

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 522 291**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 263/32</b>	(2006.01) <b>A61P 7/02</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/381</b>	(2006.01) <b>A61P 9/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/421</b>	(2006.01) <b>A61P 9/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/426</b>	(2006.01) <b>A61P 9/10</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/04</b>	(2006.01) <b>A61P 9/12</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/12</b>	(2006.01) <b>A61P 11/06</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/16</b>	(2006.01) <b>A61P 17/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/18</b>	(2006.01) <b>A61P 17/06</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/06</b>	(2006.01) <b>A61P 17/10</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/10</b>	(2006.01) <b>A61P 17/14</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2007 E 07742334 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014 EP 2014652**

54 Título: **Agente activador para el receptor activado por el proliferador de peroxisomas**

30 Prioridad:

**18.04.2006 JP 2006114561**

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

**14.11.2014**

73 Titular/es:

**NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD. (100.0%)  
2-2-3, Iwamoto-cho, Chiyoda-ku  
Tokyo 101-0032, JP**

72 Inventor/es:

**SAKUMA, SHOHO;  
MOCHIDUKI, NOBUTAKA;  
USHIODA, MASATOSHI;  
TAKAHASHI, RIE;  
YAMAKAWA, TOMIO y  
MASUI, SEIICHIRO**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 522 291 T3

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

## DESCRIPCIÓN

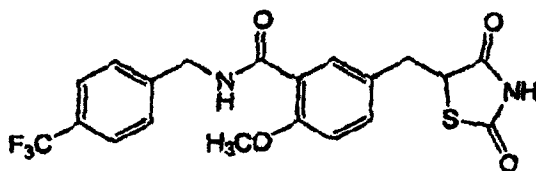
Agente activador para el receptor activado por el proliferador de peroxisomas

La presente invención se refiere a un activador del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR), y a usos en métodos de tratamiento y/o profilaxis.

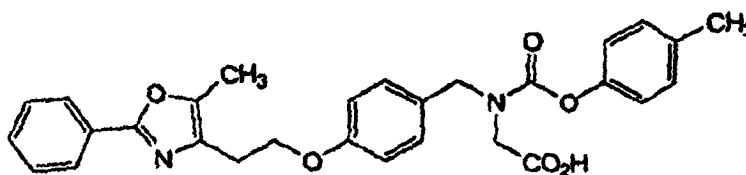
- 5 Como activador del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR), se han identificado tres subtipos, a saber, PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  y PPAR $\delta$  (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, págs. 7335-7359, 1994).

Se han reportado diversos compuestos con respecto a funciones de transcripción activadora de los subtipos de PPAR, que disminuyen el nivel de azúcar en la sangre, o que mejoran el metabolismo de los lípidos. Por ejemplo, GB-590735 (GSK), KRP-101 (Kyorin) y NS-220 (Roche-Nippon Shinyaku) han sido reportados como  $\alpha$ -agonista selectivo que tiene la función de mejorar el metabolismo de los lípidos (J Pharmacol Exp Ther 309(3): 970, Junio de 10 2001).

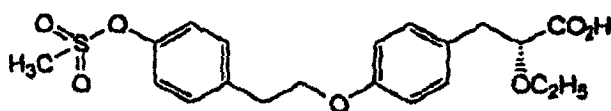
Otros agentes tienen una función como agonista dual para PPAR $\gamma$  y PPAR $\alpha$ . Por ejemplo, derivados de TZD (tiazolidinadiona) tales como KRP-297 (Kyorin) y otros tales como Muraglitazar (BMS) y Tesaglitazar (AstraZeneca), que se muestran a continuación, se conocen como agentes que tienen la función. Los compuestos han sido desarrollados como agentes para el tratamiento de la diabetes para tener una función principal para PPAR $\alpha$ . Por lo tanto, se reporta que los compuestos no tienen una fuerte función para PPAR $\gamma$ . 15



KRP-297 (Kyorin)

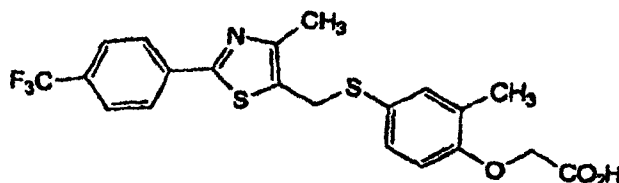


Muraglitazar (BMS)

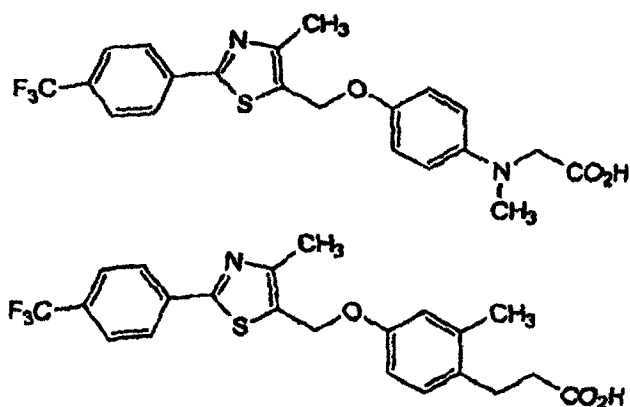


Tesaglitazar (AstraZeneca)

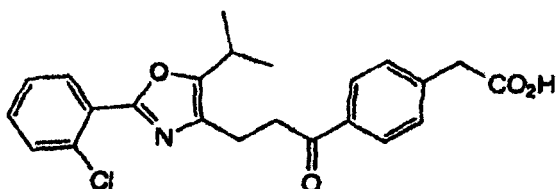
- 20 Como agonista selectivo para PPAR $\delta$ , se conoce el GW-501516 (GSK), que tiene la siguiente fórmula de tipo ácido fenoxiacético. La solicitud de patente internacional WO 01/00603 y Bioorg Med Chem Lett 13 (2003) 1517-1521 reportan que el compuesto ha sido desarrollado como agente para mejorar el metabolismo de los lípidos.



La solicitud de patente internacional WO 01/00603 describe además los siguientes compuestos de tipo fenilglicina y tipo ácido fenilpropiónico.



Los presentes inventores han presentado la solicitud de patente internacional WO 02/76957, que describe que el siguiente compuesto de tipo ácido fenilacético tiene una función de activar la transcripción de PPAR $\delta$ .



- 5 Los presentes inventores han presentado además la solicitud de patente internacional WO 03/16291, que describe que un compuesto de tipo ácido fenoxiacético sustituido tiene también una excelente función de activar la transcripción de PPAR $\delta$ .

La solicitud de patente internacional WO 04/63184 ha descrito recientemente un compuesto de tipo ácido fenilpropiónico que tiene tiofeno en su fórmula como modulador de PPAR.

- 10 Bioorg Med Chem Lett 13 (2003) 1517-1521 describe que la función activadora de tipo ácido fenilpropiónico para PPAR $\delta$  es aproximadamente 30 veces más débil que la función de tipo ácido fenoxiacético.

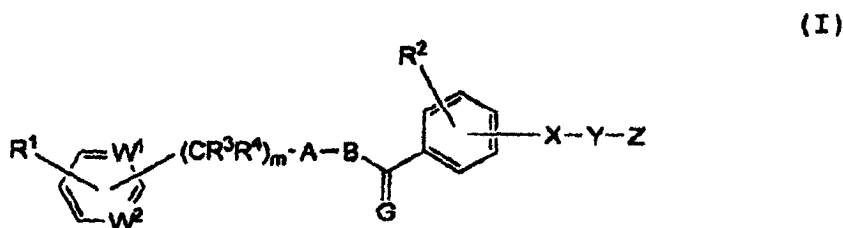
La solicitud de patente internacional WO 01/603 y Bioorg Med Chem Lett 13 (2003) 1517-1521 no hacen mención a un efecto médico del tipo fenilglicina.

- 15 Los compuestos acordes con la presente invención difieren de los compuestos mencionados anteriormente tales como el GW-501516. Los documentos mencionados anteriormente no hacen mención a los compuestos.

Un objeto de la invención es proporcionar compuestos que tienen una función de activar el receptor activado por el proliferador de peroxisomas.

- 20 Los presentes inventores han estudiado y descubierto que compuestos de tipo ácido fenilpropiónico tienen inesperadamente una excelente función de activar el receptor activado por el proliferador de peroxisomas  $\delta$ , que es diferente de las descripciones en Bioorg Med Chem Lett 13 (2003) 1517-1521. La presente invención ha sido completada en base al descubrimiento. La presente invención se refiere a los compuestos definidos en las reivindicaciones adjuntas o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En la presente memoria también se describe un compuesto que tiene la siguiente fórmula (I) o una sal del mismo:



- 25 en donde cada uno de W<sup>1</sup> y W<sup>2</sup> es independientemente CH o nitrógeno;

X es  $\text{NR}^5$  o  $\text{CR}^6\text{R}^7$ , en donde  $\text{R}^5$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , alquilo  $\text{C}_{1-8}$  sustituido con halógeno, alquilo  $\text{C}_{1-8}$  sustituido con alcoxi  $\text{C}_{1-8}$ , cicloalquilo de anillo de tres miembros a siete miembros, alquilo  $\text{C}_{1-8}$  sustituido con cicloalquilo de anillo de tres miembros a siete miembros, alquilo  $\text{C}_{1-8}$  sustituido con fenilo, acilo  $\text{C}_{2-8}$ , o alquenilo  $\text{C}_{2-8}$ , y cada uno de  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-8}$ ;

5 Y es  $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n$ , en donde cada uno de  $\text{R}^8$  y  $\text{R}^9$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , y n es 1 a 4; o

X e Y están combinados para formar  $-\text{CR}^{10}=\text{CR}^{11}-$  o etinileno, en donde cada uno de  $\text{R}^{10}$  y  $\text{R}^{11}$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-8}$ ;

Z es carboxilo o tetrazolilo;

G es O, S o  $\text{CR}^{12}\text{R}^{13}$ , en donde cada uno de  $\text{R}^{12}$  y  $\text{R}^{13}$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-8}$ ;

10 A es un anillo heterocíclico de cinco miembros seleccionado del grupo que consiste en tiazol, oxazol, imidazol, pirazol, tiofeno, furano y pirrol, que pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-8}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-8}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-8}$ , halógeno, alquilo  $\text{C}_{1-8}$  sustituido con halógeno, alcoxi  $\text{C}_{1-8}$  sustituido con halógeno, hidroxilo, nitro, acilo  $\text{C}_{2-8}$ , arilo  $\text{C}_{6-10}$ , y un grupo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros;

15 B es una cadena de alquilenilo  $\text{C}_{1-8}$ , alquenileno  $\text{C}_{2-8}$  o alquinileno  $\text{C}_{2-8}$ , en donde la cadena puede estar sustituida con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , cicloalquilo de anillo de tres miembros a siete miembros, alcoxi  $\text{C}_{1-8}$ , y halógeno;

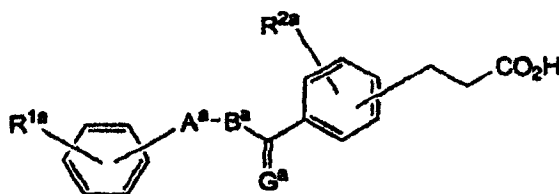
20 cada uno de  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-8}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-8}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-8}$ , halógeno, alquilo  $\text{C}_{1-8}$  sustituido con halógeno, alcoxi  $\text{C}_{1-8}$  sustituido con halógeno, hidroxilo, nitro, acilo  $\text{C}_{2-8}$ , arilo  $\text{C}_{6-10}$ , o un grupo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros;

cada uno de  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-8}$ ; y

m es un número entero de 0 a 3.

En la presente memoria también se describe un compuesto que tiene la siguiente fórmula (II) o una sal del mismo:

(II)



25 en donde  $\text{G}^a$  es O, S o  $\text{CH}_2$ ;

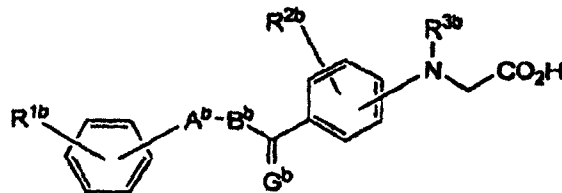
$\text{A}^a$  es un anillo heterocíclico de cinco miembros seleccionado del grupo que consiste en tiazol, oxazol y tiofeno, que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-8}$ , halógeno, alquilo  $\text{C}_{1-8}$  sustituido con halógeno, alcoxi  $\text{C}_{1-8}$  sustituido con halógeno, hidroxilo, nitro, y acilo  $\text{C}_{2-8}$ ;

$\text{B}^a$  es una cadena de alquilenilo  $\text{C}_{1-8}$  o alquenileno  $\text{C}_{2-8}$ ; y

30 cada uno de  $\text{R}^{1a}$  y  $\text{R}^{2a}$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-8}$ , halógeno, alquilo  $\text{C}_{1-8}$  sustituido con halógeno, alcoxi  $\text{C}_{1-8}$  sustituido con halógeno, hidroxilo, nitro, o acilo  $\text{C}_{2-8}$ ;

En la presente memoria también se describe un compuesto que tiene la siguiente fórmula (III) o una sal del mismo:

(III)



en donde  $\text{G}^b$  es O, S o  $\text{CH}_2$ ;

A<sup>b</sup> es un anillo heterocíclico de cinco miembros seleccionado del grupo que consiste en tiazol, oxazol y tiofeno, que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub>, halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno, alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno, hidroxilo, nitro, y acilo C<sub>2-8</sub>;

B<sup>b</sup> es una cadena de alquileo C<sub>1-8</sub> o alquenileo C<sub>2-8</sub>;

- 5 cada uno de R<sup>1b</sup> y R<sup>2b</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub>, halógeno, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno, alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno, hidroxilo, nitro, o acilo C<sub>2-8</sub>; y

R<sup>3b</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-8</sub>.

10 La presente invención se refiere a un activador del receptor activado por el proliferador de peroxisomas  $\delta$  que contiene como componente eficaz un compuesto definido en las reivindicaciones adjuntas o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 La invención se refiere además a los compuestos definidos en las reivindicaciones adjuntas o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para uso en un método para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad mediada por el receptor activado por el proliferador de peroxisomas  $\delta$ , tal como dislipidemia, síndrome metabólico, obesidad, incluyendo de tipo grasa en órganos internos, aterosclerosis o enfermedad asociada con la misma, o diabetes.

La presente invención se describe a continuación en más detalle.

20 En la fórmula (I), R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, un sustituyente del anillo heterocíclico de cinco miembros representado por A, y un sustituyente de la cadena de alquileo C<sub>1-8</sub>, alquenileo C<sub>2-8</sub> o alquinileo C<sub>2-8</sub> representada por B pueden ser alquilo C<sub>1-8</sub>. Los ejemplos del alquilo C<sub>1-8</sub> incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo y hexilo.

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, y un sustituyente del anillo heterocíclico de cinco miembros representado por A pueden ser alquenileo C<sub>2-8</sub>. Los ejemplos del alqueno C<sub>2-8</sub> incluyen vinilo y alilo.

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y un sustituyente del anillo heterocíclico de cinco miembros representado por A pueden ser alquinileo C<sub>2-8</sub>. Los ejemplos del alquinileo C<sub>2-8</sub> incluyen propargilo.

25 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, un sustituyente del anillo heterocíclico de cinco miembros representado por A, y un sustituyente de la cadena de alquileo C<sub>1-8</sub>, alquenileo C<sub>2-8</sub> o alquinileo C<sub>2-8</sub> representada por B pueden ser alcoxi C<sub>1-8</sub>. Los ejemplos del alcoxi C<sub>1-8</sub> incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, t-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.

30 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, un sustituyente del anillo heterocíclico de cinco miembros representado por A, y un sustituyente de la cadena de alquileo C<sub>1-8</sub>, alquenileo C<sub>2-8</sub> o alquinileo C<sub>2-8</sub> representada por B pueden ser halógeno. Los ejemplos del halógeno incluyen flúor, cloro y bromo.

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, y un sustituyente del anillo heterocíclico de cinco miembros representado por A pueden ser alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno. Los ejemplos del alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y t-butilo que están sustituidos con 1-3 halógenos tales como flúor, cloro y bromo. Se prefieren el trifluorometilo, clorometilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo y 2-fluoroetilo.

35 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y un sustituyente del anillo heterocíclico de cinco miembros representado por A pueden ser alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno. Los ejemplos del alcoxi C<sub>1-8</sub> sustituido con halógeno incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi y t-butoxi que están sustituidos con 1-3 átomos de halógeno tales como átomo de flúor, átomo de cloro y átomo de bromo. Se prefieren el trifluorometoxi, clorometoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi y 2-fluoroetoxi.

40 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, y un sustituyente del anillo heterocíclico de cinco miembros representado por A pueden ser acilo C<sub>2-8</sub>. Los ejemplos del acilo C<sub>2-8</sub> incluyen acetilo y propionilo.

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y un sustituyente del anillo heterocíclico de cinco miembros representado por A pueden ser arilo C<sub>6-10</sub>. Los ejemplos del arilo C<sub>6-10</sub> incluyen fenilo.

45 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y un sustituyente del anillo heterocíclico de cinco miembros representado por A pueden ser un grupo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros. Los ejemplos del grupo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros incluyen piridilo.

R<sup>5</sup> puede ser alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-8</sub>. Los ejemplos de alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-8</sub> incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo y hexilo que están sustituidos con metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, t-butoxi, pentiloxi o hexiloxi.

50 R<sup>5</sup> puede ser cicloalquilo de anillo de tres miembros a siete miembros. Los ejemplos del cicloalquilo de anillo de tres miembros a siete miembros incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

$R^5$  puede ser alquilo  $C_{1-8}$  sustituido con cicloalquilo de anillo de tres miembros a siete miembros. Los ejemplos del alquilo  $C_{1-8}$  sustituido con cicloalquilo de anillo de tres miembros a siete miembros incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo y hexilo que están sustituidos con ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

- 5  $R^5$  puede ser alquilo  $C_{1-8}$  sustituido con fenilo. Los ejemplos del alquilo  $C_{1-8}$  sustituido con fenilo incluyen bencilo y fenetilo.

Un sustituyente de la cadena de alquileo  $C_{1-8}$ , alquenilo  $C_{2-8}$  o alquinileno  $C_{2-8}$  representada por B puede ser cicloalquilo de anillo de tres miembros a siete miembros. Los ejemplos del cicloalquilo de anillo de tres miembros a siete miembros incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

- 10 En la fórmula (II),  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ , y un sustituyente del anillo heterocíclico de cinco miembros representado por  $A^a$  pueden ser alquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-8}$ , halógeno, alquilo  $C_{1-8}$  sustituido con halógeno, alcoxi  $C_{1-8}$  sustituido con halógeno, y acilo  $C_{2-8}$ . Los ejemplos de ellos son los mismos que los ejemplos de  $R^1$ ,  $R^2$ , y el sustituyente del anillo heterocíclico de cinco miembros representado por A en la fórmula (I).

- 15 En la fórmula (III),  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$ , y un sustituyente del anillo heterocíclico de cinco miembros representado por  $A^b$  pueden ser alquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-8}$ , halógeno, alquilo  $C_{1-8}$  sustituido con halógeno, alcoxi  $C_{1-8}$  sustituido con halógeno, y acilo  $C_{2-8}$ . Los ejemplos de ellos son los mismos que los ejemplos de  $R^1$ ,  $R^2$ , y el sustituyente del anillo heterocíclico de cinco miembros representado por A en la fórmula (I).

En la fórmula (III),  $R^{3b}$  puede ser alquilo  $C_{1-8}$ . Los ejemplos son los mismos que los ejemplos de  $R^5$  en la fórmula (I).

- 20 Cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$  en la fórmula (I),  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$  en la fórmula (II),  $R^{1b}$  y  $R^{2b}$  en la fórmula (III) pueden ser uno a tres grupos unidos a los anillos, tal como anillo de benceno. Los dos o tres grupos pueden ser diferentes unos de otros.

También se describen en la presente memoria los compuestos mostrados a continuación.

(1) Un compuesto que tiene la fórmula (I) o una sal del mismo, en donde cada uno de  $W^1$  y  $W^2$  es CH

(2) Un compuesto que tiene la fórmula (I), una sal del mismo, un compuesto definido en (1), o una sal del mismo, en donde X es  $CR^6R^7$

- 25 (3) Un compuesto que tiene la fórmula (I), una sal del mismo, un compuesto definido en (1), o una sal del mismo, en donde X es  $CH_2$

(4) Un compuesto que tiene la fórmula (I), una sal del mismo, un compuesto definido en (1), o una sal del mismo, en donde X es  $NR^5$

- 30 (5) Un compuesto que tiene la fórmula (I), una sal del mismo, un compuesto definido en (1), o una sal del mismo, en donde X es NH

(6) Un compuesto que tiene la fórmula (I), una sal del mismo, un compuesto definido en (1), o una sal del mismo, en donde X es  $NR^5$ , y  $R^5$  es alquilo  $C_{1-8}$

(7) Un compuesto que tiene la fórmula (I), una sal del mismo, un compuesto definido en uno de (1) a (6), o una sal del mismo, en donde Y es  $CH_2$

- 35 (8) Un compuesto que tiene la fórmula (I), una sal del mismo, un compuesto definido en uno de (1) a (7), o una sal del mismo, en donde Z es carboxilo

(9) Un compuesto que tiene la fórmula (I), una sal del mismo, un compuesto definido en uno de (1) a (8), o una sal del mismo, en donde G es O

- 40 (10) Un compuesto que tiene la fórmula (I), una sal del mismo, un compuesto definido en uno de (1) a (9), o una sal del mismo, en donde A es tiazol, que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , alqueno  $C_{2-8}$ , alquino  $C_{2-8}$ , alcoxi  $C_{1-8}$ , halógeno, alquilo  $C_{1-8}$  sustituido con halógeno, alcoxi  $C_{1-8}$  sustituido con halógeno, hidroxilo, nitro, acilo  $C_{2-8}$ , arilo  $C_{6-10}$ , y un grupo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros

- 45 (11) Un compuesto que tiene la fórmula (I), una sal del mismo, un compuesto definido en uno de (1) a (10), o una sal del mismo, en donde B es cadena de etileno

(12) Un compuesto que tiene la fórmula (I), una sal del mismo, un compuesto definido en uno de (1) a (11), o una sal del mismo, en donde cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , alqueno  $C_{2-8}$ , alcoxi  $C_{1-8}$ , halógeno, alquilo  $C_{1-8}$  sustituido con halógeno, o alcoxi  $C_{1-8}$  sustituido con halógeno

- 50 (13) Un compuesto que tiene la fórmula (I), una sal del mismo, un compuesto definido en uno de (1) a (11), o una sal del mismo, en donde cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , halógeno, o alquilo  $C_{1-8}$

sustituido con halógeno

(14) Un compuesto que tiene la fórmula (I), una sal del mismo, un compuesto definido en uno de (1) a (13), o una sal del mismo, en donde cada uno de  $R^3$  y  $R^4$  es hidrógeno

5 (15) Un compuesto que tiene la fórmula (I), una sal del mismo, un compuesto definido en uno de (1) a (14), o una sal del mismo, en donde m es 0

(16) Un compuesto que tiene la fórmula (II) o una sal del mismo, en donde  $G^a$  es O.

10 (17) Un compuesto que tiene la fórmula (II), una sal del mismo, un compuesto definido en (16), o una sal del mismo, en donde  $A^a$  es tiazol, que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-8}$ , halógeno, alquilo  $C_{1-8}$  sustituido con halógeno, alcoxi  $C_{1-8}$  sustituido con halógeno, hidroxilo, nitro y acilo  $C_{2-8}$ .

(18) Un compuesto que tiene la fórmula (II), una sal del mismo, un compuesto definido en (16) o (17), o una sal del mismo, en donde  $B^a$  es cadena de etileno.

15 (19) Un compuesto que tiene la fórmula (II), una sal del mismo, un compuesto definido en uno de (16) a (18), o una sal del mismo, en donde cada uno de  $R^{1a}$  y  $R^{2a}$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-8}$ , halógeno, alquilo  $C_{1-8}$  sustituido con halógeno, o alcoxi  $C_{1-8}$  sustituido con halógeno.

(20) Un compuesto que tiene la fórmula (III) o una sal del mismo, en donde  $G^b$  es O.

20 (21) Un compuesto que tiene la fórmula (III), una sal del mismo, un compuesto definido en (20), o una sal del mismo, en donde  $A^b$  es tiazol, que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-8}$ , halógeno, alquilo  $C_{1-8}$  sustituido con halógeno, alcoxi  $C_{1-8}$  sustituido con halógeno, hidroxilo, nitro y acilo  $C_{2-8}$ .

(22) Un compuesto que tiene la fórmula (III), una sal del mismo, un compuesto definido en (20) o (21), o una sal del mismo, en donde  $B^b$  es cadena de etileno.

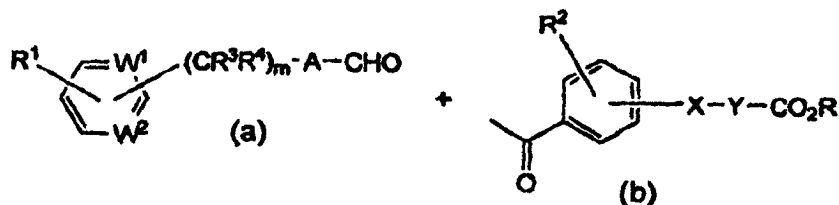
25 (23) Un compuesto que tiene la fórmula (III), una sal del mismo, un compuesto definido en uno de (20) a (22), o una sal del mismo, en donde cada uno de  $R^{1b}$  y  $R^{2b}$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-8}$ , halógeno, alquilo  $C_{1-8}$  sustituido con halógeno, o alcoxi  $C_{1-8}$  sustituido con halógeno.

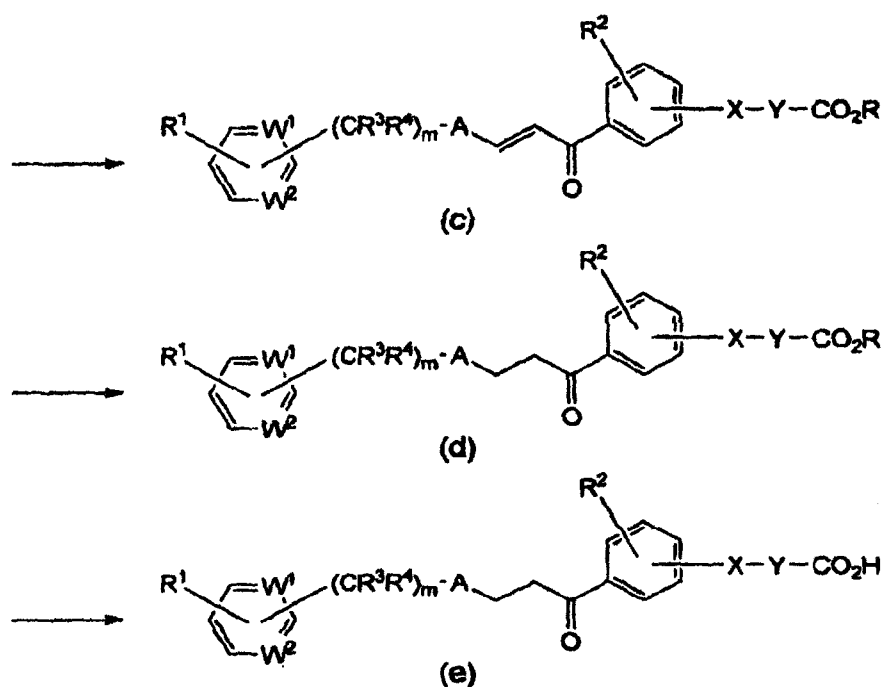
El compuesto de la presente invención puede estar presente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de la sal incluyen una sal de metal alcalino, tal como sal de sodio, sal de potasio y sal de litio.

30 El compuesto de la presente invención también puede estar presente en la forma de un isómero óptico tal como enantiómero o cuerpo racémico, o un isómero geométrico tal como cis o trans. Estos isómeros están incluidos en el alcance de la presente invención.

Los procedimientos para preparar el compuesto de la fórmula (I) se describen a continuación.

Procedimiento de síntesis 1 (en donde G es O, B es etileno, y Z es carboxilo)





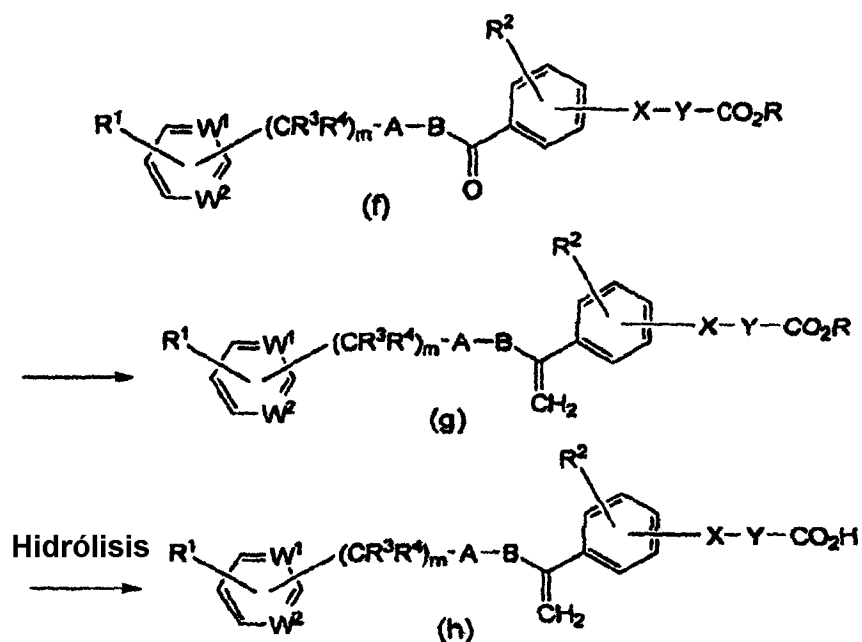
En las fórmulas, R es alquilo inferior, y cada uno de  $W^1$ ,  $W^2$ , X, Y, A,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y m se describen anteriormente.

5 El compuesto de la fórmula (c) se puede preparar haciendo reaccionar el aldehído de la fórmula (a) con el derivado de acetofenona de la fórmula (b) en presencia de una base tal como metóxido de sodio o etóxido de sodio en un disolvente inerte tal como THF, metanol o etanol.

Se lleva a cabo una reacción de reducción catalítica con hidrógeno del compuesto obtenido de la fórmula (c) en presencia de paladio-carbón activo en un disolvente inerte tal como THF o metanol para obtener un éster de la fórmula (d). Se lleva a cabo una reacción hidrolítica del éster de la fórmula (d) en presencia de hidróxido de litio o similar para obtener el compuesto de la fórmula (e) según la presente invención.

10 En el caso de que X-Y- $CO_2H$  sea ácido propiónico, se puede usar un éster acrílico como compuesto de la fórmula (b). En este caso, el éster acrílico es reducido al éster propiónico en la etapa de reducir la fórmula (c) para obtener la fórmula (d).

Procedimiento de síntesis 2 (en donde G es  $CH_2$ , y Z es carboxilo)

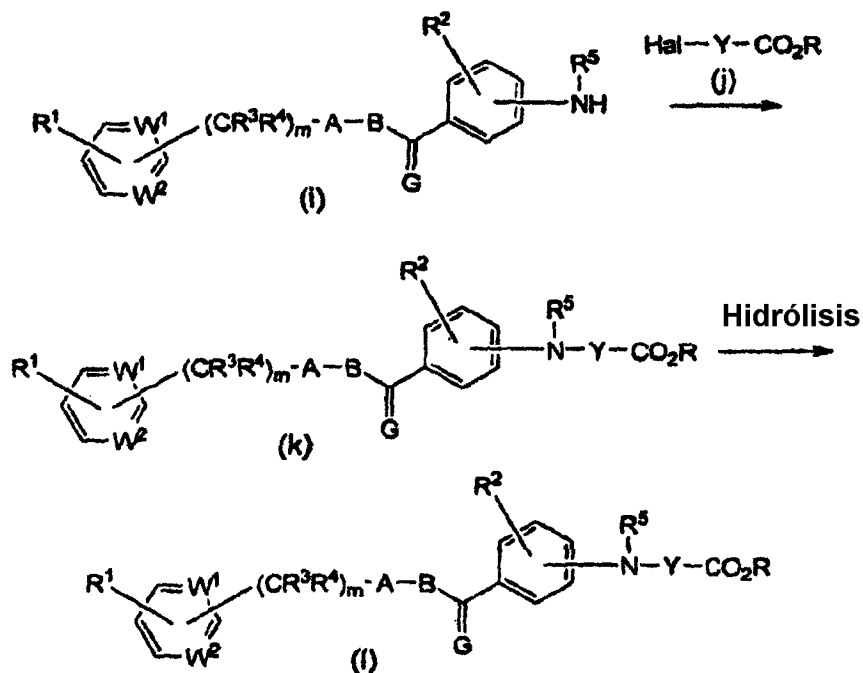




En las fórmulas, R es alquilo inferior, y cada uno de  $W^1$ ,  $W^2$ , X, Y, A, B,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y m se describen anteriormente.

5 El éster de la fórmula (g) se puede preparar haciendo reaccionar la cetona de la fórmula (f) con bromuro de metiltrifenilfosonio, amida de sodio en un disolvente inerte tal como THF. Se lleva a cabo una reacción hidrolítica del éster de la fórmula (g) en presencia de hidróxido de litio para obtener el compuesto de la fórmula (h).

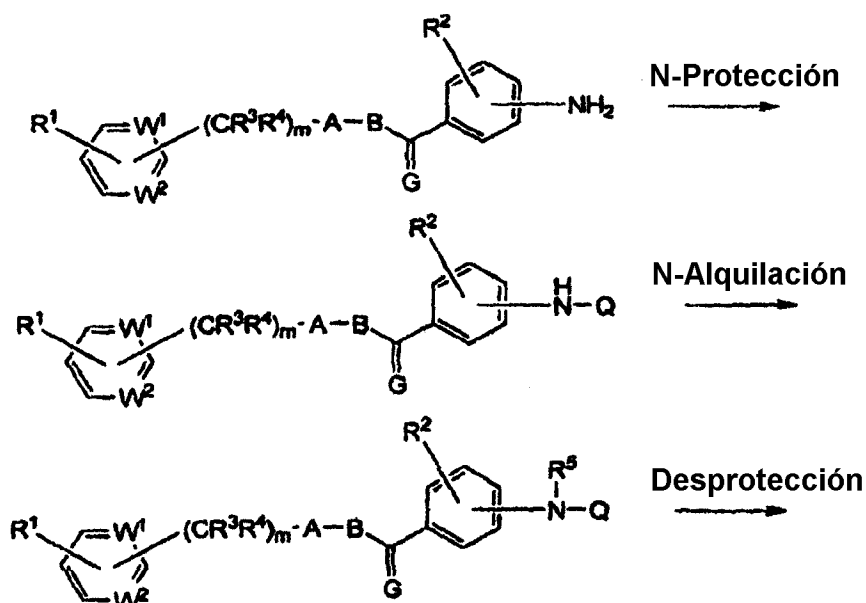
Procedimiento de síntesis 3 (en donde X es  $NR^5$ , y Z es carboxilo)

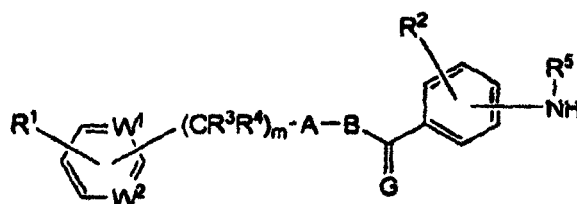


10 En las fórmulas, R es alquilo inferior, hal es halógeno, y cada uno de  $W^1$ ,  $W^2$ , Y, A, B,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y m se describen anteriormente.

El éster de la fórmula (k) se puede preparar haciendo reaccionar la amina de la fórmula (i) con el éster alifático de la fórmula (j). Se lleva a cabo una reacción hidrolítica del éster de la fórmula (k) para obtener el compuesto de (l).

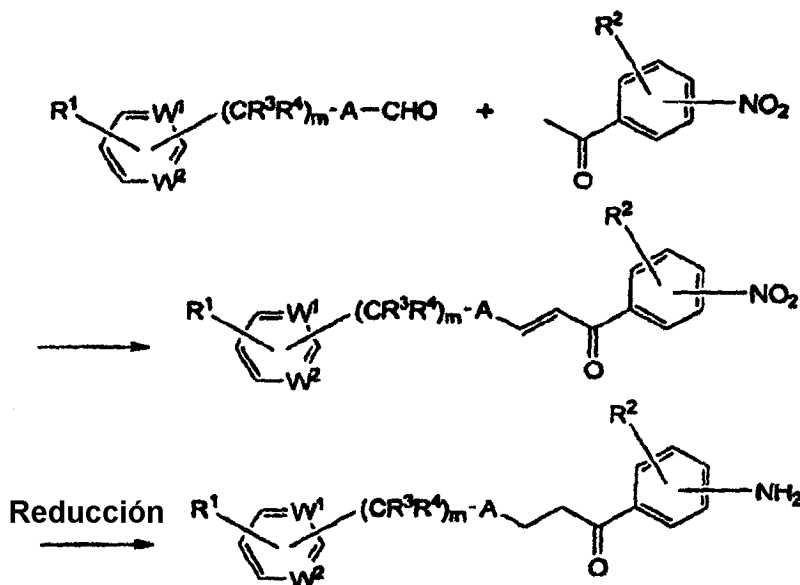
La amina de la fórmula (i) como material de partida en el que  $R^5$  es alquilo se puede preparar según la siguiente reacción.





En las fórmulas, R<sup>5</sup> es alquilo, Q es un grupo protector para o-nitrobenenosulfonilo o similar, y cada uno de W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y m se describen anteriormente.

La amina de la fórmula (i) como material de partida en el que R<sup>5</sup> es H se puede preparar según la siguiente reacción.



5

En las fórmulas, cada uno de W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y m se describen anteriormente.

El compuesto de la fórmula (I), (II) o (III) se puede preparar haciendo referencia a los procedimientos de síntesis mencionados anteriormente, los ejemplos mencionados más adelante, y los documentos de patente o conocidos mencionados anteriormente.

10 Los efectos farmacológicos de la invención se describen a continuación.

El efecto activador de PPAR del compuesto de la invención se determinó por el siguiente método:

Un plásmido de expresión de receptor (pSG5-GAL4-hPPAR $\alpha$  o  $\gamma$  o  $\delta$  (LBD)), un plásmido de expresión de luciferasa (MH100x4-TK-Luc), y un plásmido de expresión de  $\beta$ -galactosidasa (pCMX- $\beta$ -GAL) son transfectados en células CV-1 (ATCC) (Kliwer, S.A. et al., (1992) Nature, 358: 771-774). Después de que la transferencia de genes se realiza  
15 utilizando un reactivo de lipofección (Lipofectamine 2000, Invitrogen), se incuba durante aproximadamente 40 horas en presencia de un compuesto a ensayar. La actividad de luciferasa y actividad de  $\beta$ -GAL se miden en las células solubles.

La actividad de luciferasa se calibra mediante la actividad de  $\beta$ -GAL. Se calcula una actividad de ligando relativa bajo la condición de que la actividad de luciferasa de las células tratadas por GW-590735 para PPAR $\alpha$ , Rosiglitazona para PPAR $\gamma$ , o GW-501516 para PPAR $\delta$  se ajusta a 100% para determinar EC<sub>50</sub> (véanse los Ejemplos 14 y 15 mencionados más adelante).  
20

En contraste con la descripción de Bioorg Med Chem Lett 13 (2003) 1517-1521 de que la función activadora de tipo ácido fenilpropiónico para PPAR $\delta$  es débil, los compuestos de la invención muestran un excelente efecto activador para la transcripción de PPAR $\delta$ , como se muestra en las Tablas 38 y 39. como se describe anteriormente, los compuestos de la invención son fuertes agonistas de PPAR $\delta$ .  
25

Un medicamento del agonista de PPAR $\delta$  de la presente invención es eficaz para el tratamiento o profilaxis de enfermedades mediadas por PPAR $\delta$ . Las enfermedades incluyen hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipocolesterolemia HDL, hipercolesterolemia LDL y/o no colesterolemia HLD, hiperproteinemia

5 VLDL, dislipoproteinemia, hipoproteinemia de apolipoproteína A-I, aterosclerosis, enfermedad de esclerosis arterial, enfermedad de sistemas cardiovasculares, enfermedad cerebrovascular, enfermedad circulatoria periférica, síndrome metabólico, síndrome X, obesidad, incluyendo de tipo grasa en órganos internos, diabetes, hiperglicemia, resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa alterada, hiperinsulinismo, complicación diabética, insuficiencia  
 10 cardiaca, infarto cardiaco, cardiomiopatía, hipertensión, hígado graso, hepatitis grasa no alcohólica, trombo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad desmielinizante, esclerosis múltiple, leucodistrofia adrenal, dermatitis, psoriasis, acné, envejecimiento de la piel, tricosis, inflamación, artritis, asma, síndrome del intestino hipersensible, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, pancreatitis, o cáncer, incluyendo cáncer de colon, cáncer del intestino grueso, cáncer de piel, cáncer de mama, carcinoma de la próstata, cáncer de ovarios y cáncer de pulmón.

El compuesto de la invención se puede administrar a los seres humanos por métodos de administración habituales tales como administración oral o administración parenteral.

15 El compuesto puede ser granulado de las maneras habituales para la preparación de productos farmacéuticos. Por ejemplo, el compuesto puede ser procesado para dar pelets, gránulo, polvo, cápsula, suspensión, inyección, supositorio y similares.

20 Para la preparación de estos productos farmacéuticos, se pueden usar aditivos habituales tales como vehículos, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, colorantes y diluyentes. Como vehículos, se pueden mencionar lactosa, D-manitol, celulosa cristalina y glucosa. Además, se pueden mencionar almidón y carboximetilcelulosa de calcio (CMC-Ca) como disgregantes, estearato de magnesio y talco como lubricantes, e hidroxipropilcelulosa (HPC), gelatina y polivinilpirrolidona (PVP) como aglutinantes.

El compuesto de la invención se puede administrar a un adulto, de manera general, en una cantidad de 0,1 mg a 100 mg al día por administración parenteral, y 1 mg a 2.000 mg al día por administración oral. La dosificación puede ser ajustada en consideración de la edad y condiciones del paciente.

La invención se describe adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

## 25 Ejemplos

Ejemplo 1

Ácido 3-[4-[3-[4-hexil-2-(4-metilfenil)tiazol-5-il]propionil]-2-metilfenil]propiónico

(1) 4-Hexil-2-(4-metilfenil)tiazol-5-carbaldehído

30 Se disolvió [4-hexil-2-(4-metilfenil)tiazol-5-il]metanol (500 mg, 1,727 mmol) en cloruro de metileno anhidro (6 ml). Se añadieron a la disolución tamiz molecular (polvo de 3A, 890 mg) y clorocromato de piridinio (745 mg, 3,455 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron a la mezcla éter dietílico (20 ml) y gel de Sílice (Wako-gel, C-300HG, 2 g). La mezcla resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de filtro de vidrio. El residuo se lavó con éter dietílico. El disolvente se retiró del filtrado obtenido a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en  
 35 columna de gel de sílice con hexano/acetato de etilo (8:1, v/v) para dar el compuesto deseado (346 mg) como un producto cristalino blanco (rendimiento 70%).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}): \delta =$

0,89 (3H,t,J=7Hz),

1,3-1,4(6H,m),

40 1,8-1,9(2H,m),

2,41(3H,s),

3,09(2H,t,J=7Hz),

7,27(2H,d,J=8Hz),

7,90(2H,d,J=8Hz),

45 10,08(1H,s).

(2) 3-(4-Acetil-2-metilfenil)-2-bromopropionato de metilo

Se disolvió 1-(4-amino-3-metilfenil)etanona (1,70 g, 11,39 mmol) en metanol (15 ml)-acetona (38 ml). Se enfrió la disolución a 0°C. Se añadió gota a gota a la disolución ácido bromhídrico al 48% (5,15 ml, 45,56 mmol) durante 1 minuto. Se añadió además a la disolución una disolución de nitrito de sodio (943 mg, 13,67 mmol) en agua (1,8 ml).

La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se dejó la mezcla a temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla acrilato de metilo (7,23 ml, 80,30 mmol) y óxido de cobre(I) (117 mg). La mezcla resultante se agitó a 40°C durante 30 minutos. El disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió agua helada (150 ml) al residuo. La mezcla se neutralizó con amoníaco acuoso, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto deseado (2,79 g) como un aceite marrón (rendimiento 82%).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}): \delta =$

2,41(3H,s),

2,58(3H,s),

10 3,33(1H,dd,J=7, 15Hz),

3,52(1H,dd,J=7, 15Hz),

3,74(3H,s),

4,43(1H,t,J=7Hz),

7,2-7,9(3H,m).

15 (3) Ácido 3-(4-acetil-2-metilfenil)acrílico

El 3-(4-acetil-2-metilfenil)-2-bromopropionato de metilo obtenido (2,79 g, 9,33 mmol) se disolvió en metanol (80 ml). Se enfrió la disolución a 5°C. Se añadió metóxido de sodio (1,51 g, 27,98 mmol) a la disolución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se llevó a reflujo durante 1 hora, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se aciduló con ácido clorhídrico 1N. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla. La mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 657 mg del compuesto deseado como un producto cristalino amarillo (rendimiento 34%).

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz}): \delta =$

2,49(3H,s),

2,59(3H,s),

25 6,49(1H,d,J=16Hz),

7,73(1H,d,J=8Hz),

7,8-7,9(3H,m),

7,97(1H,d,J=16Hz).

(4) 3-(4-Acetil-2-metilfenil)acrilato de metilo

30 El ácido 3-(4-acetil-2-metilfenil)acrílico obtenido (657 mg, 3,22 mmol) se disolvió en metanol (20 ml). Se añadió ácido sulfúrico concentrado (250  $\mu\text{l}$ ) a la disolución. La mezcla se llevó a reflujo durante 2 horas, y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) a la disolución. Se retiró el metanol a presión reducida. La disolución se extrajo con acetato de etilo, se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/acetato de etilo (9:1, v/v) para dar el compuesto deseado (665 mg) como un producto cristalino amarillo (rendimiento 95%).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}): \delta =$

2,49(3H,s),

2,60(3H,s),

40 3,83(3H,s),

6,43(1H,d,J=16Hz),

7,62(1H,d,J=9Hz),

7,7-7,8(2H,m),

7,96(1H,d,J=16Hz).

## (5) 3-[4-[3-[4-Hexil-2-(4-metilfenil)tiazol-5-il]propenoil]-2-metilfenil]acrilato de metilo

El 3-(4-acetil-2-metilfenil)acrilato de metilo obtenido (200 mg, 0,916 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (1 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió tamiz molecular (polvo de 3A, 200 mg) a la disolución. Se añadió una disolución 0,5 M de metóxido de sodio en metanol (1,83 ml, 0,916 mmol) a la disolución enfriada con hielo mientras se agitaba. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadió lentamente a la mezcla una disolución (1 ml) de 4-hexil-2-(4-metilfenil)tiazol-5-carboaldehído obtenido en (1) del Ejemplo 1 (132 mg, 0,458 mmol) en tetrahidrofurano anhidro. La mezcla resultante se agitó mientras se enfriaba con hielo durante 3 horas. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se recrystalizó con hexano y acetato de etilo para dar el compuesto deseado (185 mg) como un producto cristalino amarillo (rendimiento 83%).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}): \delta =$

1,3-1,5(6H,m),

1,7-1,8(2H,m),

2,41(3H,s),

15 2,53(3H,s),

2,93(2H,t,J=7Hz),

3,84(3H,s),

6,46(1H,d,J=16Hz),

7,20(1H,d,J=16Hz),

20 7,8-7,9(2H,m),

7,66(1H,d,J=8Hz),

7,8-7,9(4H,m),

7,99(1H,d,J=16Hz),

8,02(1H,d,J=16Hz).

25 (6) 3-[4-[3-[4-Hexil-2-(4-metilfenil)tiazol-5-il]propionil]-2-metilfenil]propionato de metilo

El 3-[4-[3-[4-hexil-2-(4-metilfenil)tiazol-5-il]propenoil]-2-metilfenil]acrilato de metilo obtenido (112 mg, 0,230 mmol) se disolvió en metanol (1 ml) y tetrahidrofurano (1 ml). Se añadió paladio sobre carbón al 10% (22 mg) a la disolución para provocar el reemplazo de hidrógeno en el sistema. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró con Celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/acetato de etilo (5:1, v/v) para dar el compuesto deseado (46 mg) como un aceite incoloro (rendimiento 41%).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}): \delta =$

0,88(3H,t,J=7Hz),

1,2-1,4(6H,m),

35 1,6-1,8(2H,m),

2,37(3H,s),

2,38(3H,s),

2,61(2H,t,J=8Hz),

2,72(2H,t,J=8Hz),

40 2,99(2H,t,J=8Hz),

3,2-3,3(4H,m),

3,68(3H,s),

7,19(2H,d,J=8Hz),

7,23(1H,d,J=8Hz),

7,7-7,8(4H,m).

(7) Ácido 3-[4-[3-[4-hexil-2-(4-metilfenil)tiazol-5-il]propionil]-2-metilfenil]propiónico

- 5 El 3-[4-[3-[4-hexil-2-(4-metilfenil)tiazol-5-il]propionil]-2-metilfenil]propionato de metilo obtenido (45 mg, 0,0915 mmol) se suspendió en etanol (2 ml) y agua (1 ml). Se añadió hidróxido de litio monohidrato (12 mg, 0,275 mmol) a la suspensión. La mezcla se llevó a reflujo durante 1 hora. Se añadieron a la mezcla ácido clorhídrico 1N (5 ml) y agua helada (2 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se recrystalizó con hexano y acetato de etilo para dar el compuesto deseado (38 mg) como un producto cristalino blanco (rendimiento 87%).

FAB-MS(m/e): 478(M+1)

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz): δ=

0,88(3H,t,J=7Hz),

- 15 1,3-1,4(6H,m),

1,6-1,8(2H,m),

2,37(3H,s),

2,38(3H,s),

2,6-2,8(4H,m),

- 20 3,00(2H,t,J=8Hz),

3,1-3,3(4H,m),

7,19(2H,d,J=8Hz),

7,24(1H,s),

7,7-7,8(4H,m).

- 25 Ejemplo 2

Ácido 3-[4-[3-[3-isopropil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tiofen-2-il]propionil]-2-metilfenil]propiónico

(1) 3-Isopropil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tiofeno-2-carboaldehído

El compuesto en cuestión se obtuvo de una manera análoga a (1) del Ejemplo 1 a partir de [3-isopropil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tiofen-2-il]metanol.

- 30 Producto cristalino amarillo pálido

Rendimiento 57%

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz): δ=

1,39(6H,d,J=7Hz),

3,6-3,8(1H,m),

- 35 7,37(1H,s),

7,68(2H,d,J=8Hz),

7,77(2H,d,J=8Hz),

10,11(1H,s).

(2) 3-[4-[3-[3-Isopropil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tiofen-2-il]propenoil]-2-metilfenil]acrilato de metilo

- 40 El compuesto en cuestión se obtuvo de una manera análoga a (5) del Ejemplo 1.

Producto cristalino amarillo

Rendimiento 67%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$ :  $\delta$ =

1,32(6H,d,J=7Hz),

5 2,54(3H,s),

3,3-3,5(1H,m),

3,84(3H,s),

6,46(1H,d,J=16Hz),

7,3-7,4(1H,m),

10 7,6-7,9(8H,m),

8,00(1H,d,J=15Hz),

8,11(1H,d,J=15Hz).

(3) 3-[4-[3-[3-Isopropil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tiofen-2-il]propionil]-2-metilfenil]propionato de metilo

El compuesto en cuestión se obtuvo de una manera análoga a (6) del Ejemplo 1.

15 Producto cristalino amarillo pálido

Rendimiento 58%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$ :  $\delta$ =

1,26(6H,d,J=7Hz),

2,38(3H,s),

20 2,61(2H,t,J=8Hz),

2,99(2H,t,J=8Hz),

3,0-3,1(1H,m),

3,2-3,4(4H,m),

3,68(3H,s),

25 7,20(1H,s),

7,23(1H,d,J=8Hz),

7,58(2H,d,J=8Hz),

7,64(2H,d,J=8Hz),

7,7-7,8(2H,m).

30 (4) Ácido 3-[4-[3-[3-isopropil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tiofen-2-il]propionil]-2-metilfenil]propiónico

El compuesto en cuestión se obtuvo de una manera análoga a (7) del Ejemplo 1.

Producto cristalino blanco

Rendimiento 79%

FAB-MS(m/e): 488(M)

35  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$ :  $\delta$ =

1,25(6H,d,J=7Hz),

2,38(3H,s),

- 2,67(2H,t,J=8Hz),  
 3,01(2H,t,J=8Hz),  
 3,0-3,1(1H,m),  
 3,2-3,4(4H,m),  
 5 7,20(1H,s),  
 7,24(1H,s),  
 7,58(2H,d,J=8Hz),  
 7,64(2H,d,J=8Hz),  
 7,7-7,8(1H,m),  
 10 7,77(1H,s).
- Ejemplo 3
- Ácido 3-[4-[3-(5-isopropil-2-fenil-4-oxazolil)propionil]-2-metilfenil]propiónico
- (1) 5-Isopropil-2-(2,4-diclorofenil)oxazol-4-carbaldehído
- El compuesto en cuestión se obtuvo de una manera análoga a (1) del Ejemplo 1 a partir de 5-isopropil-2-(2,4-diclorofenil)oxazol-4-metanol.
- 15 Producto cristalino amarillo pálido
- $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$ :  $\delta$ =
- 1,39(6H,d,J=7Hz),  
 3,72(1H,dq,J=7,7Hz),  
 20 7,37(1H,dd,J=2, 8Hz),  
 7,55(1H,d,J=2Hz),  
 7,99(1H,d,J=8Hz),  
 10,06(1H,s).
- (2) 3-[4-[3-(5-Isopropil-2-(2,4-diclorofenil)-4-oxazolil)propenoil]-2-metilfenil]acrilato de metilo
- 25 El compuesto en cuestión se obtuvo de una manera análoga a (5) del Ejemplo 1 a partir del 5-isopropil-2-(2,4-diclorofenil)oxazol-4-carbaldehído obtenido y 3-(4-acetil-2-metilfenil)acrilato de metilo.
- Producto cristalino amarillo pálido
- $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$ :  $\delta$ =
- 1,39(6H,d,J=7Hz),  
 30 2,52(3H,s),  
 3,39(1H,dq,J=7,7Hz),  
 3,83(3H,s),  
 6,46(1H,d,J=16Hz),  
 7,38(1H,dd,J=2, 8Hz),  
 35 7,55(1H,d,J=2Hz),  
 7,66(1H,d,J=8Hz),  
 7,75(1H,d,J=15Hz),



7,80(1H,d,J=15Hz),  
 7,9-8,0(2H,m),  
 7,99(1H,d,J=16Hz),  
 8,01(1H,d,J=8Hz).

5 (3) 3-[4-[3-(5-Isopropil-2-fenil-4-oxazolil)propionil]-2-metilfenil]propionato de metilo

El compuesto en cuestión se obtuvo de una manera análoga a (6) del Ejemplo 1 a partir del 3-[4-[3-(5-isopropil-2-(2,4-diclorofenil)-4-oxazolil)propenoil]-2-metilfenil]acrilato de metilo.

Aceite incoloro

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>,400MHz): δ=

10 1,30(6H,d,J=7Hz),  
 2,35(3H,s),  
 2,59(2H,t,J=7Hz),  
 2,9-3,1(4H,m),  
 3,17(1H,dq,J=7,7Hz),

15 3,36(2H,t,J=7Hz),  
 3,67(3H,s),  
 7,20(1H,d,J=8Hz),  
 7,3-7,5(3H,m),  
 7,7-7,9(2H,m),  
 20 7,9-8,1(2H,m).

(4) Ácido 3-[4-[3-(5-isopropil-2-fenil-4-oxazolil)propionil]-2-metilfenil]propiónico

El compuesto en cuestión se obtuvo de una manera análoga a (7) del Ejemplo 1 a partir del 3-[4-[3-(5-isopropil-2-fenil-4-oxazolil)propionil]-2-metilfenil]propionato de metilo.

Aceite incoloro

25 FAB-MS(m/e): 406(M+1)

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>,400MHz): δ=

1,30(6H,d,J=7Hz),  
 2,35(3H,s),  
 2,63(2H,t,J=7Hz),  
 30 2,9-3,1(4H,m),  
 3,17(1H,dq,J=7,7Hz),  
 3,34(2H,t,J=7Hz),  
 7,21(1H,d,J=8Hz),  
 7,3-7,5(3H,m),  
 35 7,7-7,9(2H,m),  
 7,9-8,1(2H,m).

## Ejemplo 4

Ácido 3-[4-[3-[4-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]propenoil]-2-metilfenil]acrílico

El compuesto deseado se obtuvo de una manera análoga a (5) del Ejemplo 1 a partir de 3-(4-acetil-2-metilfenil)acrilato de metilo y [4-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]carboaldehído.

5 Producto cristalino amarillo

FAB-MS(m/e): 486(M+1)

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>,400MHz): δ=

1,40(6H,d,J=7Hz),

2,56(3H,s),

10 3,4-3,5(1H,m),

6,49(1H,d,J=16Hz),

7,28(1H,d,J=16Hz),

7,7-7,8(3H,m),

7,8-7,9(2H,m),

15 8,0-8,2(4H,m).

## Ejemplo 5

Ácido 3-[4-[3-[4-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]propionil]-2-metilfenil]propiónico

El compuesto deseado se obtuvo de una manera análoga a como en (6) del Ejemplo 1 usando el ácido 3-[4-[3-[4-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]propenoil]-2-metilfenil]acrílico preparado en el Ejemplo 4.

20 Producto cristalino blanco

FAB-MS(m/e): 490(M+1)

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>,400MHz): δ=

1,33(6H,d,J=7Hz),

2,38(3H,s),

25 2,66(2H,t,J=8Hz),

3,00(2H,t,J=8Hz),

3,1-3,2(1H,m),

3,2-3,3(4H,m),

7,25(1H,d,J=7Hz),

30 7,64(2H,d,J=8Hz),

7,7-7,8(2H,m),

8,00(2H,d,J=8Hz).

## Ejemplo 6

Ácido 3-[4-[1-[2-[4-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]etil]vinil]-2-metilfenil]propiónico

35 (1) 3-[4-[1-[2-[4-Isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]etil]vinil]-2-metilfenil]propionato de metilo

Se suspendió bromuro de metiltrifenilfosfonio (89 mg, 0,250 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3,5 ml) en atmósfera de nitrógeno. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió gota a gota a la suspensión una disolución (1,5 ml) de 3-[4-[3-[4-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]propionil]-2-metilfenil]propionato de metilo (84 mg, 0,167 mmol) en tetrahidrofurano anhidro. La mezcla se agitó a la misma

temperatura durante 19 horas. Se añadió gota a gota a la mezcla una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/acetato de etilo (8:1, v/v) para dar el compuesto deseado (70 mg) como un aceite amarillo pálido (rendimiento 84%).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}): \delta =$

1,28(6H,d,J=7Hz),

2,34(3H,s),

2,5-2,7(2H,m),

10 2,8-2,9(2H,m),

2,9-3,1(5H,m),

3,69(3H,s),

5,06(1H,s),

5,31(1H,s),

15 7,13(1H,d,J=9Hz),

7,1-7,3(2H,m),

7,64(2H,d,J=8Hz),

8,01(2H,d,J=8Hz).

(2) Ácido 3-[4-[1-[2-[4-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]etil]vinil]-2-metilfenil]propiónico

20 El compuesto deseado se obtuvo de una manera análoga a como en (7) del Ejemplo 1.

Producto cristalino blanco

FAB-MS(m/e): 488(M+1)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}): \delta =$

1,28(6H,d,J=7Hz),

25 2,35(3H,s),

2,66(2H,dd,J=7, 8Hz),

2,82(2H,dd,J=7, 8Hz),

2,9-3,0(5H,m),

5,07(1H,s),

30 5,32(1H,s),

7,1-7,3(3H,m),

7,64(2H,d,J=8Hz),

8,00(2H,d,J=8Hz).

Ejemplo 7

35 N-[4-[3-[4-Isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]propionil]fenil]-N-metilglicina

(1) 3-[4-Isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]-1-(4-nitrofenil)propenona

Se disolvieron 4-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-carboaldehído (4,53 g, 15,14 mmol) y 4-nitroacetofenona (2,50 g, 15,14 mmol) en una mezcla de metanol anhidro (30 ml) y tetrahidrofurano anhidro (30 ml). Se añadió metóxido de sodio (258 mg, 3,79 mmol) a la disolución. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se retiró a presión reducida. La mezcla se suspendió en

40

cloroformo. Las materias insolubles se filtraron, se lavaron con agua, una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y salmuera saturada. El disolvente se retiró de nuevo a presión reducida. El residuo se recrystalizó con n-hexano y acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto deseado (4,08 g) como un producto cristalino amarillo (rendimiento 60%).

5  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$ :  $\delta$ =

1,40(6H,d,J=7Hz),

3,4-3,5(1H,m),

7,24(1H,d,J=12Hz),

7,73(2H,d,J=8Hz),

10 8,14(5H,m),

8,37(2H,d,J=8Hz).

(2) 1-(4-Aminofenil)-3-[4-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]-propan-1-ona

15 La 3-[4-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]-1-(4-nitrofenil)propenona obtenida (4,08 g, 9,14 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (120 ml) y metanol (100 ml). Se añadió a la disolución una suspensión al 10% (20 ml) de paladio sobre carbón (400 mg). La mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas en atmósfera de hidrógeno. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente. Se filtraron las materias insolubles. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílice con hexano/acetato de etilo (7:3, v/v) para dar el compuesto deseado (2,31 g) como un producto cristalino amarillo (rendimiento 60%).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$ :  $\delta$ =

20 1,33(6H,d,J=7Hz),

3,1-3,3(5H,m),

4,12(2H, s ancho),

6,65(2H,td,J=2,8Hz),

7,63(2H,d,J=2,8Hz),

25 7,82(2H,td,J=2,8Hz),

8,00(2H,td,J=8Hz).

(3) N-[4-[3-[4-Isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]propionil]fenil]-2-nitrobencenosulfonamida

30 La 1-(4-aminofenil)-3-[4-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]-propan-1-ona obtenida (250 mg, 0,597 mmol) se disolvió en piridina anhidra (5 ml). Se añadió a la disolución cloruro de O-nitrofenilsulfonilo (146 mg, 0,659 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La temperatura exterior se aumentó hasta 80°C, y se agitó adicionalmente la mezcla durante 16 horas. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó con sulfato de sodio anhidro para retirar el disolvente. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/acetato de etilo (8:2, v/v) para dar el compuesto deseado (265 mg) como un producto cristalino amarillo (rendimiento 74%).

35  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$ :  $\delta$ =

1,32(6H,d,J=7Hz),

3,0-3,2(1H,m),

3,2-3,3(4H,m),

40 7,32(2H,d,J=8Hz),

7,45(1H,s),

7,6-7,7(4H,m),

7,87(1H,d,J=8Hz),

7,90(2H,d,J=8Hz),

7,94(1H,dd,J=1, 8Hz),

7,99(2H,d,J=8Hz).

(4) N-[4-[3-[4-Isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]propionil]fenil]-N-metil-2-nitrobencenosulfonamida

5 La N-[4-[3-[4-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]propionil]fenil]-2-nitrobencenosulfonamida obtenida (265 mg, 0,439 mmol) se disolvió en dimetilformamida anhidra (10 ml). Se añadieron yodometano (30 µl, 0,483 mmol) y carbonato de potasio (121 mg, 0,875 mmol) a la disolución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se neutralizó con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 0,2 N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó con sulfato de sodio anhidro para retirar el disolvente. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/acetato de etilo (7:3, v/v) para dar el compuesto deseado (230 mg) como un aceite amarillo (rendimiento 85%).

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>,400MHz): δ=

1,34(6H,d,J=7Hz),

15 3,1-3,2(1H,m),

3,2-3,4(4H,m),

3,41(3H,s),

7,38(2H,d,J=8Hz),

7,5-7,8(6H,m),

20 7,94(2H,d,J=8Hz),

8,00(2H,d,J=8Hz).

(5) 3-[4-Isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]-1-(4-metilaminofenil)propan-1-ona

25 La N-[4-[3-[4-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]propionil]fenil]-N-metil-2-nitrobencenosulfonamida obtenida (230 mg, 0,372 mmol) se disolvió en dimetilformamida anhidra (5 ml). Se añadieron carbonato de potasio (154 mg, 1,116 mmol) y tiofenol (46 µl, 0,446 mmol) a la disolución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/acetato de etilo (8:2, v/v) para dar el compuesto deseado (154 mg) como un producto cristalino amarillo (rendimiento 95%).

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>,400MHz): δ=

1,33(6H,d,J=7Hz),

2,90(3H,d,J=5Hz),

3,1-3,3(5H,m),

35 4,26(1H, s ancho),

6,56(2H,d,J=8Hz),

7,63(2H,d,J=8Hz),

7,85(2H,d,J=8Hz),

8,00(2H,d,J=8Hz).

40 (6) Éster etílico de N-[4-[3-[4-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]propionil]fenil]-N-metilglicina

45 La 3-[4-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]-1-(4-metilaminofenil)propan-1-ona obtenida (40 mg, 0,0931 mmol) y diisopropiletilamina (80 µl, 0,462 mmol) se disolvieron en dimetilformamida anhidra (2 ml). Se añadió bromoacetato de etilo (66 mg, 0,393 mmol) a la disolución. La mezcla se agitó a 110°C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó con sulfato de sodio anhidro para retirar el disolvente. El residuo obtenido se purificó

por cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/acetato de etilo (7:3, v/v) para dar el compuesto deseado (56 mg) como un producto cristalino amarillo (rendimiento 47%).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$ :  $\delta$ =

- 1,25(3H,t,J=7Hz),  
 5 1,33(6H,d,J=7Hz),  
 3,14(3H,s),  
 3,1-3,2(1H,m),  
 3,2-3,3(4H,m),  
 4,12(2H,s),  
 10 4,19(2H,q,J=7Hz),  
 6,65(2H,d,J=8Hz),  
 7,63(2H,d,J=8Hz),  
 7,88(2H,d,J=8Hz),  
 8,00(2H,d,J=8Hz).

- 15 (7) N-[4-[3-[4-Isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]propionil]fenil]-N-metilglicina

El éster etílico de N-[4-[3-[4-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]propionil]fenil]-N-metilglicina obtenido (54 mg, 0,104 mmol) se disolvió en etanol (1 ml) y THF (1 ml). Se añadió hidróxido de sodio 1N (208  $\mu\text{l}$ , 0,208 mmol) a la disolución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se diluyó con agua (2 ml), se neutralizó con disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N, y se agitó a 5°C durante 30 minutos. El precipitado se filtró, se lavó con agua, y se secó a 60°C durante 2 horas a presión reducida para dar el compuesto deseado (40 mg) como un producto cristalino amarillo (rendimiento 78%).

FAB-MS(m/e): 491(M+1)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$ :  $\delta$ =

- 1,32(6H,d,J=7Hz),  
 25 3,1-3,2(4H,m),  
 3,2-3,3(4H,m),  
 4,17(2H,s),  
 6,66(2H,d,J=8Hz),  
 7,63(2H,d,J=8Hz),  
 30 7,89(2H,d,J=8Hz),  
 7,99(2H,d,J=8Hz).

Ejemplo 8

N-[4-[3-[4-Isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]propionil]fenil]glicina

(1) Éster etílico de N-[4-[3-[4-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]propionil]fenil]glicina

- 35 El compuesto deseado se obtuvo de una manera análoga a (6) del Ejemplo 7 a partir de 1-(4-aminofenil)-3-[4-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]-propan-1-ona.

Amarillo pálido amorfo

Rendimiento 83%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$ :  $\delta$ =

- 40 1,31(3H,t,J=7Hz),

- 1,33(6H,d,J=7Hz),  
 3,1-3,3(5H,m),  
 3,95(2H,d,J=5Hz),  
 4,27(2H,q,J=7Hz),  
 5 4,82(1H,m),  
 6,58(2H,d,J=8Hz),  
 7,63(2H,d,J=8Hz),  
 7,86(2H,d,J=8Hz),  
 8,00(2H,d,J=8Hz).
- 10 (2) N-[4-[3-[4-Isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]propionil]fenil]glicina  
 El compuesto deseado se obtuvo de una manera análoga a (7) del Ejemplo 7 a partir de éster etílico de N-[4-[3-[4-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]propionil]fenil]glicina.  
 Producto cristalino amarillo  
 Rendimiento 75%
- 15  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$ :  $\delta$ =  
 1,33(6H,d,J=7Hz),  
 2,17(1H,s),  
 3,1-3,3(5H,m),  
 4,06(2H,s),  
 20 6,60(2H,d,J=8Hz),  
 7,63(2H,d,J=8Hz),  
 7,87(2H,d,J=8Hz),  
 7,99(2H,d,J=8Hz).
- Ejemplo 9
- 25 N-[4-[3-[3-Isopropil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tiofen-2-il]propionil]fenil]-N-metilglicina  
 (1) Éster etílico de N-(4-acetofenil)-N-metilglicina  
 Se disolvieron 4-metilaminoacetofenona (277 mg, 1,86 mmol) y diisopropiletilamina (485  $\mu\text{l}$ , 2,79 mmol) en DMF anhidra (10 ml). Se añadió bromoacetato de etilo (372 mg, 2,23 mmol) a la disolución. La mezcla se agitó a 110°C durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente. Se añadieron a la  
 30 mezcla diisopropiletilamina (162  $\mu\text{l}$ , 0,93 mmol) y bromoacetato de etilo (155 mg, 0,93 mmol). La mezcla resultante se agitó a 110°C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera saturada, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/cloroformo (1:1, v/v) para dar el compuesto deseado (274 mg) como un aceite marrón (rendimiento 63%).
- 35  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$ :  $\delta$ =  
 1,26(3H,t,J=7Hz),  
 2,51(3H,s),  
 3,14(3H,s),  
 4,12(2H,s),  
 40 4,20(2H,q,J=7Hz),

6,65(2H,d,J=8Hz),

7,87(2H,d,J=8Hz).

(2) Éster etílico de N-[4-[3-[3-isopropil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tiofen-2-il]propenoil]fenil]-N-metilglicina

5 El éster etílico de N-(4-acetofenil)-N-metilglicina obtenido (92 mg, 0,389 mmol) se disolvió en THF anhidro (2 ml). Se añadió tamiz molecular (polvo de 3A, 200 mg) a la disolución. Se enfrió la mezcla a 5°C. Se añadió gota a gota a la mezcla disolución en etanol al 21% en peso de etóxido de sodio (145 µl, 0,389 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadió a la mezcla una disolución (10 ml) de 3-isopropil-5-(4-trifluorometilfenil)tiofeno-2-carboaldehído (116 mg, 0,389 mmol) en THF anhidro. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla se neutralizó con disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N, y se diluyó con cloroformo. Las materias insolubles se filtraron, se lavaron con disolución acuosa de ácido clorhídrico 0,2 N y salmuera saturada, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/acetato de etilo (9:1, v/v) para dar el compuesto deseado (100 mg) como un producto bruto.

(3) Éster etílico de N-[4-[3-[3-isopropil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tiofen-2-il]propionil]fenil]-N-metilglicina

15 El producto bruto obtenido de N-[4-[3-[3-isopropil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tiofen-2-il]propenoil]fenil]-N-metilglicina (100 mg) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) y metanol (4 ml). Se añadió una suspensión en metanol (1 ml) de paladio-carbón activo al 10% (10 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en atmósfera de hidrógeno. Las materias insolubles se filtraron. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/acetato de etilo (9:1, v/v) para dar el compuesto deseado (37 mg) como un aceite incoloro (rendimiento mediante dos etapas 18%).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}): \delta =$

1,2-1,3(9H,m),

3,0-3,1(1H,m),

3,14(3H,s),

25 3,2-3,3(4H,m),

4,12(2H,s),

4,19(2H,q,J=7Hz),

6,65(2H,d,J=9Hz),

7,20(1H,s),

30 7,57(2H,d,J=8Hz),

7,64(2H,d,J=8Hz),

7,90(2H,d,J=9Hz).

(4) N-[4-[3-[3-isopropil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tiofen-2-il]propionil]fenil]-N-metilglicina

35 El éster etílico de N-[4-[3-[3-isopropil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tiofen-2-il]propionil]fenil]-N-metilglicina obtenido (37 mg, 0,071 mmol) se disolvió en etanol (0,5 ml) y THF (0,5 ml). Se añadió hidróxido de sodio 1N (143 µl, 0,143 mmol) a la disolución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se neutralizó con disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N, y se agitó a 5°C durante 20 minutos. El precipitado cristalino se filtró, se lavó con agua y etanol frío, y se secó a 50°C durante 1 hora a presión reducida para dar el compuesto deseado (26 mg) como un producto cristalino blanco (rendimiento 75%).

40 FAB-MS(m/e): 490(M+1)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}): \delta =$

1,25(6H,d,J=7Hz),

3,0-3,1(1H,m),

3,14(3H,s),

45 3,1-3,3(4H,m),



4,18(2H,s),  
 6,67(2H,d,J=8Hz),  
 7,19(1H,s),  
 7,57(2H,d,J=8Hz),

5 7,63(2H,d,J=8Hz),  
 7,91(2H,d,J=8Hz).

Ejemplo 10

N-[4-[3-[2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]fenil]-N-metilglicina

(1) Éster etílico de N-[4-[3-[2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]fenil]-N-metilglicina

10 El compuesto deseado se obtuvo de una manera análoga a (2) del Ejemplo 9 a partir de 2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-isopropiloxazol-4-carbaldehído y éster etílico de N-(4-acetofenil)-N-metilglicina.

Producto cristalino marrón amarillento

Rendimiento 49%

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz): δ=

15 1,27(3H,t,J=7Hz),  
 1,39(6H,d,J=7Hz),  
 3,18(3H,s),  
 3,3-3,5(1H,m),  
 4,16(2H,s),  
 20 4,22(2H,q,J=7Hz),  
 6,71(2H,d,J=9Hz),  
 6,97(1H,dd,J=2Hz, 8Hz),  
 7,13(1H,d,J=2Hz),  
 7,66(1H,d,J=15Hz),  
 25 7,71(1H,d,J=15Hz),  
 7,76(1H,d,J=8Hz),  
 8,03(2H,d,J=9Hz),  
 11,38(1H,s).

(2) Éster etílico de N-[4-[3-[2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]fenil]-N-metilglicina

30 El compuesto deseado se obtuvo de una manera análoga a (3) del Ejemplo 9 a partir del éster etílico de N-[4-[3-[2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]fenil]-N-metilglicina obtenido.

Producto cristalino ligeramente amarillo

Rendimiento 53%

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz): δ=

35 1,25(3H,t,J=7Hz),  
 1,31(6H,d,J=7Hz),  
 2,93(2H,t,J=7Hz),

- 3,13(3H,s),  
 3,1-3,3(1H,m),  
 3,25(2H,t,J=7Hz),  
 4,11(2H,s),  
 5 4,19(2H,q,J=7Hz),  
 6,64(2H,d,J=9Hz),  
 6,90(1H,dd,J=1Hz, 8Hz),  
 7,05(1H,d,J=1Hz),  
 7,68(1H,d,J=8Hz),  
 10 7,88(2H,d,J=9Hz),  
 11,53(1H,s).

(3) N-[4-[3-[2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]fenil]-N-metilglicina

El compuesto deseado se obtuvo de una manera análoga a (4) del Ejemplo 9 a partir del éster etílico de N-[4-[3-[2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]fenil]-N-metilglicina obtenido.

- 15 Producto cristalino amarillo pálido

Rendimiento 85%

Punto de fusión 166-168°C

FAB-MS(m/e): 457(M+1)

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>,400MHz): δ=

- 20 1,31(6H,d,J=7Hz),  
 2,93(2H,t,J=7Hz),  
 3,14(3H,s),  
 3,1-3,3(1H,m),  
 3,26(2H,t,J=7Hz),  
 25 4,18(2H,s),  
 6,66(2H,d,J=9Hz),  
 6,90(1H,dd,J=2Hz, 9Hz),  
 7,04(1H,d,J=2Hz),  
 7,68(1H,d,J=9Hz),  
 30 7,89(2H,d,J=9Hz).

Ejemplo 11

Ácido 3-[4-[3-[4-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-5-tiazolil]propionil]-2-etilfenil]propiónico

(1) 3-[2-Etil-4-[3-[4-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-5-tiazolil]propenoil]fenil]acrilato de metilo

- 35 El compuesto deseado se obtuvo de una manera análoga a (5) del Ejemplo 1 a partir de 4-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-carboaldehído y 3-(4-acetil-2-etilfenil)acrilato de metilo.

Producto cristalino amarillo

Rendimiento 55% (2 etapas)

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>,400MHz): δ=

1,29(3H,t,J=8Hz),

1,39(6H,d,J=7Hz),

2,88(2H,q,J=8Hz),

5 3,4-3,5(1H,m),

3,84(3H,s),

6,47(1H,d,J=15Hz),

7,28(1H,d,J=15Hz),

7,7-7,8(3H,m),

10 7,8-7,9(2H,m),

8,0-8,2(4H,m).

(2) 3-[2-etil-4-[3-[4-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-5-tiazolil]propionil]fenil]propionato de metilo

El compuesto deseado se obtuvo de una manera análoga a (6) del Ejemplo 1 a partir del 3-[2-etil-4-[3-[4-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-5-tiazolil]propenoil]fenil]acrilato de metilo obtenido.

15 Aceite amarillo

Rendimiento 60%

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>,400MHz): δ=

1,26(3H,t,J=8Hz),

1,34(6H,d,J=7Hz),

20 2,61(2H,t,J=8Hz),

2,72(2H,q,J=8Hz),

3,02(2H,t,J=8Hz),

3,1-3,2(1H,m),

3,2-3,4(4H,m),

25 3,68(3H,s),

7,24(1H,d,J=8Hz),

7,64(2H,d,J=8Hz),

7,73(1H,dd,J=2Hz, 8Hz),

7,80(1H,d,J=2Hz),

30 8,00(2H,d,J=8Hz).

(3) Ácido 3-[4-[3-[4-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-5-tiazolil]propionil]-2-etilfenil]propiónico

El compuesto deseado se obtuvo de una manera análoga a (7) del Ejemplo 1 a partir del 3-[2-etil-4-[3-[4-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-5-tiazolil]propionil]fenil]propionato de metilo obtenido.

Producto cristalino amarillo pálido

35 Rendimiento 74%

FAB-MS(m/e): 504(M+1)

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>,400MHz): δ=

- 1,26(3H,t,J=8Hz),  
 1,33(6H,d,J=7Hz),  
 2,6-2,8(4H,m),  
 3,03(2H,t,J=8Hz),  
 5 3,1-3,2(1H,m),  
 3,2-3,4(4H,m),  
 7,26(1H,d,8Hz),  
 7,64(2H,d,J=8Hz),  
 7,74(1H,dd,J=8Hz, 2Hz),  
 10 7,80(1H,d,J=2Hz),  
 8,00(2H,d,J=8Hz).
- Ejemplo 12
- Ácido 3-[4-[3-[2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-2-metilfenil]propiónico  
 (1) 3-[4-[3-[2-(4-Cloro-2-hidroxifenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propenoil]-2-metilfenil]acrilato de metilo
- 15 El compuesto deseado se obtuvo de una manera análoga a (5) del Ejemplo 1 a partir de 2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-isopropiloxazol-4-carbaldehído y 3-(4-acetil-2-etilfenil)acrilato de metilo.
- Producto cristalino marrón pálido
- Rendimiento 61%
- $^1\text{H}$  NMR(CDCI<sub>3</sub>,400MHz):  $\delta$ =
- 20 1,41(6H,d,J=7Hz),  
 2,54(3H,s),  
 3,3-3,5(1H,m),  
 3,84(3H,s),  
 6,47(1H,d,J=16Hz),  
 25 6,98(1H,dd,J=2Hz, 9Hz),  
 7,13(1H,d,J=2Hz),  
 7,64(1H,d,J=15Hz),  
 7,67(1H,d,J=9Hz),  
 7,73(1H,d,J=15Hz),  
 30 7,77(1H,d,J=8Hz),  
 7,8-7,9(2H,m),  
 7,99(1H,d,J=16Hz),  
 11,27(1H,s).
- (2) 3-[4-[3-[2-(4-Cloro-2-hidroxifenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-2-metilfenil]propionato de metilo
- 35 El compuesto deseado se obtuvo de una manera análoga a (6) del Ejemplo 1 a partir del 3-[4-[3-[2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propenoil]-2-metilfenil]acrilato de metilo obtenido.

Aceite incoloro

Rendimiento 47%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}): \delta =$

- 1,32(6H,d,J=7Hz),
- 5 2,36(3H,s),
- 2,59(2H,t,J=8Hz),
- 2,94(2H,t,J=7Hz),
- 2,98(2H,t,J=8Hz),
- 3,1-3,3(1H,m),
- 10 3,33(2H,t,J=7Hz),
- 3,68(3H,s),
- 6,90(1H,dd,J=2Hz, 8Hz),
- 7,04(1H,d,J=2Hz),
- 7,21(1H,d,J=8Hz),
- 15 7,68(1H,d,J=8Hz),
- 7,7-7,8(2H,m),
- 11,47(1H,s).

(3) Ácido 3-[4-[3-[2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-2-metilfenil]propiónico

- 20 El compuesto deseado se obtuvo de una manera análoga a (7) del Ejemplo 1 a partir del 3-[4-[3-[2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-2-metilfenil]propionato de metilo obtenido.

Producto cristalino blanco

Rendimiento 93%

Punto de fusión 141-144°C

FAB-MS(m/e): 456(M+1)

- 25  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}): \delta =$
- 1,32(6H,d,J=7Hz),
- 2,37(3H,s),
- 2,65(2H,t,J=8Hz),
- 2,95(2H,t,J=7Hz),
- 30 2,99(2H,t,J=8Hz),
- 3,1-3,3(1H,m),
- 3,33(2H,t,J=7Hz),
- 6,90(1H,dd,J=2Hz, 8Hz),
- 7,04(1H,d,J=2Hz),
- 35 7,24(1H,d,J=8Hz),
- 7,68(1H,d,J=8Hz),
- 7,7-7,8(2H,m).

## Ejemplo 13

Ácido 3-[4-[3-[5-isopropil-2-(2-hidroxifenil)-4-oxazolil]propionil]-2-metilfenil]propiónico

(1) 3-[4-[3-[5-Isopropil-2-(2-hidroxifenil)-4-oxazolil]propionil]-2-metilfenil]propionato de metilo

5 Se disolvió 3-[4-[3-[5-isopropil-2-(2-metoxifenil)-4-oxazolil]propionil]-2-metilfenil]propionato de metilo (24 mg, 0,0534 mmol) en cloruro de metileno (1,2 ml). Se añadió a la disolución a 0°C una disolución 1M en diclorometano de tricloroborano (127 µl, 0,127 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua helada (5 ml) a la mezcla. La mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/acetato de etilo (3:1, v/v) para dar el compuesto deseado (4 mg) como un producto cristalino blanco (rendimiento 17%).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}): \delta =$

1,32(6H,d,J=7Hz),

2,36(3H,s),

15 2,59(2H,t,J=7Hz),

2,9-3,0(4H,m),

3,1-3,3(1H,m),

3,34(2H,t,J=7Hz),

6,92(1H,t,J=8Hz),

20 7,03(1H,d,J=8Hz),

7,21(1H,d,J=8Hz),

7,2-7,3(1H,m),

7,7-7,8(3H,m).

(2) Ácido 3-[4-[3-[5-isopropil-2-(2-hidroxifenil)-4-oxazolil]propionil]-2-metilfenil]propiónico

25 El compuesto deseado se obtuvo de una manera análoga a (7) del Ejemplo 1 a partir del 3-[4-[3-[5-isopropil-2-(2-hidroxifenil)-4-oxazolil]propionil]-2-metilfenil]propionato de metilo obtenido.

Polvo blanco

Rendimiento 75%

FAB-MS(m/e): 422(M+1)

30  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}): \delta =$

1,32(6H,d,J=7Hz),

2,37(3H,s),

2,65(2H,t,J=7Hz),

2,9-3,0(4H,m),

35 3,1-3,3(1H,m),

3,34(2H,t,J=7Hz),

6,92(1H,t,J=8Hz),

7,02(1H,d,J=8Hz),

7,2-7,3(2H,m),

40 7,7-7,8(3H,m).

Ejemplo 14 (Ensayos farmacológicos 1)

I. Método de medida

Las funciones activadoras de PPAR de los compuestos de ensayo (compuestos de los Ejemplos) se midieron de la manera descrita a continuación.

5 Un plásmido de expresión de receptor (pSG5-GAL4-hPPAR $\alpha$  o  $\gamma$  o  $\delta$  (LBD)), un plásmido de expresión de luciferasa (MH100x4-TK-Luc), y un plásmido de expresión de  $\beta$ -galactosidasa (pCMX- $\beta$ -GAL) fueron transfectados en células CV-1 (ATCC) (Kliwer, S.A. et al., (1992) Nature, 358: 771-774). Después de que la transferencia de genes se realizó utilizando un reactivo de lipofección (Lipofectamine 2000, Invitrogen), se incubó durante aproximadamente 40 horas en presencia de un compuesto a ensayar. La actividad de luciferasa y actividad de  $\beta$ -GAL se midieron en las células solubles.

La actividad de luciferasa se calibró mediante la actividad de  $\beta$ -GAL. Se calculó una actividad de ligando relativa bajo la condición de que la actividad de luciferasa de las células tratadas por GW-590735 para PPAR $\alpha$ , Rosiglitazona para PPAR $\gamma$ , o GW-501516 para PPAR $\delta$  se ajustó a 100% para determinar EC<sub>50</sub>.

II. Resultados

15 Los resultados de los ensayos se muestran en la Tabla 38.

TABLA 38

Compuestos de ensayo	Actividad de PPAR		
	PPAR $\alpha$	PPAR $\gamma$	PPAR $\delta$
Ejemplo 1	Inactivo	Inactivo	56
Ejemplo 2	Inactivo	Inactivo	88
Ejemplo 3	Inactivo	Inactivo	76
Ejemplo 4	Inactivo	Inactivo	22
Ejemplo 5	Inactivo	Inactivo	114
Ejemplo 6	Inactivo	Inactivo	68
Ejemplo 7	Inactivo	Inactivo	81
Ejemplo 8	Inactivo	Inactivo	61
Ejemplo 9	Inactivo	Inactivo	80

Actividad de PPAR: un valor relativo usando 10<sup>-7</sup> M del compuesto de ensayo (control = 100%)

$\alpha$ : GW-590735 10<sup>-6</sup> M

20  $\gamma$ : Rosiglitazona 10<sup>-5</sup> M

$\delta$ : GW-501516 10<sup>-7</sup> M

(Excepto que los compuestos de los Ejemplos 3 y 8 se midieron en la cantidad de 10<sup>-6</sup> M)

Como es evidente a partir de la Tabla 38, los compuestos de ensayo muestran excelentes funciones agonistas para PPAR $\delta$ . El compuesto del Ejemplo 5 muestra la particularmente fuerte función agonista para PPAR $\delta$ .

25 Ejemplo 15 (Ensayos farmacológicos 2)

Los ensayos se realizaron de la misma manera que el Ejemplo 14 (1).

Los resultados de los ensayos se muestran en la Tabla 39.

TABLA 39

Compuestos de ensayo	Actividad de PPAR		
	PPAR $\alpha$	PPAR $\gamma$	PPAR $\delta$
Ejemplo 10	Inactivo	Inactivo	69
Ejemplo 11	Inactivo	Inactivo	89
Ejemplo 12	Inactivo	Inactivo	93
Ejemplo 13	Inactivo	Inactivo	62

Actividad de PPAR: un valor relativo usando  $10^{-7}$  M del compuesto de ensayo (control = 100%)

5  $\alpha$ : GW-590735  $10^{-6}$  M

$\gamma$ : Rosiglitazona  $10^{-5}$  M

$\delta$ : GW-501516  $10^{-7}$  M

(Excepto que el compuesto del Ejemplo 13 se midió en la cantidad de  $10^{-6}$  M)

10 Como es evidente a partir de la Tabla 39, los compuestos de ensayo muestran excelentes funciones agonistas para PPAR $\delta$ .



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
- Ácido 3-[4-[3-[4-hexil-2-(4-metil)fenil]tiazol-5-il]propionil]-2-metilfenil]propiónico;
- Ácido 3-[4-[3-[3-isopropil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tiofen-2-il]propionil]-2-metilfenil]propiónico;
- 5 Ácido 3-[4-[3-(5-isopropil-2-fenil-4-oxazolil)propionil]-2-metilfenil]propiónico;
- Ácido 3-[4-[3-[4-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]propionil]-2-metilfenil]propilacrílico;
- Ácido 3-[4-[3-[4-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]propionil]-2-metilfenil]propiónico;
- Ácido 3-[4-[1-[2-[4-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]etil]vinil]-2-metilfenil]propiónico;
- N-[4-[3-[4-Isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]propionil]fenil]-N-metilglicina;
- 10 N-[4-[3-[4-Isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tiazol-5-il]propionil]fenil]glicina;
- N-[4-[3-[3-Isopropil-5-[4-(trifluorometil)fenil]tiofen-2-il]propionil]fenil]-N-metilglicina;
- N-[4-[3-[2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]fenil]-N-metilglicina;
- Ácido 3-[4-[3-[4-isopropil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-5-tiazolil]propionil]-2-etilfenil]propiónico;
- Ácido 3-[4-[3-[2-(4-cloro-2-hidroxifenil)-5-isopropil-4-oxazolil]propionil]-2-metilfenil]propiónico; y
- 15 Ácido 3-[4-[3-[5-isopropil-2-(2-hidroxifenil)-4-oxazolil]propionil]-2-metilfenil]propiónico;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es ácido 3-[4-[3-[5-isopropil-2-(2-hidroxifenil)-4-oxazolil]propionil]-2-metilfenil]propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Un activador del receptor activado por el proliferador de peroxisomas delta que contiene como componente eficaz un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo definido en la reivindicación 1 o 2.
- 20 4. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo definido en la reivindicación 1 o 2, para uso en un método de tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad mediada por el receptor activado por el proliferador de peroxisomas delta.
5. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso definido en la reivindicación 4, en donde la enfermedad es hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipocolesterolemia HDL, hipercolesterolemia LDL, no colesterolemia HLD, hiperproteinemia VLDL, dislipoproteinemia, hipoproteinemia de apolipoproteína A-I, aterosclerosis, enfermedad de esclerosis arterial, enfermedad de sistema cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad circulatoria periférica, síndrome metabólico, síndrome X, obesidad, incluyendo de tipo grasa en órganos internos, diabetes, hiperglicemia, resistencia a la insulina, tolerancia a la
- 30 glucosa alterada, hiperinsulinemia, complicación diabética, insuficiencia cardiaca, infarto cardiaco, cardiomiopatía, hipertensión, hígado graso, hepatitis grasa no alcohólica, trombo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad desmielinizante, esclerosis múltiple, leucodistrofia adrenal, dermatitis, psoriasis, acné, envejecimiento de la piel, tricosis, inflamación, artritis, asma, síndrome del intestino hipersensible, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, pancreatitis, o cáncer.
- 35 6. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso definido en la reivindicación 5, en donde la enfermedad es dislipidemia, síndrome metabólico, obesidad, incluyendo de tipo grasa en órganos internos, aterosclerosis o diabetes.
7. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso definido en la reivindicación 5, en donde el cáncer es cáncer de colon, cáncer del intestino grueso, cáncer de piel, cáncer de mama, cáncer de
- 40 próstata, cáncer de ovarios o cáncer de pulmón.