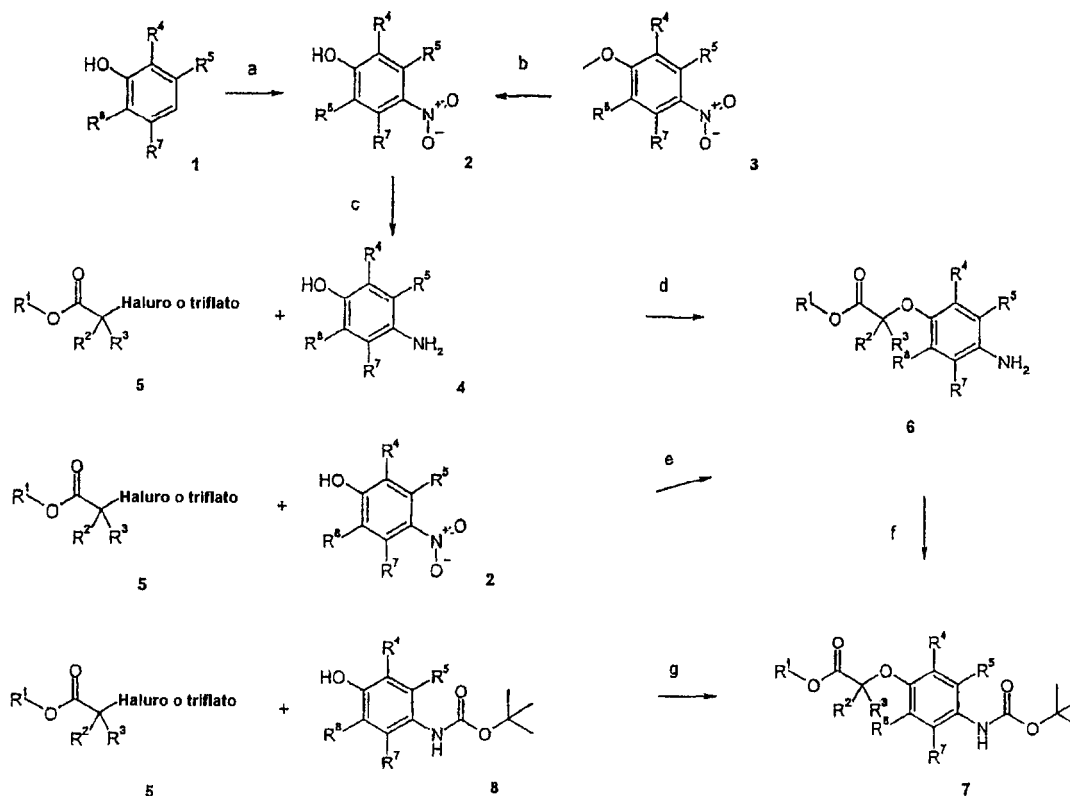
En un Esquema de reacción análogo con las mismas secuencias de reacción que se aplican para la serie de compuestos isoméricos que generan los compuestos de la fórmula general I, particularmente compuestos de acuerdo con la fórmula Ib:



ES 2 324 674 T3

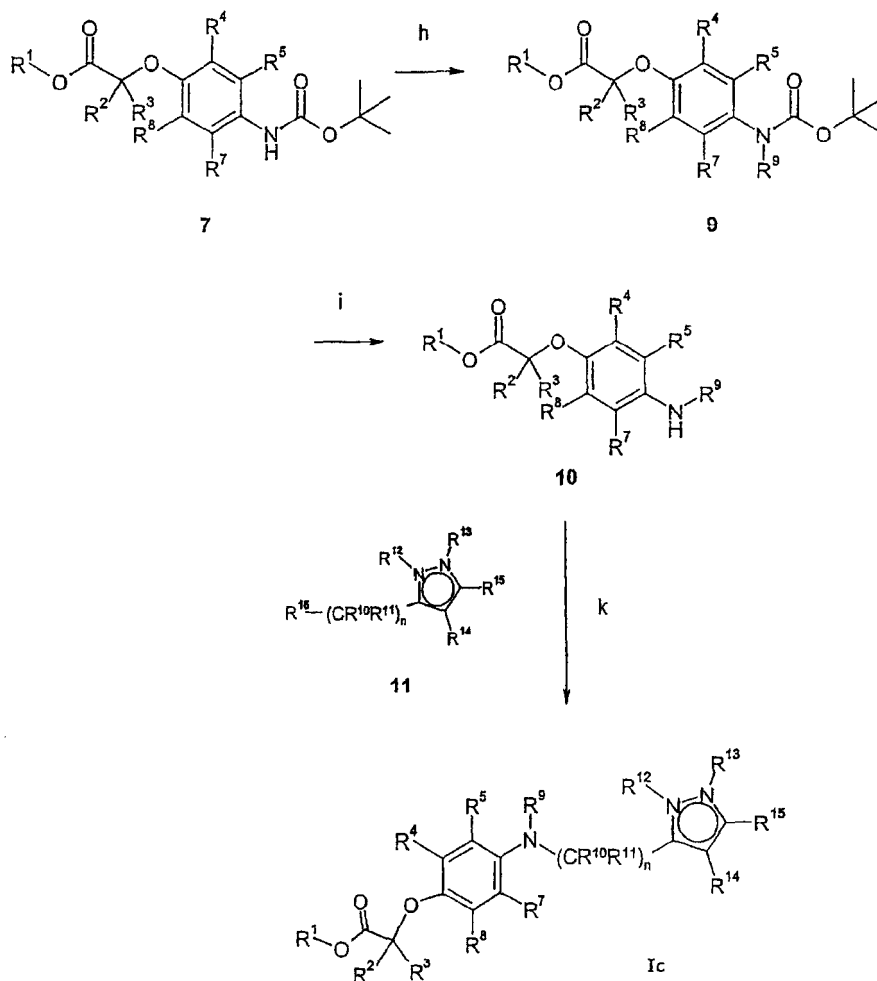
La síntesis de los compuestos de la estructura general I, particularmente los compuestos de acuerdo con la fórmula Ic, en donde X^1 es igual a O y X^2 es igual a nitrógeno, se pueden llevar a cabo de acuerdo con los Esquemas de reacción 2 y 3.

Esquema de reacción 2



Los nitrofenoles 2 del Esquema de reacción 2 están disponibles comercialmente, se conocen o se pueden sintetizar a partir de anisoles 3 por desmetilación con HBr acuoso 62% en ácido acético entre RT (temperatura ambiente) y 120°C (etapa b). De manera alternativa, los fenoles 1 se pueden nitrar en la posición para de acuerdo con métodos bien establecidos, por ejemplo con una solución de $NaNO_3$ en agua/ácido clorhídrico concentrado en un solvente como Et_2O , seguido por la adición de anhídrido de ácido acético a RT [siguiendo el procedimiento de P. Keller, *Bull. Soc. Fr.* 1994, 131, 27-29] lo que genera los fenoles 2 (etapa a). Los nitrofenoles 2 después se reducen en un alcohol como EtOH o MeOH con hidrógeno en presencia de Pd/C y opcionalmente un ácido como HCl o AcOH a RT para proporcionar las anilinas 4 (etapa c). Los intermediarios 4 después de O-alquilan con el electrófilo 5, por ejemplo un bromoacetato 5, en presencia de K_2CO_3 o Cs_2O_3 en un solvente como acetonitrilo o acetona, entre 10°C y RT para proporcionar los intermediarios 6 (etapa d). Los electrófilos 5 están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar por métodos conocidos en la técnica. Los triflatos 5 se pueden preparar a partir de los alcoholes correspondientes. Las anilinas 6 alternativamente se pueden sintetizar a partir de compuestos 5 y nitrofenoles 2 en un procedimiento de dos etapas: en primer lugar, la O-alquilación como se ha descrito antes, seguido por hidrogenación con Pd/C en un alcohol como MeOH o EtOH opcionalmente en presencia de AcOH o HCl (etapa e). La protección con BOC con dicarbonato de dierbutilo en tetrahidrofurano a RT hasta la temperatura de reflujo proporciona los compuestos 7 (etapa f). Los compuestos 7 también se pueden sintetizar directamente a partir de los electrófilos 5 y anilinas 8 protegidas con BOC, con K_2CO_3 y Cs_2CO_3 , como se describe para la síntesis del compuesto 6 (etapa g).

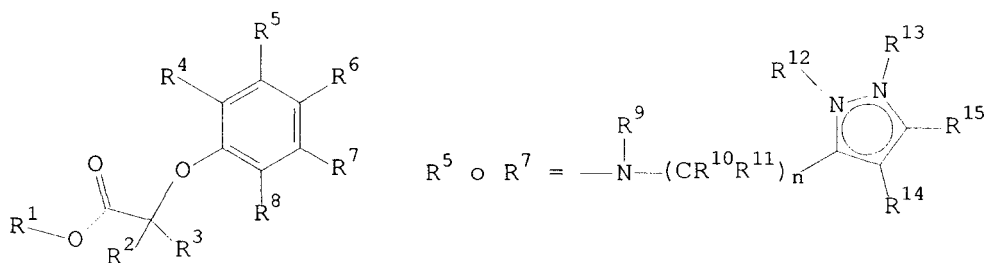
Esquema de reacción 3



Intermedios 7 del Esquema de reacción 3 opcionalmente se pueden alquilar en el nitrógeno utilizando hidruro de sodio y un halogenuro de alquilo/mesilato o triflato reactivos para proporcionar los compuestos 9 (etapa h). La desprotección de Boc estándar (TFA/ CH_2Cl_2 o HCl en dioxano) a 0°C hasta RT proporciona las anilinas 10 (etapa i). La reacción con pirazoles activados 11 (R^{16} es un haluro o un metansulfonato) utilizando hidruro de sodio o carbonato de sodio, potasio o cesio en N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, dimetilacetamida o tetrahydrofurano a 0°C hasta RT genera los compuestos Ic (etapa k). De manera alternativa, los pirazoles 11 con $R^{16}=\text{OH}$ se pueden transformar *in situ* a los triflatos correspondientes por tratamiento con anhídrido trifluorometansulfónico/2,6-diterbutilpiridina en CH_2Cl_2 a 0°C . Estos triflatos después se hacen reaccionar con anilinas 10 en presencia de 2,6-diterbutilpiridina como base en nitrometano entre RT y 60°C para proporcionar los compuestos Ic [siguiendo el procedimiento de Belostotskii, Anatoly M., Hassner, A., *Tetrahedron Lett.* 1994, 35(28), 5075-6] (etapa k). Los compuestos de anilina secundaria Ic ($R^9=\text{H}$) se pueden metilar de manera reductiva con una solución acuosa de NaH_2PO_3 y formaldehído entre RT y 65°C [Loibner, H., Pruckner, A., Stuetz, A., *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 2535-2536] para proporcionar compuestos Ic con $R^9=\text{Me}$. Después de la hidrólisis con una solución acuosa de LiOH, NaOH o KOH en tetrahydrofurano/EtOH u otro solvente adecuado produce los compuestos Ic del Esquema de reacción 3 en forma de ácido libre.

ES 2 324 674 T3

Un Esquema de reacción análogo con las mismas secuencias de reacción se aplica para una serie de compuestos isoméricos lo que genera compuestos de la fórmula general I, particularmente compuestos de acuerdo con la fórmula Id:

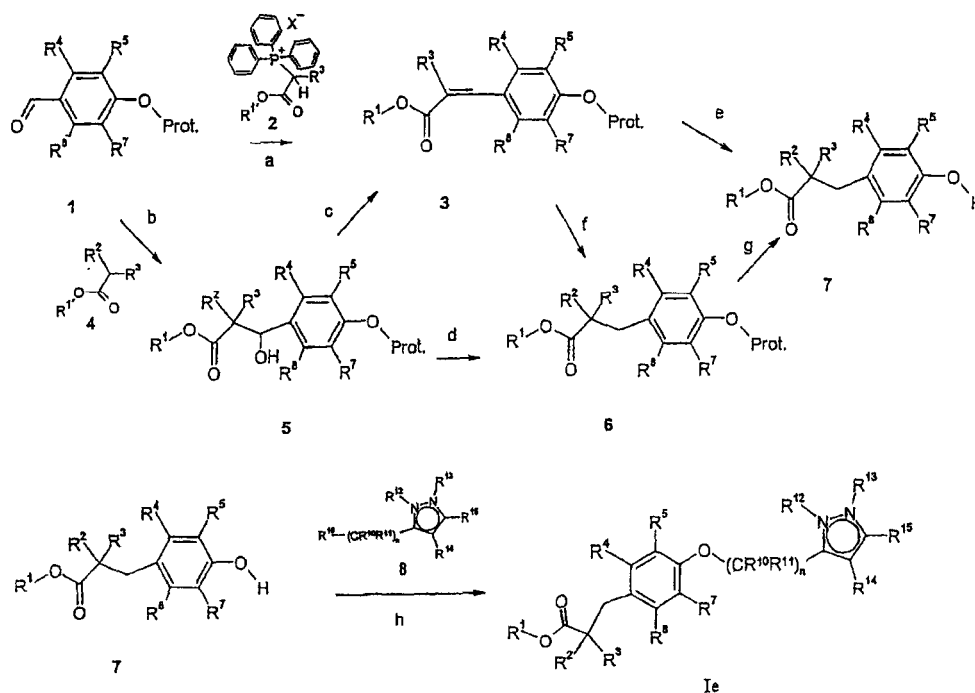


Id

Como alternativas a las secuencias descritas en el Esquema de reacción 2, se pueden preparar intermedios que contienen nitrógeno a partir de intermedios adecuados que presenten una porción hidroxilo fenólica. En tales intermedios, que opcionalmente presentan una o más funciones protectoras, el grupo OH fenólico se puede sustituir por la función NH_2 aromática correspondiente por métodos conocidos en el arte. Por ejemplo, por una secuencia de tres etapas, como se describe en Tetrahedron Letters 43(42), 7617-7619 (2002): i) la transformación de la porción fenol en su trifluorometansulfonato (anhídrido triflico, 2,6-lutidina, 4-dimetilaminopiridina, diclorometano, $0^\circ C$ hasta la temperatura ambiente; ii) tratamiento del triflato con benzofenonaimina, complejo de di-paladio-tris(dibencilidenoacetona), S-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, carbonato de cesio, tolueno en un tubo Schlenk a temperatura de aproximadamente $120^\circ C$; (iii) tratamiento con cantidades catalíticas de ácido clorhídrico y tetrahidrofurano húmedo preferiblemente a temperatura ambiente para liberar la porción NH_2 aromática.

La síntesis de los compuestos con la estructura general I, particularmente compuestos de acuerdo con la fórmula Ie, en donde X^1 es igual a CH_2 y X^2 es igual a oxígeno se pueden llevar a cabo de acuerdo con el Esquema de reacción 4.

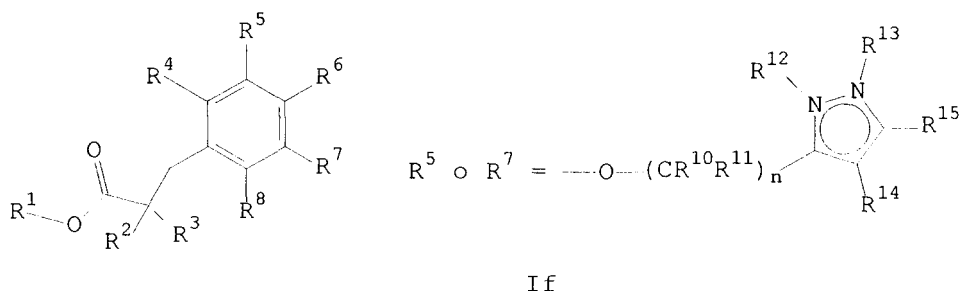
Esquema de reacción 4



Los aldehídos I son conocidos, están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos conocidos en el arte. Los aldehídos 1 se pueden hacer reaccionar con una sal de *Wittig* 2 tal como cloruro de (1,2-dietoxi-2-oxoetil) trifenilfosfonio o bromuro de (1,2-dimetoxi-2-oxoetil)trifenilfosfonio en solventes como isopropanol, diclorometano o tetrahidrofurano o mezclas de los mismos en presencia de una base como carbonato de potasio, 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno(DBU), 1,1,3,3-tetrametilguanidina o terbutilato de sodio, preferiblemente entre 0°C y la temperatura de reflujo de los solventes, lo que proporciona los ésteres alquílicos como isómeros E y/o Z (etapa a). De manera alternativa, se puede utilizar una reacción de *Horner-Wadsworth-Emmons* para la transformación de compuestos 1 en ésteres insaturados 3, por ejemplo, utilizando fosfonato de dimetil(metoxycarbonil)metilo, opcionalmente sustituidos en el grupo metileno, y una base como hidruro de sodio en un solvente como tetrahidrofurano. La hidrogenación de los ésteres acrílicos 3 utilizando paladio o carbón activado como catalizador, preferiblemente a temperatura ambiente y una presión de 1 atm de hidrógeno en solventes como metanol, etanol, tetrahidrofurano, ácido acético, diclorometano y mezclas de los mismos, proporciona los ésteres 7, con la condición de que el grupo protector se pueda separar reductivamente (etapa e).

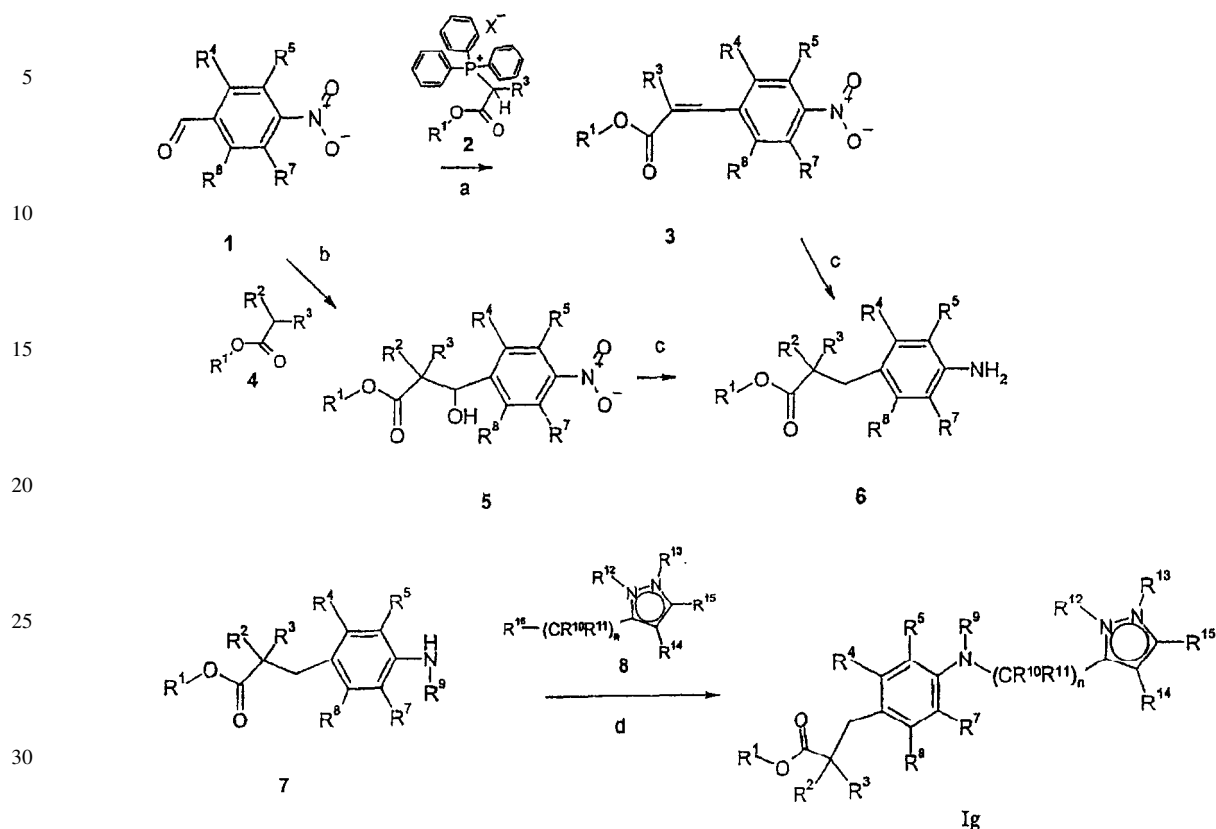
De manera alternativa, los aldehídos 1 se hacen reaccionar con el enolato de un éster 4 de ácido acético (preferiblemente el enolato de litio, preparado a -78°C por tratamiento de 4 con una base no nucleofílica fuerte como diisopropilamida de litio en un solvente inerte tal como tetrahidrofurano), preferiblemente a temperatura de aproximadamente -78°C, en solventes como tetrahidrofurano lo que proporciona el producto 5 aldol como una mezcla de diastereoisómeros (etapa b). La separación del grupo hidroxibencílico en los compuestos 5 se puede llevar a cabo con un agente reductor, por ejemplo, trietilsilano en presencia de un ácido de Lewis como trifluoruro de boro, o un ácido aprótico, como ácido trifluoroacético en un solvente adecuado como ácido trifluoroacético mismo o diclorometano entre 0°C y 60°C para proporcionar los compuestos 6 de fenol protegidos (etapa d). La separación subsecuente del grupo protector, por ejemplo un grupo bencilo, por tecnología estándar, por ejemplo hidrogenación catalítica utilizando hidrógeno y un catalizador como paladio o mediante la utilización del sulfuro de dimetilo y eterato de dietilo de trifluoruro de boro en un solvente como diclorometano entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente proporciona los compuestos fenólicos 7 (etapa g). Se puede utilizar la hidrogenación catalítica para transformar los ésteres insaturados 3 en compuestos 6 (etapa f). En el caso en donde el grupo protector en los compuestos 3 sea un grupo bencilo, entonces un procedimiento de hidrogenación de una etapa proporciona directamente los compuestos fenólicos 7. La hidrogenación catalítica también se puede utilizar para la separación simultánea de la función hidroxibencílica y un grupo protector bencilo, preferiblemente utilizando paladio en carbón activado como catalizador en presencia de ácido como ácido oxálico en solventes como alcoholes a temperaturas aproximadamente de la temperatura ambiente y una presión de hidrógeno de hasta 100 bar y de esta manera se proporciona la transformación de los compuestos 5 en los compuestos 7 en una etapa (etapa d y g). Como un método alternativo, los compuestos 5 se pueden tratar con cantidades catalíticas de un ácido p-toluensulfónico similar a ácido en un solvente como benceno o tolueno, preferiblemente bajo condiciones que permite la separación del agua formada (por ejemplo con un separador Dean Stark o en presencia de tamices moleculares) a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los solventes para proporcionar los ésteres acrílicos 3 (etapa c). La condensación de los fenoles 7 con pirazoles 8 para formar los compuestos Ie se pueden realizar como se indica en el Esquema de reacción 1.

Un esquema de reacción análogo con las mismas secuencias de reacción se aplica para una serie de compuestos isoméricos que genera compuestos de la fórmula general I, particularmente compuestos de acuerdo con la fórmula If:



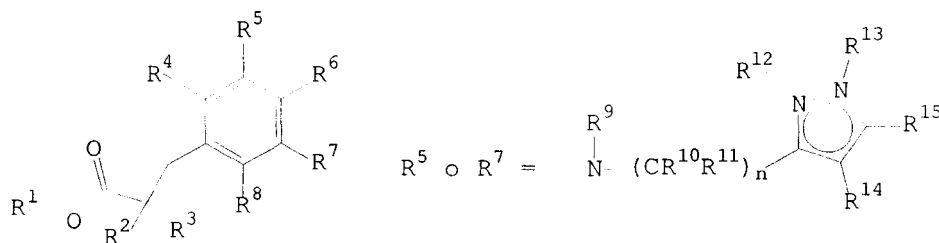
La síntesis de compuestos con la estructura general I, particularmente compuestos de acuerdo con la fórmula Ig en donde X¹ es igual a CH₂ y X² es igual a nitrógeno, se pueden llevar a cabo de acuerdo con el Esquema de reacción 5.

Esquema de reacción 5



Los compuestos nitrofenilo 3 y 5 se preparan a partir de nitroaldehído 1, los cuales son conocidos, están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo por la reacción de Wittig/Horner-Wadsworth-Emmons o reacciones de aldol análogas a las reacciones descritas para las síntesis de los compuestos 3 y 5 en el Esquema de reacción 4 (etapas a y b). Se puede utilizar la hidrogenación catalítica para la separación simultánea de la función hidroxibencílica (compuestos 5) o la reducción del enlace doble (compuestos 3) y la reducción del grupo nitro; preferiblemente utilizando paladio o carbón activado como catalizador opcionalmente en presencia de un ácido como ácido oxálico en solventes como alcoholes a temperaturas aproximadamente la temperatura ambiente y una presión de hidrógeno de hasta 100 bar (etapa c). Los compuestos 7 con sustituyentes R^9 diferentes de hidrógeno se obtienen por introducción primero de un grupo BOC, alquilación y separación de la función protectora BOC como se describe en los Esquemas de reacción 2 y 3. La condensación de anilinas 7 con pirazoles 8 para formar compuestos Ig se puede llevar a cabo como se indica en el Esquema de reacción 3.

Un Esquema de reacción análoga con las mismas secuencias de reacción se aplica para la serie de compuestos isoméricos lo que genera compuestos de la fórmula general I, particularmente compuestos de acuerdo con la fórmula Ih:



Ih

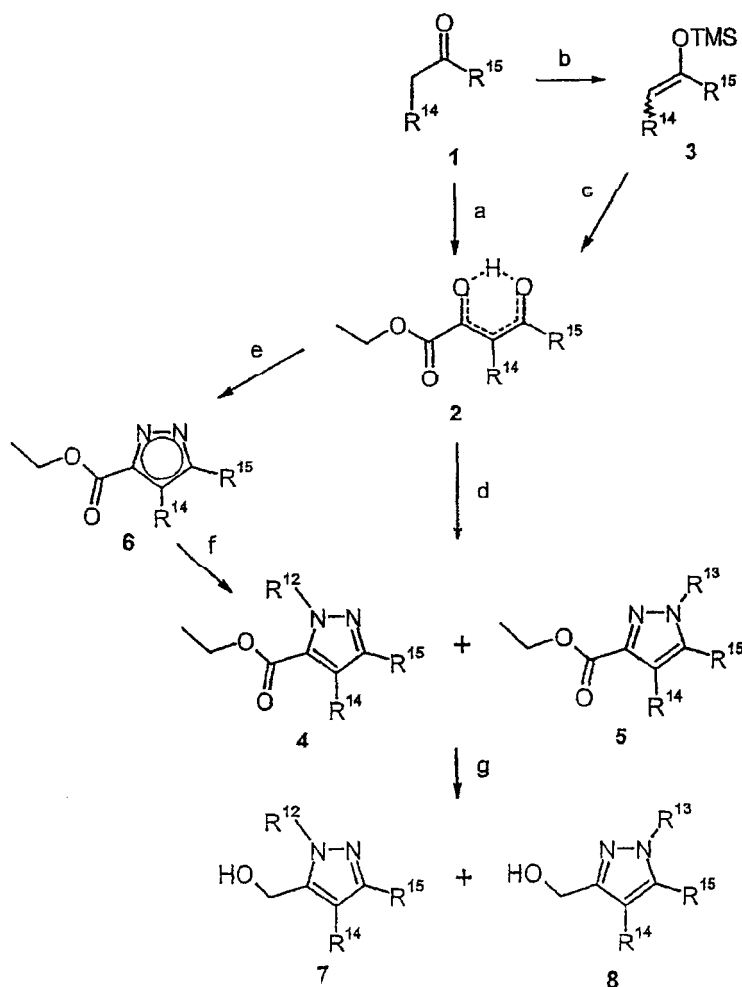
Como alternativa a las secuencias descritas en el Esquema de reacción 5, se pueden preparar intermedios que contienen nitrógeno a partir de intermedios adecuados que presenten una función hidroxifenólica. En dichos intermedios, que opcionalmente tienen una o más funciones protectoras, el grupo OH fenólico se puede sustituir por la función NH_2 aromática correspondiente por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, por medio de una secuencia de tres etapas como se describe en Tetrahedron Letters 43(42), 7617-7619 (2002) y discutida en el contexto de los Esquemas de reacción 2 y 3.

La síntesis de los compuestos con la estructura general I, particularmente compuestos con X^1 y/o X^2 igual a S se pueden llevar a cabo en analogía cercana con la síntesis de los análogos correspondientes con X^1 y/o X^2 igual a oxígeno. Se conocen los intermedios que contienen azufre adecuados, los cuales se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica o se preparan a partir de intermedios fenólicos como se describe por W Zhi-Liang y AP Kozikowski (J. Org. Chem. 2003, 68, 9116-9118): el tratamiento de un intermediario fenólico con tiocianato de sodio, bromuro de sodio o bromo en un solvente como metanol, preferiblemente entre 0°C y temperatura ambiente proporciona los 4-tiocianatofenoles correspondientes; la reducción subsecuente con hidruro de litio y aluminio en un solvente como tetrahidrofurano a temperaturas de aproximadamente 0°C después libera el 4-mercaptofenol correspondiente. De manera alternativa, los intermedios que presentan una porción SH aromática se pueden preparar a partir de intermedios adecuados que presenten una función hidroxifenólica. En tales intermedios que opcionalmente presentan una o más funciones protectoras, el grupo SH fenólico se puede sustituir por la función SH aromática correspondiente por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo por una secuencia de tres etapas como se describe en J. Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals 43(7), 683-691, (2000): i) transformación de la porción fenol en su trifluorometansulfonato (anhídrido trifílico, trietilamina, diclorometano a baja temperatura, preferiblemente de aproximadamente -30°C); ii) tratamiento del triflato con silanotiolato de triisopropilo, tetrakis (trifenilfosfina)-paladio(0) en mezclas de solventes como tolueno y tetrahidrofurano en un intervalo de temperatura entre 60°C y 150°C; iii) tratamiento del sulfuro de sililo con cloruro de hidrógeno en metanol, preferiblemente de aproximadamente 0°C para liberar la porción SH fenólica.

Los compuestos de fórmula general I se pueden obtener en forma de racematos, los compuestos racémicos se pueden preparar en sus antípodas por métodos conocidos en la técnica, tal como la separación de las antípodas vía sales diastereoisoméricas por cristalización con aminas ópticamente puras tales como, por ejemplo, (R) o (S)-1-feniletilamina, (R) o (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina o quinidina o por separación de las antípodas por métodos cromatográficos específicos utilizando ya sea adsorbentes quirales o un eluyente quiral.

Los pirazoles 5 (Esquema de reacción 1) idénticos a 11 (Esquema de reacción 3), 8 (Esquema de reacción 4) y 8 (Esquema de reacción 5) están disponibles comercialmente, se conocen o se pueden sintetizar por métodos conocidos en la técnica. Los ejemplos representativos de posibles síntesis de estos intermedios clave se proporcionan en los Esquemas de reacción 6-9.

Esquema de reacción 6

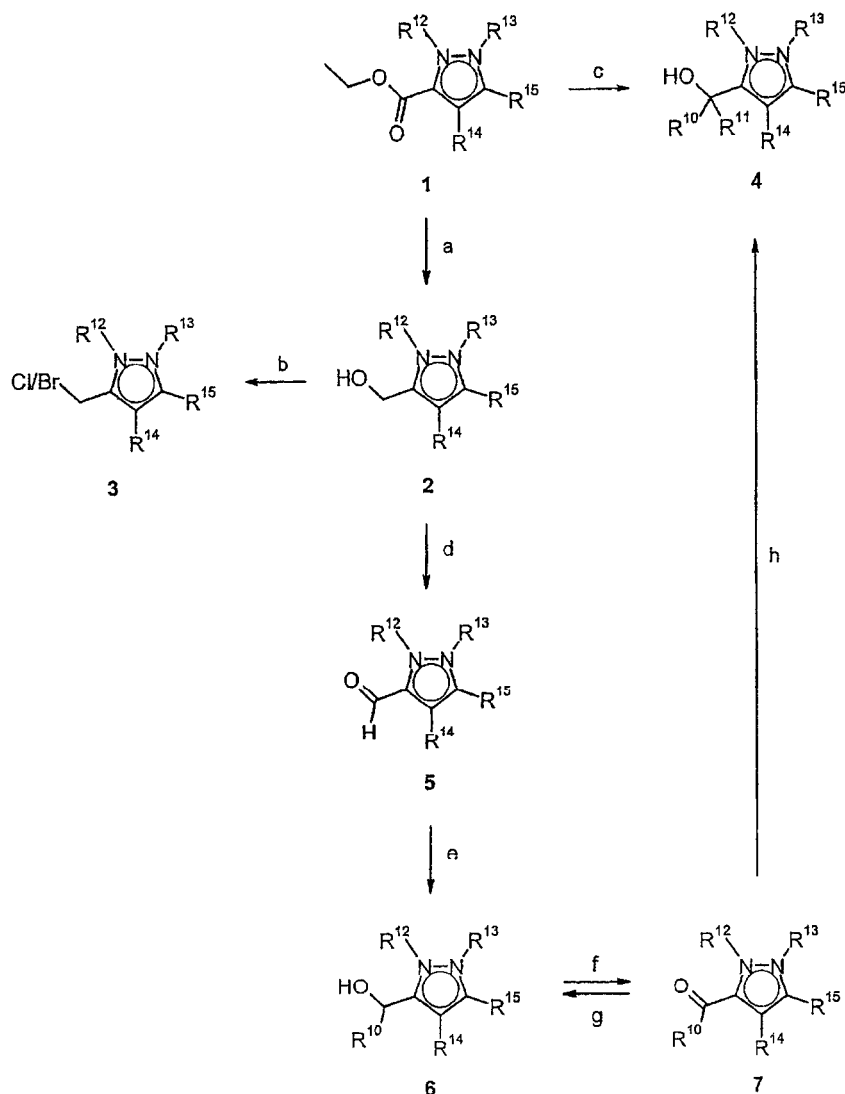


Las acetofenonas sustituidas y las heteroarilcetonas I están disponibles comercialmente, se conocen o se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica. La acilación de los compuestos I con derivados oxalato se puede realizar bajo condiciones estándar, por ejemplo con oxalato de dietilo en presencia de una base como etóxido de sodio a temperaturas entre -78°C y 50°C en solventes como etanol o con hexametildisilazida de litio a temperaturas entre -78°C y la temperatura ambiente en solventes como éter, para formar, después de acidificación subsecuente, piruvatos de etilo libres 2 (etapa). De manera alternativa, los piruvatos 2 se pueden sintetizar vía i) transformando cetonas 1 en los sililenoléteres 3 correspondientes, por ejemplo, a través de tratamiento con cloruro de trimetilsililo en presencia de una base como trietilamina a una temperatura entre 0°C y 40°C en un solvente como acetonitrilo (etapa b); ii) formación *in situ* de un metal enoléter, por ejemplo, con cloruro de zinc y acilación subsecuente con un reactivo de acilación como cloruro de etiloxalilo a temperaturas entre 0°C y 50°C en un solvente como tolueno o diclorometano (etapa c). Los piruvatos 2 se pueden convertir a pirazoles 4 y 5 regioisoméricos a través de condensación con hidrozinas monosustituidas $H_2NNHR^{12/13}$ las cuales están disponibles comercialmente, se conocen o se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente en solventes como etanol (etapa d). Alternativamente, los pirazoles 4 y 5 se pueden sintetizar vía i) al hacer reaccionar pivuratos 2 con hidrazina, preferiblemente a temperatura de reflujo en etanol (etapa e); ii) conversión del pirazol 6 obtenido en regioisómeros 4 y 5 bajo condiciones estándar, por ejemplo a través de alquilación con un halogenuro de alquilo en presencia de una base como hidróxido de potasio a temperaturas entre -20°C y la temperatura de reflujo del solvente en solventes como etanol (etapa f). Los pirazoles regioisoméricos 4 y 5 se pueden separar fácilmente por técnicas estándar, por ejemplo a través de cromatografía en columna sobre sílice. La reducción de los ésteres 4 y 5 se puede llevar a cabo por métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo con hidruro de litio y aluminio a temperaturas entre 0°C y la temperatura de reflujo de los solventes en solventes como tetrahidrofurano o dietiléter (etapa g).

Los compuestos de alcohol 7 y 8 corresponden o se pueden convertir en compuestos de fórmula general 5 (Esquema de reacción 1), idénticos a 11 (Esquema de reacción 3) 8 (Esquema de reacción 4) y 8 (Esquema de reacción 5) por ejemplo por tratamiento con cloruro de metansulfonilo en diclorometano, en presencia de una base como trietilamina, preferiblemente en un intervalo de temperatura entre -20°C y la temperatura ambiente, o por ejemplo por reacción con tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en solventes como tetrahidrofurano, preferiblemente en un intervalo de temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los solventes.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema de reacción 7

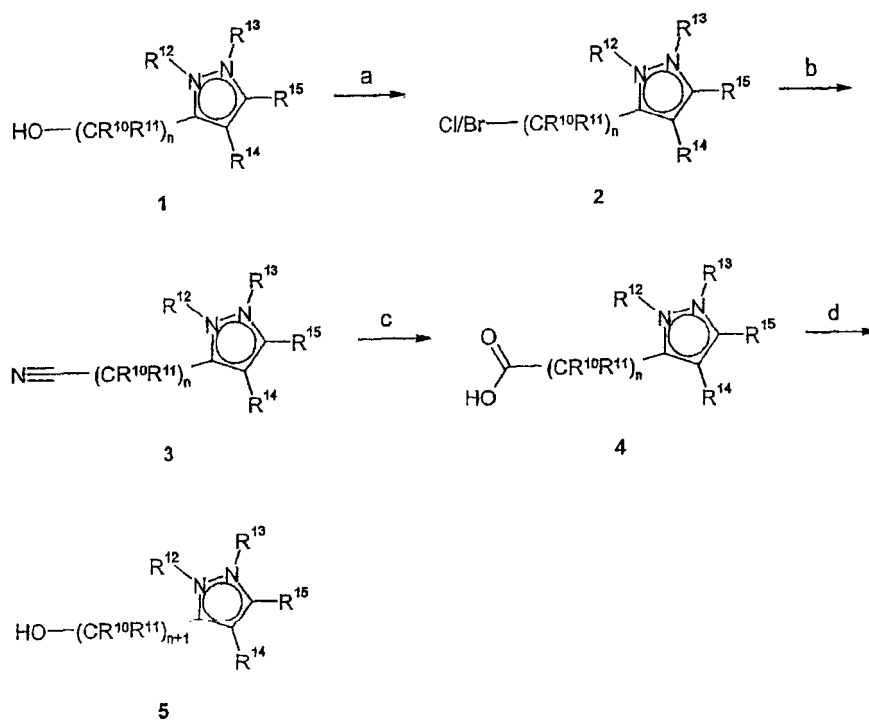


La reducción de los pirazol ésteres 1 (compuestos 4, 5 y 6 en el Esquema de reacción 6), preferiblemente utilizando hidruro de litio y aluminio en un solvente como éter o tetrahidrofurano, preferiblemente entre 0°C y la temperatura ambiente, proporciona los alcoholes primarios 2 (etapa a) los cuales pueden ser utilizados como tales o se pueden convertir en los haluros 3 correspondientes, por ejemplo por tratamiento con cloruro de metansulfonilo en diclorometano, en presencia de 2,6-lutidina, preferiblemente entre -20°C y la temperatura de reflujo de diclorometano, por tratamiento con cloruro de tionilo en un solvente como diclorometano o cloroformo, de manera preferible a temperaturas entre -20°C y +50°C, o por tratamiento con tetrabromometano y trifenilfosfina en solventes como tetrahidrofurano a temperaturas entre 0°C y la temperatura de reflujo del tetrahidrofurano (etapa b). Los ésteres 1 se pueden convertir adicionalmente en alcoholes terciarios 4 con $R^{10}=R^{11}$ a través de reacción con reactivos alquilorganometálicos, preferiblemente utilizando alquilo de compuestos de Grignard en un solvente como tetrahidrofurano o éter, preferiblemente entre -15°C y la temperatura de reflujo del solvente (etapa c). Los alcoholes 4 con R^{10} diferente a R^{11} se pueden preparar por un procedimiento secuencial: i) saponificación al ácido; ii) tratamiento con $R^{10}Li$, opcionalmente en presencia de una sal de Cu(I) en éter o tetrahidrofurano para proporcionar las alquilcetonas-COR¹⁰; iii) reacción subsecuente con $R^{11}Li$ o hidruro de litio y aluminio ya sea en éter o tetrahidrofurano (etapa c). Los alcoholes primarios 2 se pueden oxidar a aldehídos 5 por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo por tratamiento con clorocromato de piridinio en diclorometano, preferiblemente a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de diclorometano o por tratamiento con dióxido de manganeso en solventes como diclorometano, preferiblemente a temperatura ambiente (etapa d). Estos aldehídos 5 se pueden convertir en los alcoholes secundarios 6 correspondientes a través de reacción con compuestos organometálicos de alquilo, preferiblemente bajo las condiciones proporcionadas para la transformación de éster 1 a alcoholes terciarios 4 (etapa e). Las cetonas 7 se pueden obtener a partir de alcoholes secundarios 6 por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo por tratamiento con reactivos de Cr(VI) como el reactivo de Jones (Jones *et al.*, *J. Chem. Soc.* 1953, 2548). (etapa f). Estas cetonas 7 se pueden reducir nuevamente a los

alcoholes secundarios 6, correspondientes de una manera enantioselectiva lo que proporciona los (R) o (S) alcoholes 6, por ejemplo por tratamiento con un complejo de borano-sulfuro de dimetilo y (S) o (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina como catalizador quiral en tetrahidrofurano, preferiblemente a 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 tratamiento con (+)- o (-)-B-clorodiisopinocampfeilborano (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) (etapa g). Las cetonas 7 además se pueden convertir a los alcoholes terciarios 4 correspondientes mediante reacción con compuestos organometálicos de alquilo, preferiblemente bajo las condiciones proporcionadas para la transformación de ésteres 1 a alcoholes terciarios 4 en la etapa c) (etapa h). Si los compuestos de alcohol 2, 4 ó 6 contienen uno o más centros quirales y no son ópticamente puros opcionalmente se pueden separar en antípodas ópticamente puras por métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, cromatografía sobre una columna CLAR quiral o por formación de derivados con un ácido ópticamente puro para formar ésteres los cuales después se pueden separar por cromatografía CLAR convencional y se pueden convertir nuevamente al alcohol original.

Los compuestos de alcohol 2, 4 y 6 y los compuestos haluro 3, que corresponden o que se pueden convertir en los compuestos de fórmula general 5 (Esquema de reacción 1), idénticos a 11 (Esquema de reacción 3), 8 (Esquema de reacción 4) y 8 (Esquema de reacción 5), por ejemplo por tratamiento con cloruro de metansulfonilo en diclorometano en presencia de una bse como trietilamina preferiblemente en un intervalo de temperatura entre -20°C y la temperatura ambiente, o por ejemplo mediante reacción con tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono en trifenilfosfina en solventes como tetrahidrofurano, preferiblemente en un intervalo de temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los solventes.

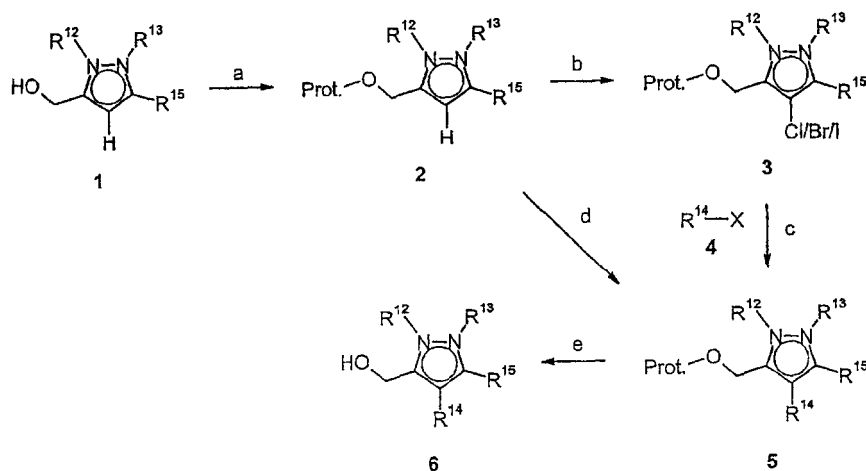
Esquema de reacción 8



Los pirazolalcanoles 1 con una longitud de cadena de n átomos de carbono se pueden convertir en análogos con una longitud de cadena de n+1 átomos de carbono por métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo mediante conversión de la función de alcohol primario en un grupo saliente adecuado, por ejemplo, un haluro (etapa a), reacción con ión cianuro (etapa b), saponificación (etapa c) seguido por reducción del ácido formado (compuestos 4) a los alcoholes primarios 5, por ejemplo, mediante la utilización de diborano en tetrahidrofurano (etapa d). Con el fin de introducir sustituyentes R¹⁰ y/o R¹¹ diferentes de hidrógeno, los intermedios ciano 3 de este procedimiento de alargamiento se pueden hacer reaccionar con reactivos de alquil Grignard R¹⁰MgX en solventes como éter o tetrahidrofurano entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente para formar las R¹⁰CO-alquilcetonas correspondientes las cuales, por tratamiento con el reactivo de alquil-litio R¹¹Li o hidruro de litio y aluminio en solventes como éter o tetrahidrofurano proporciona los alcoholes 5. Las R¹⁰CO-alquilcetonas también se pueden reducir, por ejemplo, con tratamiento con borohidruro de sodio en alcohol, preferiblemente a temperaturas entre -15°C y 40°C. Esta reacción también se puede llevar a cabo de una manera enantioselectiva lo que produce los (R) o (S) alcoholes 5, por ejemplo mediante tratamiento con un complejo de borano-sulfuro de dimetilo y (S) o (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina como catalizador quiral en tetrahidrofurano, preferiblemente a 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 tratamiento con (+) o (-)-B-

clorodiisopinocampheborano (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). De manera alternativa, los compuestos de alcohol 5 los cuales contienen uno o más centros quirales opcionalmente se pueden separar en antípodas ópticamente por métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo cromatografía en una columna de CLAR quiral o por formación de derivados con un ácido ópticamente puro para formar ésteres los cuales después se pueden separar por CLAR convencional y se pueden convertir nuevamente al alcohol original. Los compuestos de alcohol 5 que corresponden o se pueden transformar en los compuestos de la fórmula general 5 (Esquema de reacción 1), idénticos a 11 (Esquema de reacción 3), 8 (Esquema de reacción 4) y 8 (Esquema de reacción 5), por ejemplo por tratamiento con cloruro de metansulfonilo en diclorometano en presencia de una base como trietilamina, preferiblemente en un intervalo de temperatura entre -20°C y la temperatura ambiente o por ejemplo por reacción con tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en solventes como tetrahidrofurano, preferiblemente en un intervalo de temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los solventes.

Esquema de reacción 9



Los alcoholes 1 (compuestos 5 con $R^{14} = H$ y $R^{16} = OH$ en el esquema de reacción 1, compuestos 11 con $R^{14} = H$ y $R^{16} = OH$ en el esquema de reacción 3, los compuestos 8 con $R^{14} = H$ y $R^{16} = OH$ en los esquemas de reacción 4 y 5, los compuestos 7 y 8 con $R^{14} = H$ en el esquema de reacción 6, los compuestos 2, 4 y 6 con $R^{14} = H$ en el esquema de reacción 7, los compuestos 1 y 5 con $R^{14} = H$ en el esquema de reacción 8) se pueden proteger por métodos conocidos en la literatura, por ejemplo al tratarlos con cloruro de terbutildimetilsililo en presencia de imidazol, preferiblemente a temperatura ambiente en solventes como N,N-dimetilformamida para obtener los éteres de terbutildimetilsililo 2 correspondientes (etapa a). La halogenación de los pirazoles 2 protegidos, por ejemplo mediante reacción con bromo preferiblemente a temperaturas entre 0°C y la temperatura ambiente en solventes como diclorometano suministra los 4-halopirazoles 3 (etapa b). Se puede hacer reaccionar a los compuestos 3 -después del intercambio de metal y halógeno, preferiblemente con terbutil-litio a -78°C en solventes como tetrahidrofurano- con reactivos alquilantes 4 con X, por ejemplo, constituido por un átomo de cloro, bromo o yodo, preferiblemente con yoduros de alquilo a temperaturas entre -78°C y la temperatura ambiente en solventes como tetrahidrofurano para formar pirazoles 5 que tienen un sustituyente en la posición 4 (etapa c). De manera alternativa, las reacciones catalizadas por metal de transición se pueden utilizar para transformar 4-halopirazoles 3 en compuestos 5, por ejemplo mediante tratamiento con un estano (X es trialkilestanilo) en presencia de un catalizador de Pd(0) como $[Pd_2(dba)_3]$ y trifenilarsina a temperaturas entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente en solventes como dioxano. Los residuos R^{14} se pueden introducir adicionalmente por (i) formulación de pirazoles 2 a través de métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo oxiclorigen de fósforo y N,N-dimetilformamida, preferiblemente a temperaturas entre 0°C y 100°C; ii) transformación subsecuente del formilpirazol intermediario a pirazoles 4-sustituidos 5 por ejemplo a través de reducción con cianoborohidruro de sodio en presencia de yoduro de zinc a temperaturas entre -78°C y la temperatura de reflujo del solvente en solventes como dietiléter (etapa d). La O-desprotección de los compuestos 5 que lleva a la construcción de los bloques 6 se puede realizar por métodos descritos en la literatura, por ejemplo por tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio a temperaturas entre -15°C y la temperatura ambiente en un solvente como tetrahidrofurano, si los grupos protectores son sililéteres (etapa e). Los compuestos de alcohol 6 corresponden o se pueden transformar en compuestos de fórmula general 5 (esquema de reacción 1), idénticos a 11 (esquema de reacción 3), 8 (esquema de reacción 4) y 8 (esquema de reacción 5) por ejemplo por tratamiento con cloruro de metansulfonilo en diclorometano en presencia de una base como trietilamina, preferiblemente en un intervalo de temperatura entre -20°C y la temperatura ambiente, o por ejemplo por reacción con tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en solventes como tetrahidrofurano, preferiblemente en un intervalo de temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los solventes.

Se llevan a cabo las siguientes pruebas con el fin de determinar la actividad de los compuestos de fórmula (I).

Las informaciones de antecedentes sobre los ensayos realizados 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 ADNc de longitud completa para PPAR δ y PPAR α humanos así como PPAR γ de ratón se obtienen por RT-PCR a partir de ARNc adiposo humano y hepático de ratón, respectivamente, clonado en vectores plasmídicos y verificado por secuenciado de ADN. Los vectores de expresión bacterianos y de mamíferos se construyen para producir glutathion-s-transferasa (GST) y ADN para Gal4 que unen proteínas de dominio fusionadas a los dominios de unión del ligando (LBD) de PPAR δ (aminoácidos 139 a 442), PPAR γ (aminoácidos 174 a 476) y PPAR α (aminoácidos 167 a 469). Para llevar a cabo esto, las porciones de las secuencias clonadas que codifican para los LBD se amplifican a partir de clones de longitud completa por PCR y después se subclonan en los vectores plasmídicos. Los clones finales se verifican por análisis de secuencia de ADN.

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

Ensayo de Unión de Radioligando

El ensayo de unión de receptor de PPAR δ se ensaya en HNM10 (Hepes 50 mM, pH 7.4, NaCl 10 mM, MgCl₂ 5 mM, 015 mg/ml de BSA libre de ácido graso y DTT 15 mM). Para cada reacción de 96 pozos se unen 500 ng equivalentes de proteína de fusión GST-PPAR δ -LBD y radioligando, por ejemplo 20000 dpm de ácido {2-metil-4-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-ilditritiometilsulfanil]-fenoxi}-acético que se une a 10 μ g de esferas SPA (PharmaciaAmersham) en un volumen final de 50 μ l por agitación. La suspensión resultante se incuba durante 1 h a RT y se centrifuga durante 2 min a 1300 g. Se separa el sobrenadante que contiene la proteína no unida y se resuspende en 50 μ l de HNM el sedimento semiseco que contiene las esferas recubiertas con receptor. Se agrega radioligando y la reacción se incuba a RT durante 1h y se realiza la cuenta de proximidad de centelleo en presencia de los compuestos de prueba. Todos los ensayos de unión se realizan en placas de 96 pozos y se mide la cantidad de ligando unido en un equipo Packard TopCount utilizando OptiPlates (Packard). Se realizan curvas dosis-respuesta por triplicado dentro de un intervalo de concentración de 10⁻¹⁰ M a 10⁻⁴ M.

Se realiza un ensayo de unión de receptor PPAR α en TKE50 (Tris-HCL 50 mM, pH 8, KCl 50 mM, EDTA 2 mM, BSA libre de ácido graso 0.1 mg/ml y DTT 10 mM). Para cada reacción de 96 pozos se une un equivalente de 140 ng de proteína de fusión GST-PPAR α -LBD a 10 μ g de esferas SPA (PharmaciaAmersham) en un volumen final de 50 μ l, por agitación. La suspensión resultante se incuba durante 1 h a RT y se centrifuga durante 2 min a 1300 g. El sobrenadante que contiene proteína que no se ha unido se separa y se resuelve el sedimento semiseco que contiene esferas recubiertas con receptor, en 50 μ l de TKE. Para la unión del radioligando se agregan, por ejemplo 10000 dpm de ácido 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-{4-[1,1-ditritio-2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico o ácido 2,3-ditritio-2(S)-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico en 50 μ l, la reacción se incuba a RT durante 1 h y se realiza el conteo de proximidad de centelleo. Todos los ensayos de unión se realizan en placas de 96 pozos y se mide la cantidad de ligando unido en un equipo Packard TopCount utilizando OptiPlates (Packard). Se determina la unión no específica en presencia de compuesto sin marcar 10⁻⁴ M. Se realizan por triplicado las curvas dosis-respuesta dentro de un intervalo de concentración de 10⁻¹⁰ M a 10⁻⁴ M.

La unión del receptor PPAR γ se ensaya en TKE50 (Tris-HCL 50 mM, pH 8, KCl 50 mM, EDTA 2 mM, BSA libre de ácido graso 0.1 mg/ml y DTT 10 mM). Para cada reacción de 96 pozos se une 140 ng equivalente de GST-PPAR γ -LBD a 10 μ g de esferas SPA (PharmaciaAmersham) en un volumen final de 50 μ l, por agitación. La suspensión resultante se incuba durante 1 h a RT y se centrifuga durante 2 min a 1300 g. Se separa el sobrenadante que contiene proteína no unida el sedimento semiseco que contiene las esferas recubiertas con receptor se resuelve en 50 μ l de TKE. Para unión del radioligando se agregan, por ejemplo 10000 dpm de ácido 2(S)-(2-benzoilfenilamino)-3-{4-[1,1-ditritio-2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico en 50 μ l, la reacción se incuba a RT durante 1 h y se realiza el conteo de proximidad por centelleo. Todos los ensayos de unión se realizan en placas de 96 pozos y se mide la cantidad de ligando unido en un equipo Packard TopCount utilizando OptiPlates (Packard). La unión no específica se determina en presencia de compuesto no marcado 10⁻⁴ M. Las curvas dosis-respuesta se realizan por triplicado dentro de un intervalo de concentración de 10⁻¹⁰ M a 10⁻⁴ M.

Ensayos de Gen Indicador Transcripcional de Luciferasa (Ensayo de Transactivación)

Se hacen crecer células renales de hámster bebé (BHK21 ATCC CCL10) en medio DMEM que contiene FBS 10% a 37°C en una atmósfera de O₂ 95%: CO₂ 5%. Las células se siembran en placas de 6 pozos a una densidad de 10⁵ células/pozo y después se transfectan por lote ya sea con los plásmidos de expresión pFA-PPAR δ -LBD, pFA-PPAR γ -LBD o pFA-PPAR α -LBD más un plásmido indicador (para monitorear la eficiencia de transfección). La transfección es acompañada con el reactivo Eugene 6 (Roche Molecular Biochemicals) de acuerdo con el protocolo sugerido. Seis horas después de la transfección se cosechan las células por tripsinización y se siembran en placas de 96 pozos a una densidad de 10⁴ células/pozo. Después de 24 horas se retira el medio y se sustituye con 100 μ l de medio libre rojo de fenol que contiene los compuestos de prueba correspondientes o los ligandos control (a una concentración final de

DMSO de 0.1%). Después de incubación de las células durante 24 horas con los compuestos se desechan 50 μ l del sobrenadante y después se agregan 50 μ l de reactivo de iluminación constante de luciferasa (Roche Molecular Biochemicals) para alisar las células e iniciar la reacción de luciferasa. Se mide la luminiscencia para luciferasa en un equipo PackardTopCount. La activación transcripcional en presencia de una sustancia de prueba se expresa como múltiplos de activación sobre células incubadas en ausencia de la sustancia. Las señales se normalizan contra controles específicos de placa (DMSO solo) y los múltiplos de estimulación de actividad de luciferasa observados con PPAR α específico y selectivo (ácido (2S)-2-(2-benzoilfenilamino)-3-{4-[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico), PPAR γ (Rosiglitazona) y PPAR δ (ácido [2-metil-4-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)-tiazol-5-ilmetilsulfanil]-fenoxi]-acético) como compuestos de referencia se establece en 100%. Se calculan los valores de CE₅₀ utilizando el programa XLfit (ID Business Solutions Ltd. Reino Unido).

Los ácidos libres de los compuestos de la presente invención (R¹ es hidrógeno) muestran valores CI₅₀ de 0.1 nM a 10 μ M, preferiblemente de 1 nM a 500 nM para PPAR δ y/o valores de CI₅₀ de 1 nM a 10 μ M, preferiblemente 10 nM a 500 nM para PPAR α . Además, los ácidos libres de los compuestos de la presente invención (R¹ es hidrógeno) presentan valores CE₅₀ de 0.1 nM a 10 μ M, preferiblemente de 10 nM a 1 μ M para PPAR δ y/o valores de CE₅₀ de 1 nM a 10 μ M, preferiblemente 10 nM a 1 μ M para PPAR α . Los compuestos en los cuales R¹ no es hidrógeno se convierten *in vivo* a compuestos en los cuales R¹ es hidrógeno. La siguiente tabla muestra los valores medidos para algunos compuestos seleccionados de la presente invención.

	CI ₅₀ de PPAR α (μ mol/l)	CI ₅₀ de PPAR γ (μ mol/l)	CI ₅₀ de PPAR δ (μ mol/l)	CE ₅₀ de PPAR α (μ mol/l) (múltiplos de activación [%])	CE ₅₀ de PPAR δ (μ mol/l) (múltiplos de activación [%])
Ejemplo 1	0.166	10	0.144	0.38 (100)	0.2 (59)
Ejemplo 6	0.212	10	0.222	0.16 (120)	0.096 (140)

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas para administración enteral, parenteral o tópica. Se pueden administrar, por ejemplo, por vía peroral, por ejemplo en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y suave, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios, parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones de inyección o soluciones de infusión o tópicamente, por ejemplo en forma de ungüentos, cremas o aceites.

La producción de las preparaciones farmacéuticas se pueden llevar a cabo de una manera la cual es familiar para una persona experta en la técnica a colocar los compuestos descritos de fórmulas (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, en una forma de administración galénica junto con materiales portadores sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes y compatibles terapéuticamente y, si se desea, con la adyuvantes farmacéuticos habituales.

Los materiales portadores adecuados no solo son materiales portadores inorgánicos sino también materiales portadores orgánicos. Así, por ejemplo, la lactosa, el almidón de maíz o los derivados de los mismos, el talco, el ácido esteárico o sus sales se pueden utilizar como materiales portadores para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los materiales portadores adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semisólidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo no obstante, no se requiere portadores en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales portadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertida y similares. Los materiales portadores adecuados para soluciones de inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Los materiales portadores adecuados para supositorios son, por ejemplo aceites, ceras y grasas naturales o endurecidas y polioles semilíquidos o líquidos. Los materiales portadores adecuados para preparaciones tópicas son glicéridos, glicéridos semisintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes de ácido líquido, esteroides, polietilenglicoles y derivados de celulosa.

Se pueden considerar como adyuvantes farmacéuticos las formas habituales de los estabilizantes, conservadores, agentes humectantes y emulsificantes, agentes que mejoren la consistencia, agentes que mejoren el sabor, sales para hacer variar la presión osmótica, sustancias amortiguadoras, solubilizantes, colorantes y agentes de enmascaramiento y antioxidantes.

La dosificación de los compuestos de fórmula (I) puede variar dentro de límites amplios dependiendo de la enfermedad que se va a controlar, la edad y la condición individual del paciente así como el modo de administración y por supuesto se ajustará a los requerimientos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos se considerará una dosificación diaria de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, especialmente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg. Dependiendo de la dosificación, es conveniente administrar la dosificación diaria en varias unidades de dosificación.

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

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención con mayor detalle. No obstante, estos no se pretenden que limiten el alcance de manera alguna.

Ejemplos

Abreviaturas

AcOEt = acetato de etilo, DMF = N,N-dimetilformamida, DMPU = 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidina, MeOH = metanol, cuant. = cuantitativo, RT = temperatura ambiente.

Ejemplo 1

a) Éster etílico del ácido (Z)-2-hidroxi-4-oxo-4-(4-trifluorometoxifenil)-but-2-enoico

Una solución de 1-(4-trifluorometoxifenil)-etanona (5 g, 24 mmoles) y oxalato de dietilo (3.25 ml, 24 mmoles) en 5 ml de etanol se agrega en siguientes 20 min a una solución enfriada con hielo de sodio metálico (552 mg, 23 mmoles) en 15 ml de etanol bajo una atmósfera de argón. El baño de enfriamiento se separa y la reacción se agita durante 30 min después de alcanzar la temperatura ambiente. Después de dejar reposar 14 h, el sólido amarillo precipitado se filtra. El sólido se reparte entre HCl 1 M/agua con hielo, 1/1 y terbutilmetiléter. La capa acuosa se extrae dos veces con terbutilmetiléter, los extractos orgánicos se lavan con salmuera/agua con hielo, 1/1 y se secan sobre sulfato de sodio. La evaporación del solvente bajo presión reducida proporciona 7.2 g (23.8 mmoles, 99%) del compuesto del título como cristales naranja.

EM: 305.0 (M+H)⁺.

b) Éster etílico del ácido 5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

Se agrega monohidrato de hidrazina (0.78 ml, 24 mmoles) a temperatura ambiente a una solución del éster etílico del ácido (Z)-2-hidroxi-4-oxo-4-(4-trifluorometoxifenil)-but-2-enoico (7.2 g, 24 mmoles) en 37 ml de etanol bajo una atmósfera de argón. La suspensión se agita a 24 h hasta la temperatura de reflujo, el solvente se separa bajo presión reducida y el residuo se reparte entre HCl 1 M/agua con hielo y acetato de etilo. La capa acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo, los extractos combinados se lavan con salmuera tres veces y se secan sobre sulfato de sodio. La separación del solvente bajo presión reducida proporciona cristales amarillos los cuales cristalizan a partir de diclorometano/heptano para proporcionar 4.3 g (14.5 mmoles, 61%) del compuesto del título como cristales amarillos.

EM: 301.0 (M+H)⁺.

c) Éster etílico del ácido 2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-carboxílico y éster etílico del ácido 1-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

Se agrega éster etílico de ácido 5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (3 g, 10 mmoles) a una solución de KOH (701 mg, 12 mmoles) en 91 ml de etanol absoluto. La solución se agita a temperatura ambiente durante 15 min. Se agrega yoduro de metilo (1.25 ml, 20 mmoles) y la solución de reacción se calienta bajo reflujo durante 3 h. El solvente se separa bajo presión reducida y el residuo se disuelve en salmuera/agua con hielo, 1/1 y acetato de etilo. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio. El solvente se separa bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/AcOEt) para proporcionar 2.2 g (7 mmoles, 70%) el éster etílico del ácido 2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-carboxílico como cristales blancos y 170 mg (0.54 mmoles, 5%) del éster etílico del ácido 1-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxílico como un aceite amarillo.

Éster etílico del ácido 2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-carboxílico: EM: 315.0 (M+H)⁺.

d) [2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol

Una solución del éster etílico del ácido 2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-carboxílico (2.2 g, 7 mmoles) en 68 ml de dietiléter se agrega en los siguientes 5 min a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (584 mg, 15 mmoles) en 68 ml de dietiléter bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a reflujo durante 12 h, se enfría a 0°C y se trata con precaución con 20 ml de agua y 10 ml de NaOH acuoso 10%. La mezcla de reacción se filtra sobre Celite, se agrega agua con hielo/terbutilmetiléter, 1/1 y las capas se separan. La capa acuosa se extrae una vez más con terbutilmetiléter, las capas orgánicas combinadas se lavan con agua con hielo/salmuera, 1/1 y se secan sobre sulfato de sodio. La separación del solvente bajo presión reducida proporciona 1.84 g (6.8 mmoles, 97%) del compuesto del título como cristales blancos.

EM: 273.1 (M+H)⁺.

5 e] *Éster etílico del ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-propiónico*

A una solución enfriada con hielo del éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metilfenoxi)-2-metilpropiónico (50 mg, 210 μ moles; Solicitud Internacional PCT (2002), WO 2002092590 A1), [2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]metanol (57 mg, 210 μ moles) y tributilfosfina (70 μ l, 250 μ moles) en 5 ml de tetrahidrofurano se agrega N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida (43 mg, 250 μ moles). Se retira el baño de enfriamiento y se continúa agitando durante 14 h. La mezcla se filtra sobre Celite y el solvente se separa bajo presión reducida para proporcionar un aceite amarillo el cual se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/AcOEt) para obtener 77 mg (160 μ mol, 75%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

15 EM: 493.5 (M+H)⁺.

20 f] *Ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-propiónico*

A una solución del éster metílico del ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-propiónico (10 mg, 20 μ moles) en THF/metanol 2/1 (1.5 ml) se agregan 120 μ l de una solución acuosa de LiOH 1 N. La mezcla de reacción se agita durante 14 h a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en HCl 1 N/agua con hielo, 1/1 y acetato de etilo, las capas se separan y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con agua con hielo/salmuera 1/1, se secan sobre sulfato de sodio y el solvente se evapora al vacío para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 20 μ mol, 95%) como un sólido blancuzco.

30 EM: 463.1 (M-H)⁻.

Ejemplo 2

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

35 A una solución de [2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol (1 g, 3.7 mmoles; ejemplo 1d) en 100 ml de cloroformo se agrega cloruro de tionilo (0.53 ml, 7.3 mmoles) a 0°C bajo una atmósfera de argón. La solución se agita a temperatura ambiente durante 4 h. Se agrega a 0°C cloruro de tionilo adicional (1.6 ml, 22 mmoles) y la solución se agita durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se vierte en agua con hielo/NaHCO₃ acuoso, 1/1, se extrae dos veces con diclorometano y los extractos combinados se secan sobre sulfato de sodio. La evaporación del solvente bajo presión reducida proporciona 2.15 g (cuantitativo) del compuesto del título como un aceite incoloro el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45 EM: 291.0 (M+H)⁺.

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

50 Se agrega cianuro de tetrabutilamonio (1.27 g, 4.7 mmoles) a una solución de 5-clorometil-1-metil-3-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol (1.06 g, 3.7 mmoles) en 24 ml de acetonitrilo. La solución se agita a temperatura ambiente durante 16 h, se agrega una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio/agua con hielo, 1/1 y acetato de etilo y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavan en agua con hielo/salmuera, 1/1, se secan sobre sulfato de sodio y el solvente se evapora al vacío para proporcionar un aceite rojo el cual se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, n-heptano/AcOEt) para proporcionar 627 mg (2.2 mmoles, 61%) del compuesto del título como cristales amarillos.

55 EM: 300.4 (M+NH₄)⁺.

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

Una mezcla de [2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-acetonitrilo (620 mg, 2.2 mmoles), hidróxido de sodio (882 mg, 22 mmoles), 9 ml de agua y 9 ml de etanol se agita vigorosamente a 85°C durante 7 h. La mezcla de reacción se vierte en hielo molido y HCl acuoso y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con agua y salmuera y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación del solvente bajo presión reducida proporciona 680 mg (2.26 mmoles, cuantitativo) el compuesto del título como cristales blancuzcos.

65 EM: 301.0 (M+H)⁺.

d) 2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etanol

Una solución de ácido [2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-acético (680 mg, 2.7 mmoles) en 9,5 ml de tetrahidrofurano se trata a 0°C con una solución 1 M de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ en tetrahidrofurano (5.7 ml, 5.7 mmoles). Se retira el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se enfría cuidadosamente con MeOH y agua con hielo, se extrae dos veces con AcOEt, se lava con agua con hielo/salmuera, 1/1, se seca sobre sulfato de magnesio y la evaporación del solvente deja un producto crudo el cual se somete a reflujo durante 30 min en MeOH para liberar cuantitativamente el alcohol libre. El solvente se evapora al vacío para proporcionar un aceite incoloro el cual se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, n-heptano/AcOEt) para proporcionar 346 mg (1.2 mmoles, 53%) el compuesto del título como cristales incoloros.

EM: 287.0 (M+H)⁺.

e) Éster etílico del ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-fenoxi)-propiónico

De manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1e], se hace reaccionar el éster etílico del ácido 2-(4-hidroxil-2-metilfenoxi)-2-metilpropiónico (Solicitud Internacional PCT (2002), WO 2002092590 A1) con 2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etanol en presencia de azodicarboxilato de dierbutilo y trietilfosfina para proporcionar el éster etílico del ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-fenoxi)-propiónico como un aceite incoloro.

EM: 507.5 (M+H)⁺.

f) Ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-fenoxi)-propiónico

De manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1f], se trata el éster etílico del ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-fenoxi)-propiónico con LiOH para obtener el ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-fenoxi)-propiónico como cristales amarillos.

EM: 479.4 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

a) Éster etílico del ácido 2-metil-2-(3-{2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-fenoxi)-propiónico

De manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1e], se hace reaccionar el éster etílico del ácido 2-(3-hidroxifenoxi)-2-metilpropiónico (Solicitud Internacional PCT (2001), WO 20010161120 A1) con 2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etanol (ejemplo 2 d]) en presencia de azodicarboxilato de dierbutilo y trietilfosfina para proporcionar el éster etílico del ácido 2-metil-2-(3-{2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-fenoxi)-propiónico como un aceite incoloro.

EM: 493.5 (M+H)⁺.

b) Ácido 2-metil-2-(3-{2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-fenoxi)-propiónico

De manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 f], se trata el éster etílico del ácido 2-metil-2-(3-{2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-fenoxi)-propiónico con LiOH para obtener el ácido 2-metil-2-(3-{2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-fenoxi)-propiónico como una espuma incolora.

EM: 465.3 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

a) Éster etílico del ácido 3-{2-metoxi-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenil}-propiónico

De manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 1 e], se hace reaccionar el éster etílico del ácido 3-(4-hidroxil-2-metoxifenil)-propiónico (Solicitud Internacional PCT (2003), WO 20040003150 A1) con [2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol (ejemplo 1 d]) en presencia de N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida y tributilfosfina para proporcionar el éster etílico del ácido 3-{2-metoxi-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenil}-propiónico como un líquido incoloro.

EM: 479.4 (M+H)⁺.

5 b] *Ácido 3-{2-metoxi-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenil}-propiónico*

De manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 1 f], se trata el éster etílico del ácido 3-{2-metoxi-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenil}-propiónico con LiOH para obtener el ácido 3-{2-metoxi-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenil}-propiónico como una espuma incolora.

10 EM: 451.1 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

15 a] *Éster etílico del ácido 2-(4-hidrox-2,3-dimetilfenoxi)-2-metilpropiónico*

Una suspensión de 8.0 g (57.9 mmoles) de 2,3-dimetilhidroquinona y 39.6 g (121.6 mmoles) de carbonato de cesio en 100 ml de DMF se trata con 9.45 ml (63.7 mmoles) de 2-bromo-2-metilpropionato de etilo se agita durante 2 días a RT. La reacción se vierte en una mezcla de una solución saturada de NH₄Cl y hielo y se extrae con AcOEt (3x).
20 La fase orgánica se lava con NaCl acuoso 10%, se seca con Na₂SO₄ y se evapora. El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea sobre gel de sílice con heptano/AcOEt 9:1 para proporcionar 5.4 g del compuesto del título como un aceite pardo oscuro.

25 EM: 252.1 (M⁺).

b] *Éster etílico del ácido 2-{2,3-dimetil-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-2-metilpropiónico*

30 De manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 1 e], se hace reaccionar el éster etílico del ácido 2-(4-hidrox-2,3-dimetilfenoxi)-2-metilpropiónico con [2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol (ejemplo 1 d]) en presencia de N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida y tributilfosfina para proporcionar el éster etílico del ácido 2-{2,3-dimetil-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico como un líquido incoloro.
35

EM: 507.5 (M+H)⁺.

40 c] *Ácido 2-{2,3-dimetil-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-2-metilpropiónico*

De manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 1 f], se hace trata el éster etílico del ácido 2-{2,3-dimetil-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-2-metilpropiónico con LiOH para obtener ácido 2-{2,3-dimetil-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-2-metilpropiónico como espuma incolora.
45

EM: 479.4 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 6

a] *Éster etílico del ácido 2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-carboxílico*

Se agrega hidruro de sodio (dispersión 55% en aceite mineral, 96 mg, 2 mmoles) en una solución enfriada con hielo del éster etílico del ácido 5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (500 mg, 2 mmoles; ejemplo 1 b]) en 30 ml de DMF bajo una atmósfera de argón. La solución se agita durante 10 min a 0°C y durante 40 min a temperatura ambiente. Se agrega triflato de trifluoroetilo (506 mg, 2 mmoles) y la mezcla se agita durante 3 h a temperatura ambiente. La solución se enfría a 0°C, y se agrega HCl/1 N agua con hielo 1/2 y diclorometano. Las capas se separan, la capa acuosa se extrae dos veces con diclorometano, los extractos combinados se lavan con salmuera/agua con hielo, 1/1 y se secan sobre sulfato de sodio. La evaporación del solvente bajo presión reducida proporciona un aceite amarillo el cual se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, n-heptano/AcOEt) para proporcionar 553 mg (1.5 mmoles, 87%) del compuesto del título como cristales incoloros.
60

EM: 382.1 (M)⁺.

65

ES 2 324 674 T3

b] 2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]metanol

De manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 1 d], se reduce el éster etílico del ácido 2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-carboxílico con hidruro de litio y aluminio para proporcionar [2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol como cristales incoloros.

EM: 341.0 (M+H)⁺.

c] Éster etílico del ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-propiónico

De manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 e], se hace reaccionar el éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metilfenoxi)-2-metilpropiónico (Solicitud Internacional PCT (2002), WO 2002092590 A1) con [2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol en presencia de N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida y tributilfosfina para proporcionar el éster etílico del ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]fenoxi}-propiónico como un líquido amarillo.

EM: 561.3 (M+H)⁺.

d] Ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-propiónico

De manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 1 f], se trata el éster etílico del ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]fenoxi}-propiónico con LiOH para obtener ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-propiónico como un sólido amarillo.

EM: 533.5 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

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

De manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 1 d], se reduce el éster etílico del ácido 1-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (ejemplo 1 c]) con hidruro de litio y aluminio para proporcionar [1-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-metanol como un sólido pardo.

EM: 273.0 (M+H)⁺.

b] Éster etílico del ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[1-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-propiónico

De manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 1 e], se hace reaccionar el éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metilfenoxi)-2-metilpropiónico (Solicitud Internacional PCT (2002), WO 2002092590 A1) con [1-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-metanol en presencia de N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida y tributilfosfina para proporcionar el éster etílico del ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[1-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-propiónico como un aceite incoloro.

EM: 493.5 (M+H)⁺.

c] Ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[1-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-propiónico

De manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 1 f], se trata el éster etílico del ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[1-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-propiónico con LiOH para obtener ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[1-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-propiónico como un aceite amarillo.

EM: 465.3 (M+H)⁺.

Ejemplo 8

a) *Éster 2,5-dicloro-4-(1-etoxicarbonil-1-metiletoxi)-fenílico del ácido benzoico*

A una suspensión del éster 2,5-dicloro-4-hidroxifenílico del ácido benzoico (1.4 g, 5 mmoles; D. Koike, *Gunma Daigaku Kyoyobu Kiyo* 1968, 2, 13-28), carbonato de cesio (2.6 g, 7.9 mmoles) y una vestigio de yoduro de potasio en 80 ml de acetonitrilo bajo una atmósfera de argón se agrega el éster etílico del ácido bromoacético (1.1 ml, 7.4 mmoles). La mezcla se agita durante 4 h a temperatura ambiente, se vierte en HCl 1 N/agua con hielo, 1/1 y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera/agua, 1/1 y se secan sobre sulfato de sodio. El solvente se separa bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/AcOEt) para proporcionar 0.5 g (1.3 mmoles, 25%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

EM: 396.1 (M)⁺.

b) *Éster metílico del ácido 2-(2,5-dicloro-4-hidroxifenoxi)-2-metilpropiónico*

A una solución enfriada con hielo del éster 2,5-dicloro-4-(1-etoxicarbonil-1-metiletoxi)-fenílico del ácido benzoico (500 mg, 1.3 mmoles) en 11.5 ml de metanol se agrega una solución de sodio (145 mg, 6.3 mmoles) en 11.5 ml de metanol en los siguientes 5 minutos bajo una atmósfera de argón. La solución se agita durante 4 h a temperatura ambiente, se enfría a 0°C y se neutraliza cuidadosamente con HCl 1N. Se separa el solvente bajo presión reducida y el residuo se disuelve en acetato de etilo y salmuera/agua con hielo, 1/1. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera/agua con hielo, 1/1 y se secan sobre sulfato de sodio. Se separa el solvente bajo presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/AcOEt) para proporcionar 291 mg (0.8 mmoles, 62%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

EM: 279.1 (M+H)⁺.

c) *Éster metílico del ácido 2-{2,5-dicloro-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-2-metilpropiónico*

De una manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 1 e), se hace reaccionar al éster metílico del ácido 2-(2,5-dicloro-4-hidroxifenoxi)-2-metilpropiónico con [2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol (ejemplo 1 d)) en presencia de N,N,N',N'-tetrametilazo-dicarboxamida y tributilfosfina para proporcionar 2-{2,5-dicloro-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-2-metilpropiónico como un aceite incoloro.

EM: 533.3 (M+H)⁺.

d) *Ácido 2-{2,5-dicloro-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-2-metilpropiónico*

De una manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 1 f), se trata el éster metílico del ácido 2-{2,5-dicloro-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-2-metilpropiónico con LiOH para obtener el ácido 2-{2,5-dicloro-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-2-metilpropiónico como un sólido incoloro.

EM: 517.1 (M-H)⁻.

Ejemplo 9

a) *Éster etílico del ácido 2-difluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-carboxílico y éster etílico del ácido 1-difluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxílico*

Se introduce clorodifluorometano (28.6 g, 331 mmoles) a una suspensión del éster etílico del ácido 5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (2 g, 7 mmoles; ejemplo 1 b)) y carbonato de potasio anhidro (2.76 mg, 20 mmoles) en 120 ml de N,N-dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se agita a 90°C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se vierte en 400 ml de agua con hielo y se extrae cuatro veces con diclorometano. Los extractos combinados se lavan dos veces con agua con hielo/salmuera y secan sobre sulfato de sodio. El solvente se separa bajo presión reducida para proporcionar un sólido amarillo y se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/AcOEt) para proporcionar 281 mg (0.8 mmoles, 12%) del éster etílico del ácido 2-difluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-carboxílico como un sólido blanco y 1.29 g (3.7 mmoles, 55%) del éster etílico del ácido 1-difluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxílico como un sólido blanco.

ES 2 324 674 T3

Éster etílico del ácido 2-difluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-carboxílico: EM: 351.3 (M+H)⁺.

Éster etílico del ácido 1-difluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxílico: EM: 351.3 (M+H)⁺.

b) [1-difluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-metanol

De una manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 1 d], se reduce el éster etílico del ácido 1-difluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxílico con hidruro de litio y aluminio para proporcionar [1-difluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-metanol como un aceite amarillo.

c) Éster etílico del ácido 2-{4-[1-difluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico

De una manera análoga al procedimiento del ejemplo 1 e], se hace reaccionar el éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metilfenoxi)-2-metilpropiónico (Solicitud Internacional PCT (2002), WO 2002092590 A1) con [1-difluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-metanol en presencia de N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida y tributilfosfina para proporcionar el éster etílico del ácido 2-{4-[1-difluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico como un aceite incoloro.

EM: 529.2 (M+H)⁺.

d) Ácido 2-{4-[1-difluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico

De una manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 1 f], se trata el éster etílico del ácido 2-{4-[1-difluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico con LiOH para obtener el ácido 2-{4-[1-difluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico como un aceite naranja.

EM: 501.1 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

a) 5-yodometil-1-metil-3-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol

Una suspensión de 5-clorometil-1-metil-3-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol (3.2 g, 11 mmoles; ejemplo 2 a]) y yoduro de sodio (8.25 g, 55 mmoles) en 56 ml de acetona se calienta bajo condiciones de reflujo durante 30 minutos. Se agrega terbutilmetiléter, el sólido se separa por filtración y el filtrado se lleva a sequedad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en terbutilmetiléter, se lava en agua con hielo/salmuera 1/1 y la capa acuosa se extrae dos veces con terbutilmetiléter. Los extractos combinados se lavan con una solución acuosa de tiosulfato de sodio y salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio. Se separa el solvente bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

b) Éster etílico del ácido 3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-propiónico

Una solución de diisopropilamida de litio (16.5 ml de una solución 2M en tetrahydrofurano/heptano/etilbenzol, 33 mmoles) en 25 ml de tetrahydrofurano se enfría a -78°C. En los siguientes 30 min se agrega una solución de acetato de etilo (3.77 ml, 38 mmoles) en 10 ml de tetrahydrofurano. La solución se agita durante 45 min a -78°C, se agrega DMPU (6.63 ml, 55 mmoles) en los siguientes 20 min y la mezcla se mantiene durante 30 min adicionales a -78°C. En los siguientes 20 min se agrega una solución de 5-yodometil-1-metil-3-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol (4.2 g, 11 mmoles) en 25 ml de tetrahydrofurano. La solución se agita durante 40 min a -78°C, se retira el baño de enfriamiento y se continúa agitando durante 1 h. La mezcla de reacción se vierte sobre una solución acuosa de NH₄Cl/agua con hielo y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan tres veces con agua con hielo/salmuera y se secan sobre sulfato de sodio. Se separa el solvente bajo presión reducida para proporcionar un aceite naranja el cual se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/AcOEt) para proporcionar 1.5 g (4.4 mmoles, 40%) del compuesto del título como un aceite amarillo.

EM: 343.1 (M+H)⁺.

ES 2 324 674 T3

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

De una manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 1 d], se reduce el éster etílico del ácido 3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-propiónico con hidruro de litio y aluminio en dietiléter para proporcionar 3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-propan-1-ol como aceite amarillo.

EM: 300.2 (M)⁺.

10 d] *Éster etílico del ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-fenoxi)-propiónico*

De una manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 e], se hace reaccionar el éster etílico del ácido 2-[4-hidroxi-2-metilfenoxi]-2-metilpropiónico (Solicitud Internacional PCT (2002), WO 2002092590 A1) con 3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-propan-1-ol en presencia de N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida y tributilfosfina para proporcionar el éster etílico del ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-fenoxi)-propiónico como un aceite incoloro.

EM: 521.5 (M+H)⁺.

20

e] *Ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]propoxi}-fenoxi)-propiónico*

De una manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 1 f], se trata el éster etílico del ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-fenoxi)-propiónico con LiOH para obtener ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-fenoxi)-propiónico como un sólido incoloro.

EM: 493.5 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 11

35 a] *Éster metílico del ácido 2-(2,5-dicloro-4-{2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-fenoxi)-2-metilpropiónico*

De una manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 1 e], se hace reaccionar el éster metílico del ácido 2-(2,5-dicloro-4-hidroxifenoxi)-2-metilpropiónico (ejemplo 8 b]) con 2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etanol en presencia de azodicarboxilato de dierbutilo y trifenilfosfina para proporcionar el éster metílico del ácido 2-(2,5-dicloro-4-{2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-fenoxi)-2-metilpropiónico como un aceite incoloro.

EM: 547.3 (M+H)⁺.

45

b] *Ácido 2-{2,5-dicloro-4-{2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]etoxi}-fenoxi)-2-metilpropiónico*

De una manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 f], se trata el éster metílico del ácido 2-{2,5-dicloro-4-{2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-fenoxi)-2-metilpropiónico con LiOH para obtener el ácido 2-(2,5-dicloro-4-{2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]etoxi}-fenoxi)-2-metilpropiónico como un sólido incoloro.

EM: 533.3 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 12

60 a] *5-clorometil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol*

De una manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 2 a], se hace reaccionar [2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol (ejemplo 6 b]) con cloruro de tionilo en cloroformo para proporcionar 5-clorometil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(4-trifluorometoxi como un aceite incoloro.

EM: 359.0 (M+H)⁺.

65

ES 2 324 674 T3

b) [2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-acetonitrilo

De una manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 2 b), se hace reaccionar el 5-clorometil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-3-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol con cianuro de tetrabutilamonio en acetonitrilo para proporcionar [2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il].acetonitrilo como un aceite amarillo.

EM: 350.3 (M+NH₄)⁺.

c) Ácido [2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-acético

De manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 2 c), se trata [2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-acetonitrilo con hidróxido de sodio en agua/etanol 1/1 a 85°C para proporcionar ácido [2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-acético como cristales pardos.

EM: 369.1 (M+H)⁺.

d) 2-[2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etanol

De manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 2 d), se reduce ácido [2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-acético con una solución 1 M de BH₃*THF en tetrahidrofurano para proporcionar 2-[2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etanol como aceite incoloro.

EM: 355.3 (M+H)⁺.

e) Éster etílico del ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{2-[2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-fenoxi)-propiónico

De manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 1 e), se hace reaccionar el éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenoxi)-2-metilpropiónico (Solicitud Internacional PCT (2002) WO 2002092590 A1) con 2-[2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etanol en presencia de azodicarboxilato de diterbutilo y trietilfosfina para proporcionar éster etílico del ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{2-[2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-fenoxi)-propiónico como un aceite incoloro.

EM: 575.5 (M+NH₄)⁺.

f) Ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{2-[2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-fenoxi)-propiónico

De manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 f), se trata al éster etílico del ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{2-[2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-fenoxi)-propiónico con LiOH para obtener ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{2-[2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-fenoxi)-propiónico como un aceite incoloro.

EM: 547.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

a) 1-(4-hidroxi-2-metoxi-5-metilfenil)-etanona

Se agrega en los siguientes 5 minutos cloruro de acetilo (1.16 ml, 16 mmoles) a una suspensión enfriada con hielo de AlCl₃ (2.4 g, 16.4 mmoles) en 5 ml de 1,2-dicloroetano bajo una atmósfera de argón. Se agrega en los siguientes 5 minutos una solución de 5-metoxi-2-metilfenol (1.13 g, 8.2 mmoles; Solicitud Internacional PCT (2003), WO 2003084916 A2) en 2.4 ml de 1,2-dicloroetano. La mezcla se calienta de manera natural hasta la temperatura ambiente, se vierte después de 4 h sobre agua con hielo y se extrae dos veces con diclorometano. Los extractos combinados se lavan con agua con hielo/solución de NaOH 0.5 M, 1/1 y salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio. La separación del solvente bajo presión reducida proporciona un aceite amarillo el cual se disuelve en una mezcla de 3.5 ml de metanol, 7 ml de THF y 7 ml de una solución de LiOH 1 M. La solución se agita durante 30 min. a temperatura ambiente y el solvente se separa parcialmente bajo presión reducida. Se agrega agua con hielo/solución de HCl 1 M, 1/1 y la solución se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio. La evaporación del solvente proporciona un sólido amarillo el cual cristaliza a partir de diclorometano/metanol/heptano para proporcionar 441 mg (2.45 mmoles, 30%) del compuesto del título como cristales incoloros.

EM: 179.4 (M-H)⁻.

5 b] *Éster etílico del ácido 2-(4-acetil-5-metoxi-2-metilfenoxi)-2-metilpropiónico*

Una suspensión de 1-(4-hidroxi-2-metoxi-5-metilfenil)etanona (416 mg, 2.3 mmoles), éster etílico del ácido 2-bromo-2-metilpropiónico (0.69 ml, 4.6 mmoles), carbonato de cesio (1.58 g, 4.9 mmoles) y una traza de yoduro de potasio en 25 ml de acetonitrilo se calienta bajo condiciones de reflujo durante 14 h. La mezcla se vierte en una solución de HCl 1 M/agua con hielo, 1/1 y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con salmuera/agua con hielo y se secan sobre sulfato de sodio. La separación del solvente bajo presión reducida proporciona un aceite amarillo el cual se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/AcOEt) para proporcionar 450 mg (1.5 mmoles, 66%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

15 EM: 295.5 (M+H)⁺.

c] *Éster etílico del ácido 2-(4-acetoxi-5-metoxi-2-metilfenoxi)-2-metilpropiónico*

20 Una solución del éster etílico del ácido 2-(4-acetil-5-metoxi-2-metilfenoxi)-2-metilpropiónico (531 mg, 1.8 mmoles), ácido 3-cloroperbenzoico (545 mg, 3.2 mmoles) y ácido 4-toluensulfónico (34 mg, 0.2 mmoles) en 24 ml de diclorometano se calienta bajo condiciones de reflujo durante 72 h. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente y se lava dos veces con agua con hielo/solución de yoduro de sodio y dos veces con agua con hielo/solución acuosa de NaHSO₃. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, el solvente se separa bajo presión reducida y el sólido pardo resultante se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, heptano/AcOEt) para proporcionar 235 mg, (0.8 mmoles, 42%) del compuesto del título como un aceite amarillo.

25 EM: 311.3 (M+H)⁺.

30 d] *Éster metílico del ácido 2-(4-hidroxi-5-metoxi-2-metilfenoxi)-2-metilpropiónico*

Una solución recién preparada de sodio (91 mg, 4 mmoles) en 5.4 ml de metanol se agregan los siguientes 5 min a una solución enfriada con hielo del éster etílico del ácido 2-(4-acetoxi-5-metoxi-2-metilfenoxi)-2-metilpropiónico (235 mg, 0.8 mmoles) en 5.4 ml de metanol. La solución se calienta de manera natural a la temperatura ambiente y después de 5 h se separa el solvente bajo presión reducida. Se agrega agua con hielo/HCl 1 M, 1/1 y la mezcla se extrae dos veces con diclorometano. Los extractos combinados se secan sobre sulfato de sodio y el solvente se separa bajo presión reducida para proporcionar 153 mg (0.6 mmoles, 76%) del compuesto del título como un aceite pardo el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 EM: 254.2 (M)⁺.

45 e] *Éster metílico del ácido 2-{5-metoxi-2-metil-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-2-metilpropiónico*

De manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 1 e], se hace reaccionar el éster metílico del ácido 2-(4-hidroxi-5-metoxi-2-metilfenoxi)-2-metilpropiónico con [2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol (ejemplo 1 d]) en presencia de N,N,N',N'-tetrametil-azodicarboxamida y tributilfosfina para proporcionar el éster metílico del ácido 2-{5-metoxi-2-metil-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-2-metilpropiónico como aceite incoloro.

50 EM: 509.5 (M+H)⁺.

55 f] *2-{5-metoxi-2-metil-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-2-metilpropiónico*

De manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 1 f] se trata el éster metílico del ácido 2-{5-metoxi-2-metil-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-2-metilpropiónico con LiOH para obtener ácido 2-{5-metoxi-2-metil-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-2-metilpropiónico como un aceite incoloro.

60 EM: 495.5 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 14

a) *Éster metílico del ácido 2-(5-metoxi-2-metil-4-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-fenoxi)-2-metilpropiónico*

De manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 1 e], se hace reaccionar el éster metílico del ácido 2-(4-hidroxi-5-metoxi-2-metilfenoxi)-2-metilpropiónico (ejemplo 13 d]) con 3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-propan-1-ol (ejemplo 10 c]) en presencia de N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida y tributilfosfina para proporcionar el éster metílico del ácido 2-(5-metoxi-2-metil-4-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-fenoxi)-2-metilpropiónico como un aceite incoloro.

EM: 537.2 (M+H)⁺.

b) *Ácido 2-(5-metoxi-2-metil-4-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-fenoxi)-2-metilpropiónico*

De manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 1 f], se trata el éster metílico del ácido 2-(5-metoxi-2-metil-4-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-fenoxi)-2-metilpropiónico con LiOH para obtener ácido 2-(5-metoxi-2-metil-4-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-fenoxi)-2-metilpropiónico como un aceite incoloro.

EM: 523.5 (M+H)⁺.

Ejemplo 15

a) *[2-difluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol*

De manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 1 d], se reduce el éster etílico del ácido 2-difluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-carboxílico (ejemplo 9 a]) con hidruro de litio y aluminio para proporcionar [2-difluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol como un sólido blanco.

EM: 309.4 (M+H)⁺.

b) *Éster etílico del ácido 2-{4-[2-difluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico*

De manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 1 e], se hace reaccionar el éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metilfenoxi)-2-metilpropiónico (Solicitud Internacional PCT (2002), WO 2002092590 A1) con [2-difluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol en presencia de N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida y tributilfosfina para proporcionar el éster etílico del ácido 2-{4-[2-trifluorometoxi-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico como un aceite amarillo.

EM: 529.3 (M+H)⁺.

c) *Ácido 2-{4-[2-difluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico*

De manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 1 f], se trata el éster etílico del ácido 2-{4-[2-difluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico con LiOH para obtener el ácido 2-{4-[2-difluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico como un aceite incoloro.

EM: 501.4 (M+H)⁺.

ES 2 324 674 T3

Ejemplo A

Se pueden fabricar de una manera convencional comprimidos recubiertos con película que contienen los siguientes ingredientes:

<u>Ingredientes:</u>	<u>Por comprimido</u>	
Núcleo:		
Compuesto de 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 de sodio	12.5 mg	17.0 mg
Estearato de magnesio	1.5 mg	4.5 mg
(Peso del núcleo)	120.0 mg	350.0 mg
Recubrimiento de película:		
Hidroxipropilmetilcelulosa	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

Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y la mezcla se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con glicolato de almidón de sodio y estearato de magnesio y se comprime para proporcionar núcleos de 120 ó 350 mg, respectivamente. Los núcleos se laquean con una solución/suspensión acuosa del recubrimiento de película mencionado antes.

Ejemplo B

Se pueden fabricar de una manera convencional cápsulas que contengan los siguientes ingredientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Compuesto de fórmula (I)	25.0 mg
Lactosa	150.0 mg
Almidón de maíz	20.0 mg
Talco	5.0 mg

Los componentes se tamizan y mezclan y se rellenan en cápsulas de tamaño 2.

ES 2 324 674 T3

Ejemplo C

Las soluciones para inyección pueden tener la siguiente composición:

5	Compuesto de fórmula (I)	3.0 mg
	Gelatina	150.0 mg
10	Fenol	4.7 mg
	Carbonato de sodio	para obtener un pH final de 7
15	Agua para soluciones de inyección	agregar hasta 1.0 ml

Ejemplo D

20 Las cápsulas de gelatina blanda que contienen los siguientes ingredientes se pueden fabricar de una manera convencional:

25	Contenido de cápsula	
	Compuesto de fórmula (I)	5.0 mg
	Cera amarilla	8.0 mg
30	Aceite de frijol de soya hidrogenado	8.0 mg
	Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34.0 mg
35	Aceite de frijol de soya	110.0 mg
	Peso del contenido de la cápsula	165.0 mg
	Cápsula de gelatina	
40	Gelatina	75.0 mg
	Glicerol 85%	32.0 mg
45	Karion 83	8.0 mg (materia seca)
	Dióxido de titanio	0.4 mg
50	Oxido de hierro amarillo	1.1 mg

55 El ingrediente activo se disuelve en una fusión caliente de los otros ingredientes y la mezcla se suministra como relleno en cápsulas de gelatina blanda de tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda rellenas se tratan de acuerdo con los procedimientos habituales.

60

65

ES 2 324 674 T3

Ejemplo E

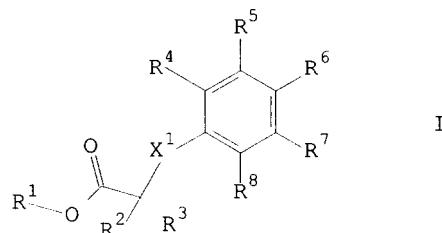
Se pueden fabricar saquitos que contienen los siguientes ingredientes, de una manera convencional:

5	Compuesto de fórmula (I)	50.0 mg
	Lactosa, polvo fino	1015.0 mg
10	Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400.0 mg
	Carboximetilcelulosa de sodio	14.0 mg
15	Polivinilpirrolidona K 30	10.0 mg
	Estearato de magnesio	10.0 mg
	Aditivos saborizantes	1.0 mg

20 Se mezcla el ingrediente activo con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con estearato de magnesio y los aditivos saborizantes y se llena en saquitos.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula



caracterizados porque

X¹ se selecciona del grupo que consiste de O, S y CH₂;

R¹ es hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R² es hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,

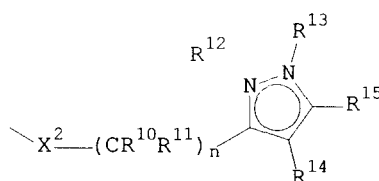
o, si X¹ es CH₂, R² se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono;

R³ es hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R⁴ y R⁸, independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste de: hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono, fluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fluoroalcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cianoalquilo de 1 a 7 átomos de carbono y ciano;

R⁵, R⁶ y R⁷, independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono, fluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fluoroalcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cianoalquilo de 1 a 7 átomos de carbono y ciano;

y uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es



en donde

X² es S, O y NR⁹,

R⁹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, fluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxialquilo de 2 a 7 átomos de carbono y alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo de 2 a 7 átomos de carbono;

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono y fluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

ES 2 324 674 T3

uno de R^{12} o R^{13} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxi(de 2 a 7 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 2 a 7 átomos de carbono, alquino de 2 a 7 átomos de carbono y fluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono; y el otro es un par no compartido;

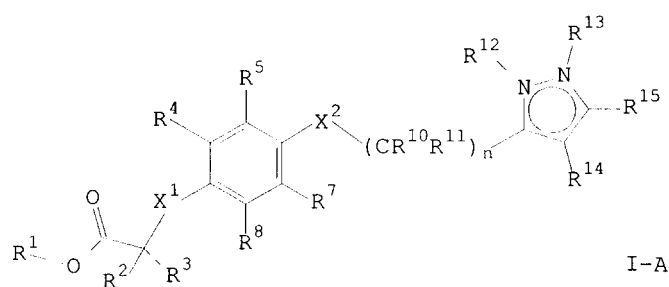
R^{14} es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo, alqueno de 2 a 7 átomos de carbono, alquino de 2 a 7 átomos de carbono o fluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R^{15} es 4-trifluorometoxifenilo; y

n es 1, 2 ó 3 y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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



en donde

X^1 , X^2 , R^1 a R^4 , R^8 , R^{10} a R^{15} y n son como se define en la reivindicación 1;

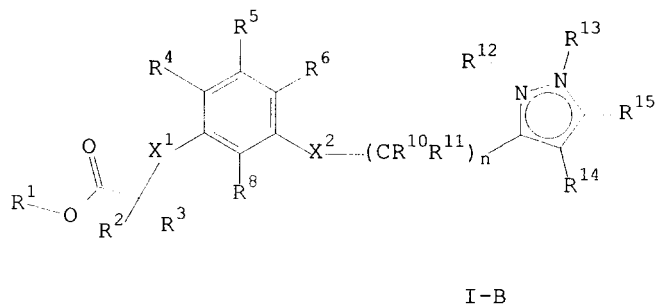
R^5 y R^7 , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 2 a 7 átomos de carbono, alquino de 2 a 7 átomos de carbono, fluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fluoroalcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cianoalquilo de 1 a 7 átomos de carbono y ciano; y

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Compuestos de fórmula I-A, de conformidad con la reivindicación 2, en donde por lo menos uno de R^4 , R^5 , R^7 y R^8 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono.

4. Compuestos de fórmula I-A, de conformidad con la reivindicación 3, en donde R^4 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono.

5. Compuestos de fórmula I, de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizados** porque tienen la fórmula



en donde

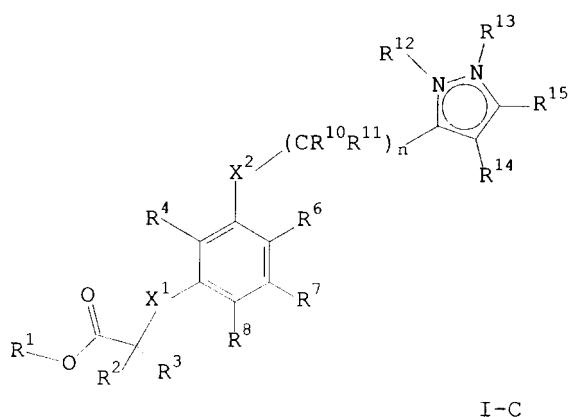
X^1 , X^2 , R^1 a R^4 , R^8 , R^{10} a R^{15} y n son de conformidad con la reivindicación 1;

R⁵ y R⁶, independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 2 a 7 átomos de carbono, alquino de 2 a 7 átomos de carbono, fluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fluoroalcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cianoalquilo de 1 a 7 átomos de carbono y ciano; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. Compuestos de fórmula I-B, de conformidad con la reivindicación 5, en donde por lo menos uno de R⁴, R⁵, R⁶ y R⁸ es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono.

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



en donde

X¹, X², R¹ a R⁴, R⁸, R¹⁰ a R¹⁵ y n son como se definen en la reivindicación 1;

R⁶ y R⁷, independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 2 a 7 átomos de carbono, alquino de 2 a 7 átomos de carbono, fluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fluoroalcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cianoalquilo de 1 a 7 átomos de carbono y ciano; y

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. Compuestos de fórmula I-C, de conformidad con la reivindicación 6, en donde lo menos uno de R⁴, R⁶, R⁷ y R⁸ es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono.

9. Compuestos de fórmula I, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R¹ es hidrógeno.

10. Compuestos de fórmula I, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde X¹ es O.

11. Compuestos de fórmula I, de conformidad con la reivindicación 10, en donde R² y R³ son alquilo de 1 a 7 átomos de carbono.

12. Compuestos de fórmula I, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde X¹ es CH₂.

13. Compuestos de fórmula I, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde X² es O.

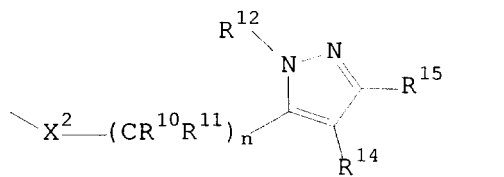
14. Compuestos de fórmula I, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde n es 1 ó 2.

15. Compuestos de fórmula I, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde n es 2.

16. Compuestos de fórmula I, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde n es 3.

ES 2 324 674 T3

17. Compuestos de fórmula I, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es



y R¹⁰ a R¹², R¹⁴, R¹⁵ y n son de conformidad con la reivindicación 1.

18. Compuestos de la fórmula I, de conformidad con la reivindicación 15, en donde R¹² es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o fluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono.

19. Compuestos de fórmula I, de conformidad con la reivindicación 1, seleccionados del grupo que consiste de

ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-propiónico,

ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-fenoxi)-propiónico,

ácido 2-metil-2-(3-{2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-fenoxi)-propiónico,

ácido 3-{2-metoxi-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenil)-propiónico,

ácido 2-{2,3-dimetil-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-propiónico,

ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[1-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-propiónico,

ácido 2-{2,5-dicloro-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-{4-[1-difluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-fenoxi)-propiónico,

ácido 2-(2,5-dicloro-4-{2-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxifenoxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{2-[2-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-etoxi}-fenoxi)-propiónico,

ácido 2-{5-metoxi-2-metil-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-(5-metoxi-2-metil-4-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-fenoxi)-2-metilpropiónico,

ácido 2-{4-[2-difluorometil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20. Compuestos de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizados** seleccionados del grupo que consiste de

ácido 2-metil-2-{2-metil-4-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenoxi}-propiónico,

ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-fenoxi)-propiónico,

ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-fenoxi)-propiónico,

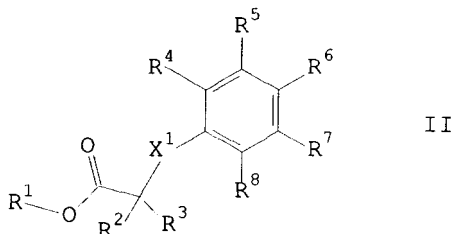
ácido 2-(5-metoxi-2-metil-4-{3-[2-metil-5-(4-trifluorometoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-propoxi}-fenoxi)-2-metilpropiónico, y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 324 674 T3

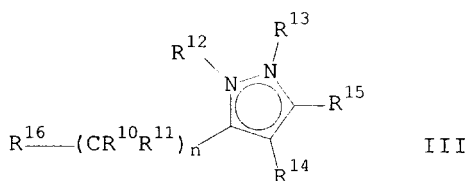
21. Un procedimiento para la manufactura de compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, cuyo procedimiento comprende:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula

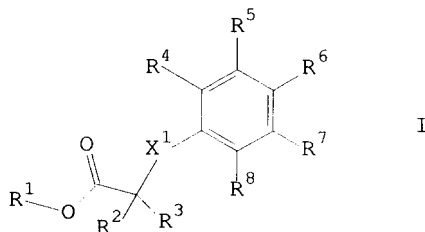


en donde R^1 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, R^2 , R^3 , R^4 y R^8 son como se definen en lo anterior y R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan de hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi(de 1 a 7 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 2 a 7 átomos de carbono, alquino de 2 a 7 átomos de carbono, fluoroalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fluoroalcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, cianoalquilo de 1 a 7 átomos de carbono y ciano, con la condición de que uno de R^5 , R^6 y R^7 es -OH, -SH o -NHR⁹, en donde R^9 es como se define en la reivindicación 1,

con un compuesto de fórmula



en donde R^{10} a R^{15} y n son como se define en la reivindicación 1 y R^{16} es -OH, -Cl, -Br o -I u otro grupo saliente, para obtener un compuesto de fórmula



en donde R^1 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, Y, X^1 , R^2 a R^8 son como se define en la reivindicación 1,

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

22. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 así como un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

23. Las composiciones farmacéuticas de conformidad con la reivindicación 22, para el tratamiento y/o prevención de enfermedades las cuales son moduladas por agonistas de PPAR δ y/o PPAR α .

24. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para uso como sustancias terapéuticamente activas.

25. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para uso como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades las cuales son moduladas por agonistas de PPAR δ y/o PPAR α .

26. El uso de compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades las cuales son moduladas por agonistas de PPAR δ y/o PPAR α .

ES 2 324 674 T3

27. El uso de conformidad con la reivindicación 26, para el tratamiento y/o prevención de diabetes, diabetes mellitus no dependiente de insulina, niveles aumentados de lípidos y de colesterol, colesterol HDL particularmente bajo, colesterol LDL alto o niveles altos de triglicéridos, enfermedades ateroscleróticas, síndrome metabólico, síndrome X, obesidad, presión sanguínea elevada, disfunción endotelial, estado procoagulante, dislipidemia, síndrome de ovario poliquístico, enfermedades inflamatorias y enfermedades proliferativas.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65