



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° 05-21493
54. TÍTULO "COMPUESTOS DE ACIDO N-SUSTITUIDO-1H-INDOL-5-PROPIONICO COMO AGONISTAS
PPAR UTILES PARA EL TRATAMIENTO DE DIABETES"
51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 413/06 A61K31/405; A61P3/
A61P9/10.
71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
- DOMICILIO BASILEA, SUIZA
74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.p. 53.215
22. BOGOTÁ, D.C. 8 MAR 2005.
- IB

PETITORIO

1



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 85821493 00000000

Folios: 188

Fecha (AMD): 2005-03-08 17:05:20

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 12-04-2005

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: BINGGELI, Alfred; GREYER, Uwe; HILPERT, Hans; HUMM, Roland; IDING, Hans; KUHN, Bernd; MAERKI, Hans-Peter; MEYER, Markus; MOHR, Peter y WIRZ, Beat.

Dirección: Im Kugelfang 50, CH-4102 Binningen; Kirchgasse 4, D-79588 Efringen-Kirchen; Gustav Bay-Strasse 34, CH-4142 Muenchenstein; In den Sigristmatten 2a, D-79115 Freiburg; Bahnhofstrasse 45, D-79618 Rheinfelden; Sonnmatweg 42, CH-4410 Liestal; Seltisbergerstrasse 75, CH-4059 Basel; Erasmusstrasse 23, D-79395 Neuenburg; Benkenstrasse 26, CH-4054 Basel y Hubackerweg 10, CH-4153 Reinach.

Nacionalidad o Domicilio: Suiza y Alemania.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/009819Fecha: 04/09/03Publicación Internacional No. WO 2004/024726 A1Fecha: 25/03/04

⑥

Título (54) "COMPUESTOS DE ACIDO N-SUSTITUIDO-1H-INDOL-5-PROPIONICO COMO AGONISTAS PPAR UTILES PARA EL TRATAMIENTO DE DIABETES"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 413/08A61K31/005; A61P3/06
A61P9/10.

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

EP

12/09/02

02020477.2

⑨

Comprobante de Pago No. 05 - 14.799Fecha: 25-02-05

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05021493 00000000 Folios: 100
Fecha (AMD): 2005-03-08 17:05:20
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NDAI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 14,799
FECHA : FEBRERO 25 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	30609494	25/02/2005	4,867,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.00

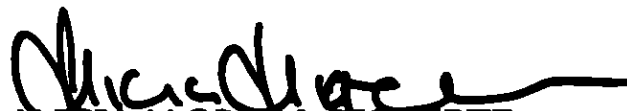
SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

/

3

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

10. Firma

Fdo.: firma notaria

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Maria Mercedes Uribechea
Maria Mercedes Uribechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

700A SET - 3 P 12:12

JCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

158651

Pang Uncochea
CUYA FIRMA PARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SUPLENTE DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

05 ENE 2005

PAOLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistirse, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, 8th Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the said proceedings are passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants or defendants, before the competent judicial authorities, to make arrangements, to desist, to appeal, to collect, to appeal, in short, with all such further powers as may be required. We hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 11th day of August 2008.
F. Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Strebel
Mandatory

5

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Sulza
Basilea

{ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien habidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Sulza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Sulza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Sulza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder, que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de Incorporación firmados en Sulza, ciudad de Basilea, con fecha 19 JUNIO 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

{ss

6

On this 17th day of August, 2004, personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney, that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Sulza, ciudad de Basilea, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of August, two thousand and four)

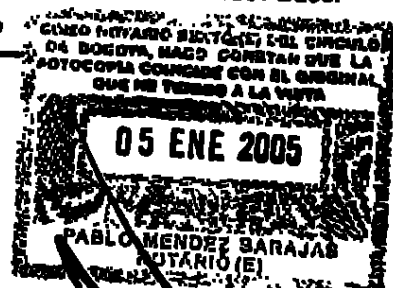
D. P. Kuster
Notar



Allg. Procl. 4

20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *P. Krich*

3. in his/her function as *Att. M. Krich*

4. and certified by the seal of the: *Grenchy*

Certified: **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

6. on

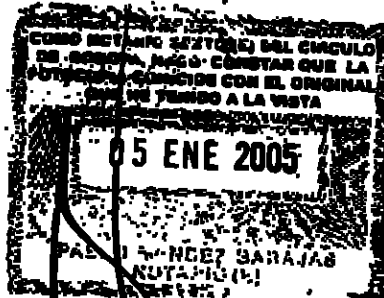
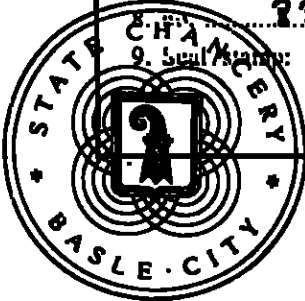
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. **2335 / 13 226**

9. Seal/Stamp:

10. Signature: *R*

Rudolf Eijg





F RMAT DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royri
Technologies S.A.
Instituto Tecnológico de la UPR

Expediente No		05021 493	No de Folio
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

contiene Arte final

8

**TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 21322	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP 03/09819	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 04/09/2003	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 12/09/2002
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 6 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro II).

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

**COMPUESTOS DE ACIDO N-SUSTITUIDO-1H-INDOL-5-PROPIONICO COMO
AGONISTAS PPAR UTILES PARA EL TRATAMIENTO DE DIABETES**

5. Respecto al resumen,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☐ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/09819

Casilla III TEXTO DEL RESUMEN (Continuación del ítem 5 de la primera hoja)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/09819

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D 413/06 A61K31/405 C07D413/14 C07D417/06 A61P3/06
A61P3/10 A61P9/10

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

Dato CHEM ABS, EPO-Interno,

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; OKU, TERUO ET AL: "Usos y formulaciones terapéuticas de indoles que bajan el azúcar en la sangre y sus usos en la preparación de farmacéuticos" Acceso a base de datos No. 129:45274 XP002265626 resumen --- -/-	1-38

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.	☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada	'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
12 de Enero de 2004	13/02/2004
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Schuermacher, A

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/09819

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	HENKE B R ET AL: "Síntesis y actividad biológica de una nueva serie de derivados de indol agonistas de PPAR gama" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 9, No. 23, 6 de Diciembre de 1999 (1999-12-06), páginas 3329-3334, XP004183733 ISSN: 0960-894X todo el documento	1-38
Y	US 5 811 439 A (OGAWA MASASHI ET AL) 22 de Septiembre de 1998 (1998-09-22) reivindicaciones 1, 11; ejemplos 28, 29, 41	1-38
Y	WO 96 26207 A (NISSAN CHEMICAL IND LTD; OHARA YOSHIO (JP); SUZUKI MIKIO (JP); OHD) 29 de Agosto de 1996 (1996-08-29) ejemplo no. III-3, p.179 reivindicaciones 1, 28	1-38
Y	WO 02 08188 A (JONES ANTHONY BRIAN; WOOD HAROLD BLAIR (US); MERCK & CO INC (US);) 31 de Enero de 2002 (2002-01-31) reivindicaciones 1, 18, 20-23	1-38
A	US 6 069 156 A (OKU, TERUO ET AL) 30 de Mayo de 2000 (2000-05-30) reivindicaciones 1, 9	1-38
A	WO 97 27857 A (BERGMAN JEFFREY P; BERGER JOEL P (US); HAN WEI (US); ADAMS ALAN D) 7 de Agosto de 1997 (1997-08-07) reivindicaciones 1, 20-30; ejemplos 7, 32	1-38
P,Y	WO 03 040114 A (DEVASTHALE PRATIK; SQUIBB BRISTOL MYERS CO (US); JEON YOON T (US)) 15 de Mayo de 2003 (2003-05-15) reivindicaciones 1, 17-20; ejemplos 9-16	1-38

76

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/09819

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron Inescrutables (Continuación del punto 1 de la primera hoja)

De conformidad con el Artículo 17.2)a), algunas reivindicaciones no fueron objeto de una búsqueda por las siguientes razones:

- ☒ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque las reivindicaciones 30-33 y 36-37 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/ la composición.
- ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
Las reivindicaciones 63-65 pueden no ser buscadas porque ellas contienen específicamente SEQ ID NOs. donde no CRF o listado de secuencias fue presentado al momento de la solicitud.
- ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del punto 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

- ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
- ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
- ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
- ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

- Comentario sobre Protesta
☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

13

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/09819

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
US	5811439	A	22-09-1998	JP	9176162	A 08-07-1997
				WO	9857971	A1 23-12-1998
				AU	7640696	A 03-07-1997
				CA	2193171	A1 23-06-1997
				CN	1167111	A 10-12-1997
				EP	0780389	A1 25-06-1997
WO	9626207	A	29-08-1996	AU	4731196	A 11-09-1996
				JP	9235284	A 09-09-1997
				WO	9626207	A1 29-08-1996
				ZA	9601478	A 28-08-1996
WO	0208188	A	31-02-2002	AU	7705601	A 05-02-2002
				CA	2415742	A1 31-01-2002
				EP	1305285	A1 02-05-2003
				WO	0208188	A1 31-01-2002
				US	2002042441	A1 11-04-2002
US	6069156	A	30-05-2000	AT	219765	T 15-07-2002
				AU	713460	B2 02-12-1999
				AU	5123496	A 30-10-1996
				CA	2217707	A1 17-10-1996
				DE	69622031	D1 01-08-2002
				DE	69622031	T2 12-12-2002
				EP	0820441	A1 28-01-1998
				ES	2175079	T3 16-11-2002
				WO	9632379	A1 17-10-1996
				JP	11503445	T 26-03-1999
				TW	420663	B 01-02-2001
				ZA	9602859	A 11-10-1996
WO	9727857	A	07-08-1997	AU	1856997	A 22-08-1997
				AU	719146	B2 04-05-2000
				AU	2250797	A 22-08-1997
				CA	2245524	A1 07-08-1997
				EP	0904079	A1 31-03-1999
				JP	2002515865	T 28-05-2002
				WO	9727857	A1 07-08-1997
				WO	9728149	A1 07-08-1997
				US	5859051	A 12-01-1999
WO	03040114	A	15-05-2003	WO	03040114	A1 15-05-2003
				US	2003130306	A1 10-07-2003

[Handwritten signature]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference Case 21322	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP 03/09819	International filing date (day/month/year) 04/09/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 12/09/2002
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

N-SUBSTITUTED-1H-INDOL-5-PROPIONIC ACID COMPOUNDS AS PPAR AGONISTS USEFUL FOR THE TREATMENT OF DIABETES

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/09819

15

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of Item 5 of the first sheet)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/09819

16

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D413/06 A61K31/405 C07D413/14 C07D417/06 A61P3/06
A61P3/10 A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; OKU, TERUO ET AL: "Therapeutic uses and formulations of blood sugar-lowering indoles and their uses in preparation of pharmaceuticals" retrieved from STN Database accession no. 129:45274 XP002265626 abstract -/-	1-38

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 January 2004

Date of mailing of the international search report

13/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schuemacher, A

49

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/09819 17

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HENKE B R ET AL: "Synthesis and Biological Activity of a Novel Series of Indole-Derived PPARgamma Agonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 9, no. 23, 6 December 1999 (1999-12-06), pages 3329-3334, XP004183733 ISSN: 0960-894X the whole document	1-38
Y	US 5 811 439 A (OGAWA MASASHI ET AL) 22 September 1998 (1998-09-22) claims 1,11; examples 28,29,41	1-38
Y	WO 96 26207 A (NISSAN CHEMICAL IND LTD ;OHARA YOSHIO (JP); SUZUKI MIKIO (JP); OHD) 29 August 1996 (1996-08-29) example n°III-3 , p.179 claims 1,28	1-38
Y	WO 02 08188 A (JONES ANTHONY BRIAN ;WOOD HAROLD BLAIR (US); MERCK & CO INC (US);) 31 January 2002 (2002-01-31) claims 1,18,20-23	1-38
A	US 6 069 156 A (OKU, TERUO ET AL) 30 May 2000 (2000-05-30) claims 1,9	1-38
A	WO 97 27857 A (BERGMAN JEFFREY P ;BERGER JOEL P (US); HAN WEI (US); ADAMS ALAN D) 7 August 1997 (1997-08-07) claims 1,20-30; examples 7,32	1-38
P,Y	WO 03 040114 A (DEVASTHALE PRATIK ;SQUIBB BRISTOL MYERS CO (US); JEON YOON T (US)) 15 May 2003 (2003-05-15) claims 1,17-20; examples 9-16	1-38

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/09819

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 30-33 and 36-37 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

621

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/09819

19

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5811439	A	22-09-1998	JP 9176162 A	08-07-1997
			WO 9857971 A1	23-12-1998
			AU 7640696 A	03-07-1997
			CA 2193171 A1	23-06-1997
			CN 1167111 A	10-12-1997
			EP 0780389 A1	25-06-1997
WO 9626207	A	29-08-1996	AU 4731196 A	11-09-1996
			JP 9235284 A	09-09-1997
			WO 9626207 A1	29-08-1996
			ZA 9601478 A	28-08-1996
WO 0208188	A	31-01-2002	AU 7705601 A	05-02-2002
			CA 2415742 A1	31-01-2002
			EP 1305285 A1	02-05-2003
			WO 0208188 A1	31-01-2002
			US 2002042441 A1	11-04-2002
US 6069156	A	30-05-2000	AT 219765 T	15-07-2002
			AU 713460 B2	02-12-1999
			AU 5123496 A	30-10-1996
			CA 2217707 A1	17-10-1996
			DE 69622031 D1	01-08-2002
			DE 69622031 T2	12-12-2002
			EP 0820441 A1	28-01-1998
			ES 2175079 T3	16-11-2002
			WO 9632379 A1	17-10-1996
			JP 11503445 T	26-03-1999
			TW 420663 B	01-02-2001
			ZA 9602859 A	11-10-1996
WO 9727857	A	07-08-1997	AU 1856997 A	22-08-1997
			AU 719146 B2	04-05-2000
			AU 2250797 A	22-08-1997
			CA 2245524 A1	07-08-1997
			EP 0904079 A1	31-03-1999
			JP 2002515865 T	28-05-2002
			WO 9727857 A1	07-08-1997
			WO 9728149 A1	07-08-1997
			US 5859051 A	12-01-1999
WO 03040114	A	15-05-2003	WO 03040114 A1	15-05-2003
			US 2003130306 A1	10-07-2003

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación

25 de Marzo de 2004 (25.03.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2004/024726 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 413/06,
A61K 31/405, C07D 413/14, 417/06, A61P 3/06, 3/10, 9/10

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2003/009819

(22) Fecha de Registro Internacional: 4 de Septiembre de 2003
(04.09.2003)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
02020477.2 12 de Septiembre 2002 (12.09.2002) EP(71) Solicitante: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

(72) Inventores: BINGGELI, Alfred; Im Kugelfang 50, CH-4102 Binningen (CH). GRETHER, Uwe; Hungenmattweg 10b, 79541 Loerrach (DE). HILPERT, Hans; Gustav Bay-Strasse 34, CH-4142 Muenchenstein (CH). HUMM, Roland; In den Sigismatten 2a, 79115 Freiburg (DE). IDING, Hans; Bahnhofstrasse 45, 79618 Rheinfelden (DE). KUHN, Bernd; Aeussere Basolstrasse 51, CH-4125 Riehen (DE). MAERKI, Hans-Peter; Seitzbergerstrasse 75, CH-4059 Basel (CH). MEYER, Markus; Maurenweg 6, 79395 Neuenburg (DE). MOHR, Peter; Benkenstrasse 26, CH-4054 Basel (CH). WIRZ, Bent; Wiedenweg 4, CH-4153 Reinach (CH).

(74) Agente: WASCHBUESCH, Klaus; Grenzacherstrasse, 124, CH-4070 Basle (CH).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

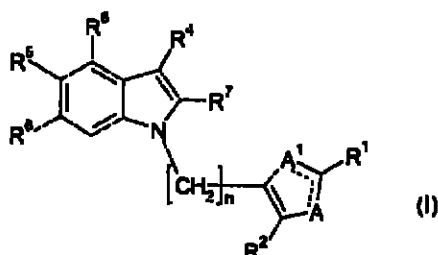
Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

— Antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Gulas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "COMPUESTOS DE ACIDO N-SUSTITUIDO-1H-INDOL-5-PROPIONICO COMO AGONISTAS PPAR UTILES PARA EL TRATAMIENTO DE DIABETES"



(57) Resumen: Compuesto de fórmula (I), así como las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R1 a R8, A, A1 y n tienen el significado dado en la reivindicación 1 se pueden usar en forma de preparaciones farmacéuticas.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 March 2004 (25.03.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/024726 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 413/06,
A61K 31/405, C07D 413/14, 417/06, A61P 3/06, 3/10,
9/10

26, CH-4054 Basel (CH). WIRZ, Beat; Wiedenweg 4,
CH-4153 Reinach (CH).

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/009819

(74) Agent: WASCHBUESCH, Klaus; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basle (CH).

(22) International Filing Date:
4 September 2003 (04.09.2003)

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
02020477.2 12 September 2002 (12.09.2002) EP

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW).
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM).
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR). OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

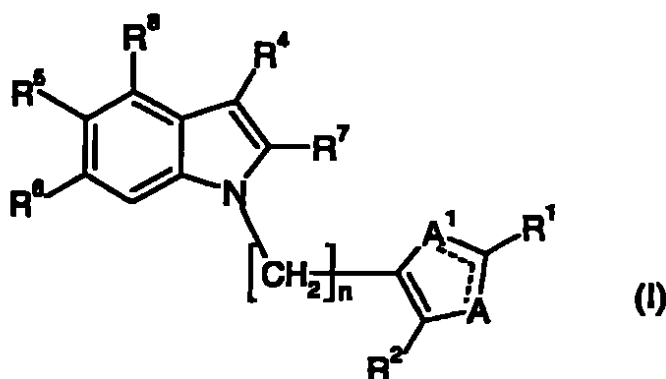
(72) Inventors: KINGGELL, Alfred; Im Kugelfang 50,
CH-4102 Binningen (CH). GRETHNER, Uwe; Hugenmat-
tweg 10b, 79541 Lozrach (DE). HILPERT, Hans; Gustav
Bay-Strasse 34, CH-4142 Mueschenstein (CH). HUMM,
Roland; In den Sigismatten 2a, 79115 Freiburg (DE).
IDING, Hans; Bahnhofstrasse 45, 79618 Rheinfelden
(DE). KUHN, Bernd; Aemsaare Baselstrasse 51, CH-4125
Riehen (DE). MAERKI, Hans-Peter; Seltisbergerstrasse
75, CH-4059 Basel (CH). MEYER, Markus; Maurenweg
6, 79395 Neuenburg (DE). MOHR, Peter; Benkenstrasse

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: N-SUBSTITUTED-1H-INDOL-5-PROPIONIC ACID COMPOUNDS AS PPAR AGONISTS USEFUL FOR THE
TREATMENT OF DIABETES

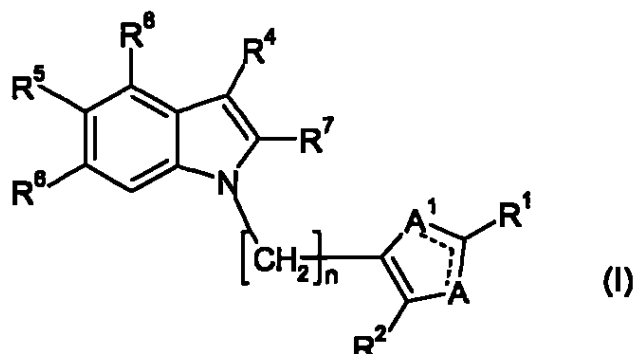


(57) Abstract: Compounds of formula (I),
as well as pharmaceutically acceptable salts
and esters thereof, wherein R¹ to R⁸, A, A¹
and n have the significances given in claim 1
can be used in the form of pharmaceutical
preparations.

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula



en donde

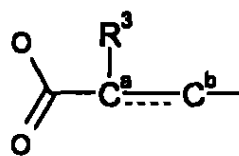
R¹ es arilo o heteroarilo;

5 R² es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R³ es ariloxilo, alqueniloxilo, alcoxilo o alcoxilo sustituido con de uno a tres átomos de halógeno;

R⁴ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

En donde cualquiera de R⁵ y R⁶ es



10 y el otro es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo y, en donde el enlace entre los átomos de carbono C^a y C^b es un enlace carbono a carbono simple o es un doble enlace;

R⁷ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R⁸ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

15 En donde cualquiera de A y A¹ es nitrógeno y el otro es oxígeno o azufre;

n es 1, 2 ó 3;

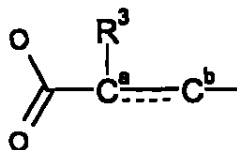
y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

24

R³ es alcoxilo o alcoxilo sustituido con uno a tres átomos de halógeno;

R⁵ es



en donde el enlace entre los átomos de carbono C^a y C^b es un
5 enlace carbono carbono simple o es un doble enlace;

R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es hidrógeno;

R⁸ es hidrógeno;

A es oxígeno o azufre; y

10 A¹ es nitrógeno.

3. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindi-
caciones 1 ó 2, en donde R¹ es tiofenilo o fenilo ambos
opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes in-
dependientemente seleccionados de halógeno, alcoxilo, al-
15 quilo y alquilo sustituido con de uno a tres átomos de
halógeno.

4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindi-
caciones 1 a 3, en donde R¹ es tiofenilo, fenilo o fenilo
sustituido con de uno a tres sustituyentes independiente-
20 mente seleccionados de flúor, cloro, metoxilo, etoxilo,
propiloxilo, isopropiloxilo, metilo, etilo, propilo, iso-
propilo, terc-butilo, y trifluorometilo.

5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindi-
caciones 1 a 4, en donde R² es hidrógeno, metilo o etilo.

25 6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 5, en don-
de R² es metilo.

1/80 22

7. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^3 es metoxilo, etoxilo, propiloxilo, isopropiloxilo, fenoxilo o buteniloxilo.
8. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^3 es metoxilo o etoxilo.
9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R^4 es hidrógeno.
10. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R^4 es metilo.
- 10 11. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el enlace entre los átomos de carbono C^a y C^b es un enlace simple carbono carbono.
12. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R^6 es hidrógeno.
- 15 13. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R^7 es hidrógeno.
14. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R^7 es metilo.
15. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R^8 es hidrógeno.
- 20 16. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R^8 es metilo.
17. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde A es oxígeno o azufre y A^1 es nitrógeno.
- 25 18. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 17, en donde A es oxígeno.
19. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindi-

caciones 1 a 18, en donde n es 1.

20. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 seleccionado de

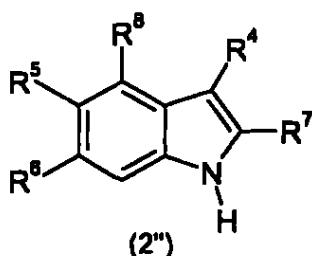
- Ácido (S)-3-{1-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico;
- 5 Ácido (S)-2-etoxi-3-{1-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico;
- Ácido (S)-2-etoxi-3-{1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico;
- 10 Ácido (S)-3-{1-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico;
- Ácido (S)-2-etoxi-3-{1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico;
- Ácido rac-2-etoxi-3-{3-metil-1-[5-metil-2-(4-trifluoro-
- 15 metil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico;
- Ácido rac-3-{1-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-3-metil-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico;
- Ácido rac-2-etoxi-3-{1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-3-metil-1H-indol-5-il}-propiónico;
- 20 Ácido rac-3-{1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-2-propoxi-propiónico;
- Ácido rac-2-isopropoxi-3-{1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico;
- Ácido rac-2-but-3-eniloxi-3-{1-[5-metil-2-(4-trifluorome-
- 25 til-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico; y
- Ácido rac-2-etoxi-3-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-4-metil-1H-indol-5-il}-propiónico.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en

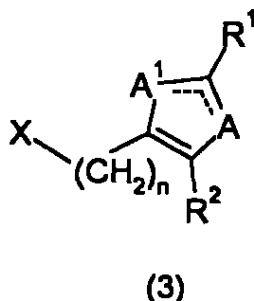
donde el compuesto es ácido (S)-3-(1-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-2-etoxi-propiónico.

22. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 comprendiendo las siguientes reacciones

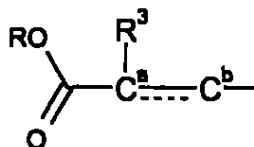
a) reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula



en presencia de un compuesto de acuerdo con la formula

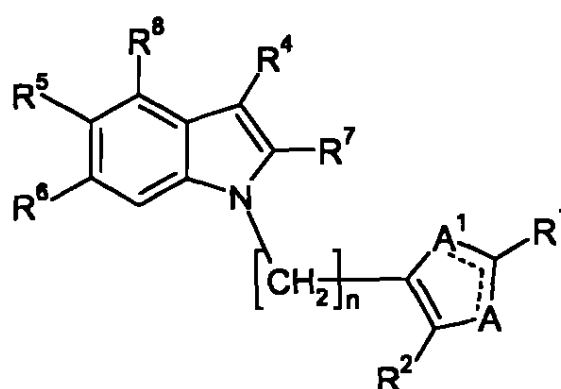


en donde cualquiera de R⁵ y R⁶ es



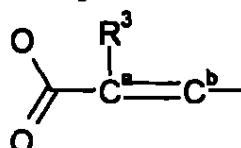
y el otro es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo y, en donde el enlace entre los átomos de carbono C^a y C^b es un enlace simple carbono carbono o un doble enlace; X es halógeno o CH₃SO₃; R es alquilo, arilo o aralquilo; R¹ a R⁴, R⁷, R⁸, A, A¹ y n son tal como se definen en la reivindicación 1;

b) hidrogenación de un compuesto de acuerdo con la fórmula



(Ik)

en donde cualquiera de R^5 y R^6 es



y el otro es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo; y en donde el enlace entre los átomos de carbono C^a y C^b es un doble enlace carbono carbono; R^1 a R^4 , R^7 , R^8 , A , A^1 y n son tal
5 como se definen en la reivindicación 1.

23. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

24. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindi-
10 caciones 1 a 21 para la preparación de medicamentos para la prevención y/o terapia de enfermedades que están moduladas por agonistas PPAR α y/o PPAR γ .

25. Una composición farmacéutica que comprende un compues-
to de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21
15 y un vehículo terapéuticamente inerte.

26. La composición farmacéutica de la reivindicación 25 que además comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de lipasas.

27. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en donde el inhibidor de lipasas es orlistat.

28. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas por agonistas PPAR α y/o PPAR γ .

29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, cuando se elabora de acuerdo a un proceso de la reivindicación 22.

30. Un método para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas por agonistas PPAR α y/o PPAR γ cuyo método comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.

31. El método de acuerdo con la reivindicación 30 que además comprende la administración a un humano de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de lipasas.

32. El método de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el inhibidor de lipasas es orlistat.

33. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31 o 32 para su administración simultánea, separada o secuencial.

34. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas por agonistas PPAR α y/o PPAR γ en un paciente que también está recibiendo tratamiento con un inhibidor de lipasas.

35. El uso de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el inhibidor de lipasas es orlistat.

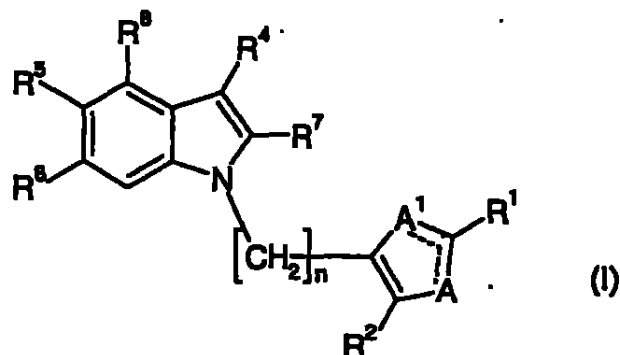
36. El uso y/o método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 35, en donde la enfermedad es diabetes, diabetes mellitus no-insulino dependiente, elevada presión sanguínea, aumento en los niveles de lípidos y colesterol, enfermedades ateroscleróticas o síndrome metabólico.

37. El uso y/o el método de la reivindicación 36, en donde la enfermedad es diabetes mellitus no-insulino dependiente.

38. La invención tal como se describe hasta aquí.

CLAIMS

1. Compounds of formula



5 wherein

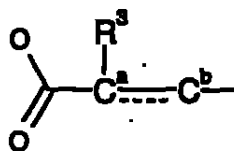
R^1 is aryl or heteroaryl;

R^2 is hydrogen, alkyl or cycloalkyl;

R^3 is aryloxy, alkenyloxy, alkoxy or alkoxy substituted with one to three halogen atoms;

10 R^4 is hydrogen, alkyl or cycloalkyl;

wherein anyone of R^5 and R^6 is



and the other is hydrogen, alkyl or cycloalkyl and, wherein the bond between the carbon atoms C^a and C^b is a carbon carbon single or double bond;

15 R^7 is hydrogen, alkyl or cycloalkyl;

R^8 is hydrogen, alkyl or cycloalkyl;

wherein anyone of A and A^1 is nitrogen and the other is oxygen or sulfur;

n is 1, 2 or 3;

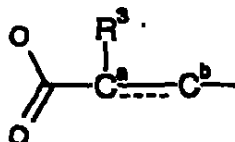
- 91 -

and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

2. Compounds according to claim 1, wherein

R^3 is alkoxy or alkoxy substituted with one to three halogen atoms;

R^3 is



5

wherein the bond between the carbon atoms C^a and C^b is a carbon carbon single or double bond;

R^6 is hydrogen;

R^7 is hydrogen;

10 R^8 is hydrogen;

A is oxygen or sulfur; and

A¹ is nitrogen.

- 15 3. Compounds according to anyone of claims 1 or 2, wherein R^1 is thiophenyl or phenyl both optionally substituted with one to three substituents independently selected from halogen, alkoxy, alkyl and alkyl substituted with one to three halogen atoms.

- 20 4. Compounds according to anyone of claims 1 to 3, wherein R^1 is thiophenyl, phenyl or phenyl substituted with one to three substituents independently selected from fluoro, chloro, methoxy, ethoxy, propyloxy, isopropyloxy, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, tert-butyl, and trifluoromethyl.

5. Compounds according to anyone of claims 1 to 4, wherein R^2 is hydrogen, methyl or ethyl.

6. Compounds according to claim 5, wherein R^2 is methyl.

- 25 7. Compounds according to anyone of claims 1 to 6, wherein R^3 is methoxy, ethoxy, propyloxy, isopropyloxy, phenoxy or butenyloxy.

- 92 -

8. Compounds according to anyone of claims 1 to 7, wherein R³ is methoxy or ethoxy.
9. Compounds according to anyone of claims 1 to 8, wherein R⁴ is hydrogen.
10. Compounds according to anyone of claims 1 to 8, wherein R⁴ is methyl.
11. Compounds according to anyone of claims 1 to 10, wherein the bond between the
5 carbon atoms C^a and C^b is a carbon carbon single bond.
12. Compounds according to anyone of claims 1 to 11, wherein R⁶ is hydrogen.
13. Compounds according to anyone of claims 1 to 12, wherein R⁷ is hydrogen.
14. Compounds according to anyone of claims 1 to 12, wherein R⁷ is methyl.
15. Compounds according to anyone of claims 1 to 14, wherein R⁸ is hydrogen.
- 10 16. Compounds according to anyone of claims 1 to 14, wherein R⁸ is methyl.
17. Compounds according to anyone of claims 1 to 16, wherein A is oxygen or sulfur
and A¹ is nitrogen.
18. Compounds according to claim 17, wherein A is oxygen.
19. Compounds according to anyone of claims 1 to 18, wherein n is 1.
- 15 20. Compounds according to anyone of claims 1 to 19 selected from

(S)-3-{1-[2-(2-Chloro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-1H-indol-5-yl}-2-
ethoxy-propionic acid;

(S)-2-Ethoxy-3-{1-[2-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-1H-indol-
5-yl}-propionic acid;

20 (S)-2-Ethoxy-3-{1-[5-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethyl]-1H-
indol-5-yl}-propionic acid;

(S)-3-{1-[2-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-1H-indol-5-yl}-
2-ethoxy-propionic acid;

(S)-2-Ethoxy-3-{1-[2-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-
25 1H-indol-5-yl}-propionic acid;

- 98 -

rac-2-Ethoxy-3-{3-methyl-1-[5-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethyl]-1H-indol-5-yl}-propionic acid;

rac-3-{1-[2-(2-Chloro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-3-methyl-1H-indol-5-yl}-2-ethoxy-propionic acid;

- 5 rac-2-Ethoxy-3-{1-[2-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-3-methyl-1H-indol-5-yl}-propionic acid;

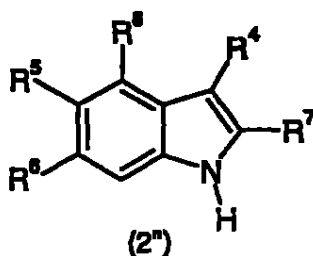
rac-3-{1-[5-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethyl]-1H-indol-5-yl}-2-propoxy-propionic acid;

- 10 rac-2-Isopropoxy-3-{1-[5-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethyl]-1H-indol-5-yl}-propionic acid;

rac-2-But-3-enyloxy-3-{1-[5-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethyl]-1H-indol-5-yl}-propionic acid; and

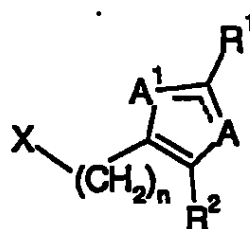
rac-2-Ethoxy-3-{1-[2-(4-isopropyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-4-methyl-1H-indol-5-yl}-propionic acid.

- 15 21. A compound according to claim 20, wherein the compound is (S)-3-{1-[2-(2-chloro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-1H-indol-5-yl}-2-ethoxy-propionic acid.
22. A process for the preparation of a compound according to anyone of claims 1 to 21 comprising one of the following reactions
- 20 a) reaction of a compound according to formula



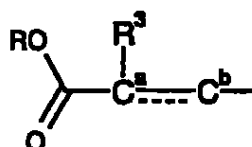
in the presence of a compound according to formula

- 94 -



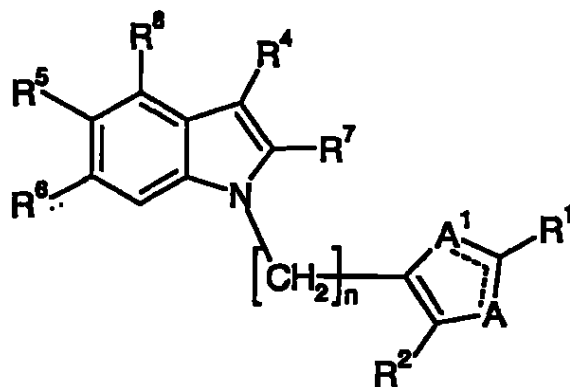
(3)

wherein anyone of R^5 and R^6 is



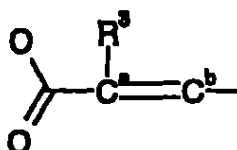
and the other is hydrogen, alkyl or cycloalkyl and, wherein the bond between the carbon atoms C^a and C^b is a carbon carbon single or double bond; X is halogen or CH_2SO_3 ; R is alkyl, aryl or aralkyl; R^1 to R^4 , R^7 , R^8 , A, A^1 and n are defined as in claim 1;

b) hydrogenation of a compound according to formula



(Ik)

wherein anyone of R^5 and R^6 is



- 95 -

and the other is hydrogen, alkyl or cycloalkyl; and wherein the bond between the carbon atoms C^a and C^b is a carbon carbon double bond; R¹ to R⁴, R⁷, R⁸, A, A¹ and n are defined as in claim 1.

23. Compounds according to anyone of claims 1 to 21 for use as therapeutically active
5 substance.
24. Compounds according to anyone of claims 1 to 21 for the preparation of medicaments for the prophylaxis and/or therapy of diseases which are modulated by PPAR α and/or PPAR γ agonists.
25. A pharmaceutical composition comprising a compound in accordance with anyone
10 of claims 1 to 21 and a therapeutically inert carrier.
26. The pharmaceutical composition of claim 25 further comprising a therapeutically effective amount of a lipase inhibitor.
27. The pharmaceutical composition according to claim 26, wherein the lipase inhibitor is orlistat.
- 15 28. The use of a compound according to anyone of claims 1 to 21 for the preparation of medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are modulated by PPAR α and/or PPAR γ agonists.
29. A compound according to anyone of claims 1 to 21, when manufactured according to a process of claim 22.
- 20 30. A method for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are modulated by PPAR α and/or PPAR γ agonists which method comprises administering an effective amount of a compound as defined in anyone of claims 1 to 21.
31. The method according to claim 30 which further comprises administration to the human a therapeutically effective amount of a lipase inhibitor.
- 25 32. The method according to claim 31, wherein the lipase inhibitor is orlistat.
33. The method according to anyone of claims 31 or 32 for simultaneous, separate or sequential administration.

37

- 96 -

34. The use of a compound according to anyone of claims 1 to 21 in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are modulated by PPAR α and/or PPAR γ agonists in a patient who is also receiving treatment with lipase inhibitor.
35. The use according to claim 34, wherein the lipase inhibitor is orlistat.
36. The use and/or the method according to anyone of claims 23 to 35, wherein the disease is diabetes, non-insulin dependent diabetes mellitus, elevated blood pressure, increased lipid and cholesterol levels, atherosclerotic diseases or metabolic syndrome.
37. The use and/or the method of claim 36, wherein the disease is non-insulin dependent diabetes mellitus.
38. The invention as hereinbefore described.

40

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

38

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 21322	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP 03/09819	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 04.09.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 12.09.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C07D413/06		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		
1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>6</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de _____ páginas.		
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 08.03.2004	Fecha de terminación de este reporte 06.12.2004	
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Funcionario autorizado Schuemacher, A Teléfono No. +49 89 2399-7818	

Forma PCT/IPEA/409 (Portada) (Enero 2004)

74

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presenta originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas

1-89 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.

1-38 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, Hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas ya sea que la invención reivindicada aparezca como novedad, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐
 toda la solicitud internacional,
- ☒
 las reivindicaciones Nos. 30-33, 36-37 porque:
- ☒
 dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 30-33, 36-37 se relacionan con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar internacional (especificar):
 ver hoja separada
- ☐
 la descripción, reivindicaciones o dibujos (indique elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):
- ☐
 las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☐
 no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐
 el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.
- ☐
 la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si : Reivindicaciones 1-38 No : Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Si : Reivindicaciones 1-38 No : Reivindicaciones
Aplicabilidad industrial (IA)	Si : Reivindicaciones 1-29, 34, 35, 38 No : Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

41

Re ITEM III

No se estableció concepto con respecto a novedad, paso inventivo y aplicabilidad Industrial.

Las reivindicaciones 30-33 y 36-37 se refieren al objeto tenido en cuenta por esta Autoridad a ser cubierto por las Reglas 67.1 (iv) PCT. En consecuencia, no se formulará opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4) (a) (I) PCT).

Re ITEM V

Declaración razonada bajo al Regla 66.2 (a) (II) con respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad Industrial; citas y explicaciones que apoyan dicha afirmación.

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: BASE DE DATOS DE RESUMENES QUÍMICOS, tomado de la entrada de base de datos no. 129: 45274 XP002265626
- D2: HENKE B R ET AL, CARTAS DE QUÍMICA ORGANICA Y QUÍMICA, Vol. 9, no 23, 6 Diciembre 1999, p. 3329-2234, XP00418733
- D3: US-A-5 811 439 (OGAWA MASASHI ET AL) 22 de septiembre de 1998
- D4: WO 96 26207 A (NISSAN CHEMICAL IND LTD (JP) 29 de agosto del 1996
- D5: WO 0 2 08188 A (MERCK & CO INC (US); 31 de enero del 2002
- D6: US-A-6 069 156 (OKU, TERUO ET AL) 30 de mayo del 2000
- D7: WO 97 27857 A (MERCK & CO) 7 de agosto de 1997

Se hace referencia a la carta del solicitante con fecha 23.06.2004

1. Novedad, Artículo 33(2) PCT:

Con respecto a la técnica anterior revelada en los documentos citados previamente, el objeto de la presente solicitud, es decir, compuestos de ácido N-sustituido-1H-indol-5-propanoico, parece cumplir con los requerimientos de novedad, ver Artículo 33(2) PCT:

- Los compuestos reivindicados actualmente difieren de los compuestos de D1 y D5-D7 dada las presencias obligatorias del anillo heterocíclico de 5 miembros y del ácido α -éter propanoico (o propenoico) en posición 5 (ó 6) del anillo Indol.
- Compuesto No. 4 en la tabla 1 de D2 difiere de los compuestos reivindicados dado la carencia del anillo heterocíclico de 5 miembros

44

- Los compuestos No. 28 y 29 (columna 23) en D3 difiere de los compuestos reivindicados a causa del reemplazo de la mitad de ácido 5-(α -éter) propanoico (o propenoico) por una mitad metil-4-carboxilato o un 4- hidroximetil.
- En el Compuesto III-3, p.179 de D4, la mitad de ácido 5-(α -éter)propanoico (propenoico) se reemplaza por una mitad 5-hidroximetil.

2. Paso Inventivo Art. 33(3) PCT

La presente invención hace referencia a compuestos de ácido N-sustituido-1H-indol-5(6)-propanoico útiles como sensibilizadores de insulina.

El D2 indica que una serie de ácidos de Indol-5-carboxílico están en capacidad de unirse selectivamente a PPAR γ vs. otros subtipos de PPAR.

El D3 sugiere que también los compuestos Indol N-sustituido con 5-metil-2-feniloxazol-4-il) metil están en capacidad de reducir el nivel de azúcar sanguíneo y la concentración de lípidos en sangre (ver Ex. 28-32 de D3).

El documento D4, también relacionado con el tratamiento de diabetes, revela compuestos 5-(indol-5-ilmetilideno)tiiazolidina-2,4-diona, en donde una mitad 5-metil-2-feniloxazol-4-il)metil puede eventualmente ser adjuntada a la posición 2 del anillo indol.

Dada las diferencias estructurales con respecto a los compuestos activos en D2 y D3, no se puede decir con ningún grado de exactitud que una persona versada en la materia que se enfrente al problema de proveer además compuestos novedosos que sean activadores de PPAR α y PPAR γ , habría conducido de modo inequívoco a la preparación de los compuestos de la presente solicitud.

En D2 y D3 no se indica que el grupo de ácido carboxílico en el anillo indol pueda ser reemplazado por un grupo ácido (α éter) propanoico (o propenoico) con la expectativa de obtener co-activadores PPAR α y PPAR γ .

En la comparación en p-51-52 de la actual solicitud con Rosiglitazona y los datos farmacológicos provistos con la carta del Solicitante de fecha 23.06.2004 no se puede observar como evidencia para una co-actividad inesperada PPAR α y PPAR γ dado que los compuestos comparados (Rosiglitazona y los compuestos mencionados en la carta) no están estructuralmente lo suficientemente cercanos a los compuestos reivindicados.

Por otro lado, el D2 indica que los ácidos indol-5-carboxílicos están en capacidad de unirse selectivamente al PPAR γ y están desprovistos de afinidad y actividad funcional en otros subtipos PPAR, PPAR α y PPAR δ (p.3331, último párrafo de D2).

Un paso inventivo basado en una co-actividad inesperada PPAR α y PPAR γ , según lo muestra los datos farmacológicos en p.51.52 de la solicitud, podría por lo tanto ser reconocida (Artículo 33(3) PCT).

3. Aplicabilidad Industrial

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 30-33 y 36-37 sobre si son o no industrialmente aplicables, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes PCT. La patentabilidad puede ser también dependiente de la formulación de las reivindicaciones. El EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede sin embargo, permitir reivindicaciones para un compuesto conocido para primer uso en tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

44

51

Applicant's or agent's file reference Case 21322	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA/16)	
International application No. PCT/EP 03/09819	International filing date (day/month/year) 04.09.2003	Priority date (day/month/year) 12.09.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D413/06		
Applicant F.HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:
- I ☒ Basis of the opinion
 - II ☐ Priority
 - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 08.03.2004	Date of completion of this report 06.12.2004
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523858 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Schuemacher, A Telephone No. +49 89 2399-7818 

47

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP 03/09819

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-89 as originally filed

Claims, Numbers

1-38 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 30-33, 36-37

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 30-33,36-37 for industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-38
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-38
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-29,34,35,38
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

42

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 30-33 and 36-37 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1: DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS, retrieved from STN Database accession no. 129:45274 XP002265626
- D2: HENKE B R ET AL., BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 9, no. 23, 6 December 1999, p. 3329-3334, XP004183733
- D3: US-A-5 811 439 (OGAWA MASASHI ET AL) 22 September 1998
- D4: WO 96 26207 A (NISSAN CHEMICAL IND LTD (JP) 29 August 1996
- D5: WO 02 08188 A (MERCK & CO INC (US);) 31 January 2002
- D6: US-A-6 069 156 (OKU, TERUO ET AL) 30 May 2000
- D7: WO 97 27857 A (MERCK & CO.) 7 August 1997

Reference is also made to the Applicant's letter dated the 23.06.2004.

1. Novelty, Article 33(2) PCT:

With regard to the prior art disclosed in the documents cited above the subject-matter of the present application, i.e N-substituted-1H-indol-5-propanoic acid compounds, appears to fulfil the requirements of novelty, cf. Article 33(2) PCT:

- The presently claimed compounds differ from the compounds of D1 and D5-D7 because of the obligatory presences of a 5-membered heterocyclic ring and the α -ether-propanoic (or propenoic) acid in position 5 (or 6) of the indole ring.
- Compound N°4 in table 1 of D2 differs from the claimed compounds because of the missing 5-membered heterocyclic ring.

50

-Compounds N°28 and 29 (column 23) in D3 differ from the claimed compounds on account of the replacement of the 5-(α -ether)propanoic (or propenoic) acid moiety by a methyl-4-carboxylate or a 4-hydroxymethyl moiety.

-In Compound III-3, p.179 of D4, the 5-(α -ether)propanoic (propenoic) acid moiety is replaced by a 5-hydroxymethyl moiety.

2. Inventive step, Article 33(3) PCT:

The present invention relates to N-substituted-1H-indol-5(6)-propanoic acid compounds useful as insulin sensitizers.

D2 indicates that a series of indole-5-carboxylic acids are able to bind selectively to PPAR γ vs the other PPAR subtypes.

D3 suggests that also indole compounds N-substituted with a 5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)methyl is able to reduce the blood sugar level and the lipid concentration in blood (see Ex.28-32 of D3).

Document D4, also related to the treatment of diabetes, discloses 5-(indol-5-ylmethylidene)thiazolidine-2,4-dione compounds, wherein a 5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)methyl moiety can eventually be attached in the 2-position of the indole ring.

Due to the structural differences re the active compounds in D2 and D3, it cannot be said with any degree of accuracy that the skilled person, faced with the problem of providing further novel compounds which are both activators of PPAR α and PPAR γ , would have been unambiguously led to prepare the compounds of the present application.

There is no indication in D2 and D3 that the carboxylic acid group on the indole ring could be replaced by a (α -ether)propanoic (or propenoic) acid group with the expectation to obtain PPAR α and PPAR γ co-activators.

The comparison on p.51-52 of the current application with Rosiglitazone and the pharmacological data provided with the Applicant's letter dated the 23.06.2004 cannot be regarded as evidence for the unexpected PPAR α and PPAR γ co-activity since the compared compounds (Rosiglitazone and the compounds cited in the letter) are not structurally close enough to the claimed compounds.

On the other hand, D2 indicates that the indole-5-carboxylic acids are able to bind selectively to PPAR γ and are devoid of affinity and functional activity at the other PPAR subtypes, PPAR α and PPAR δ (p.3331, last paragraph of D2).

An inventive step based on the unexpected PPAR α and PPAR γ co-activity, as shown by the pharmacological data on p.51-52 of the application, could therefore be acknowledged (Article 33(3) PCT).

49

3. Industrial applicability:

For the assessment of the present claims 30-33 and 36-37 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

~~13~~
52

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

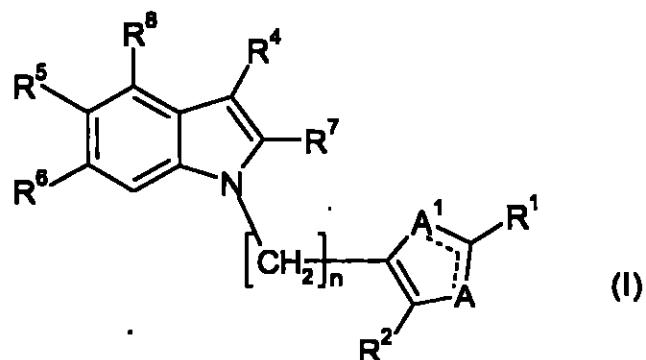
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito Informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

**COMPUESTOS DE ACIDO N-SUSTITUIDO-1H-INDOL-5-PROPIONICO COMO
AGONISTAS PPAR UTILES PARA EL TRATAMIENTO DE DIABETES**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Compuestos de fórmula I



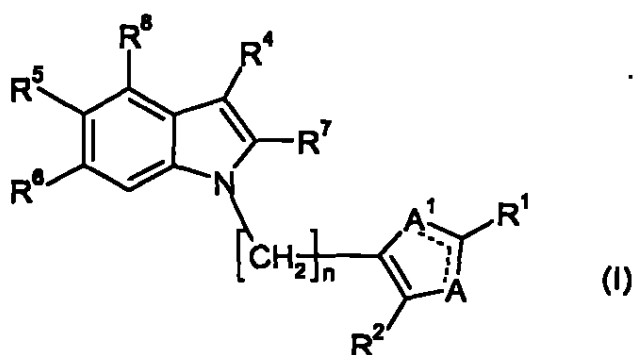
así como las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables
de los mismos, en donde R¹ a R⁸, A, A¹ y n tienen el signi-
5 ficado dado en la reivindicación 1 se pueden usar en forma
de preparaciones farmacéuticas.

54

Caso: 21322

La presente invención se refiere a nuevos derivados de indolilo útiles como sensibilizadores de insulina, particularmente activadores PPAR.

5 La invención se refiere especialmente con compuestos de fórmula I



en donde

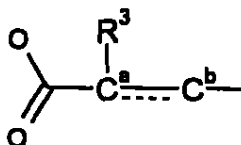
R¹ es arilo o heteroarilo;

R² es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

10 R³ es ariloxilo, alqueniloxilo, alcoxilo o alcoxilo sustituido con uno a tres átomos de halógeno;

R⁴ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

en donde cualquiera de R⁵ y R⁶ es



y el otro es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo y, en donde
15 el enlace entre los átomos de carbono C^a y C^b es un enlace carbono carbono doble o sencillo;

R⁷ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R⁸ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

en donde cualquiera de A y A¹ es nitrógeno y el otro es
20 oxígeno o azufre;

n es 1, 2 o 3;

y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables y ésteres son nuevos y poseen propiedades farmacológicamente valiosas. Son sensibilizantes de la insulina, particularmente activadores PPAR.

Los Receptores Activados Proliferadores de Peroxisomas (PPAR's) son miembros de la superfamilia de los receptores de hormonas nucleares, que son factores de transcripción activados por ligando reguladores de la expresión de genes. Varios subtipos de los mismos han sido identificados y clonados. Estos incluyen PPAR α , PPAR β (también conocidos como PPAR δ), y PPAR γ . Existen al menos dos isoformas grandes de PPAR γ . Mientras que PPAR γ 1 se expresa de forma ubicua en la mayoría de tejidos, la mayor isoforma PPAR γ 2 se encuentra casi exclusivamente en los adipocitos. Por contra, PPAR α se expresa predominantemente en el hígado, riñón y corazón. PPAR's modulan una variedad de respuestas corporales incluyendo homeostasis de glucosa y lípidos, diferenciación celular, respuestas inflamatorias y eventos cardiovasculares.

La diabetes es una enfermedad en que la capacidad de un paciente de controlar los niveles de glucosa en sangre está deteriorada, debido a que ha perdido parcialmente la capacidad de responder adecuadamente a la acción de la insulina. En la diabetes de tipo II (DT2), a menudo referida como diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), que afecta al 80-90 % de todos los pacientes diabéticos en los

países desarrollados, los Islotes de Langerhans en el pán-
creas aún produce insulina. No obstante, los órganos diana,
principalmente el músculo, hígado y tejido adiposo, presen-
tan una profunda resistencia a la estimulación por insuli-
na, y el cuerpo lo compensa produciendo no fisiológicamente
niveles altos de insulina. En el último estadio de la en-
fermedad, no obstante, la secreción de insulina desciende
debido a la consumición del páncreas. Además de DT2 es un
síndrome de enfermedad metabólico-cardiovascular. Entre las
comorbilidades asociadas con DT2 están por ejemplo resis-
tencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión, disfun-
ción endotelial y aterosclerosis inflamatoria.

El tratamiento actual de primera línea para la diabetes
generalmente involucra una dieta baja en grasas y glucosa y
ejercicio. No obstante, el cumplimiento puede ser moderado
y a medida que la enfermedad progresa, el tratamiento con
fármacos hipoglucémicos, por ejemplo, sulfonilureas o met-
formina, es necesario. Una prometedora nueva clase de fár-
macos se ha introducido recientemente que resensibiliza a
los pacientes con su propia insulina (sensibilizadores de
insulina), revertiendo por tanto los niveles de glucosa en
sangre y triglicéridos a niveles normales, y aboliendo así,
o al menos reduciendo, los requisitos para la insulina exó-
gena. Pioglitazona (Actos™) y rosiglitazona (Avandia™)
pertenecen a la clase de tiazolidinedionas (TZD) de los
agonistas de PPARγ y fueron los primeros representantes que
fueron aprobados para la DMNID en muchos países. Estos com-
puestos, no obstante, tienen efectos secundarios incluyendo

raro pero grave toxicidad hepática (como se ha visto con troglitazona), e incrementan el peso en humanos. Por lo tanto, son urgentemente necesarios nuevos fármacos, mejores y más eficaces para el tratamiento de DMNID. Estudios recientes han proporcionado evidencias que un coagonismo en PPAR α y PPAR γ puede ser resultado de compuestos con potencial terapéutico potenciado, es decir tales compuestos pueden mejorar el perfil lipídico además de la normalización de los niveles de glucosa e insulina (Keller y Wahli: Trends Endocrin. Metab. 1993; 4:291-296, Macdonald y Lane: Current Biology Vol.5 pp.618-621 (1995)).

Los nuevos compuestos de la presente invención van más allá de los compuestos conocidos en la materia, ya que se unen y activan ambos, PPAR α y PPAR γ , simultáneamente y muy eficientemente. Por lo tanto, estos compuestos combinan el efecto anti-glicémico de la activación PPAR γ con el efecto anti-dislipidémico de la activación PPAR α . Consecuentemente, la glucosa en plasma y la insulina se reducen (=sensibilización a la insulina), triglicéridos disminuidos y colesterol HDL incrementado (=perfil lipídico mejorado). Además, tales compuestos pueden también disminuir el colesterol LDL, disminuir la presión sanguínea y contrarrestar la aterosclerosis inflamatoria. Ya que múltiples facetas del síndrome de la enfermedad DT2 están dirigidas por PPAR α y coagonistas γ , se espera que tengan un potencial terapéutico potenciado en comparación con los compuestos conocidos en la materia.

Concordantemente, los compuestos de fórmula I pueden

utilizarse en la prevención y/o tratamiento de diabetes, particularmente diabetes mellitus no insulino dependiente, presión sanguínea elevada, niveles de lípidos y colesterol elevados, enfermedades ateroscleróticas o síndrome metabólico.

Objetos de la presente invención son los compuestos de fórmula I y sus anteriormente mencionadas sales farmacéuticamente aceptables y ésteres per se y su uso como sustancias terapéuticamente activa, un proceso para la elaboración de tales compuestos, intermediarios, composiciones farmacéuticas, medicamentos que comprenden dichos compuestos, sus sales farmacéuticamente aceptables y ésteres, el uso de tales compuestos, ésteres y sales para la prevención y/o terapia de enfermedades, especialmente en el tratamiento y/o prevención de diabetes, diabetes mellitus no insulino dependiente, presión sanguínea elevada, niveles de lípidos y colesterol elevados, enfermedades ateroscleróticas o síndrome metabólico y particularmente para la prevención y/o terapia de diabetes mellitus no insulino dependiente, y el uso de tales compuestos, sales y ésteres para la producción de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, especialmente en el tratamiento y/o prevención de diabetes, diabetes mellitus no insulino dependiente, presión sanguínea elevada, niveles de lípidos y colesterol elevados, enfermedades ateroscleróticas o síndrome metabólico.

En la presente descripción el término "alquilo", sólo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena li-

neal o ramificada con 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono y particularmente preferido un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo C₁-C₈ de cadena lineal y ramificada son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, los pentilos isoméricos, los hexilos isoméricos, los heptilos isoméricos y los octilos isoméricos, preferiblemente metilo y etilo y más preferido metilo.

El término "cicloalquilo", sólo o en combinación, significa un anillo cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono y preferiblemente un anillo cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de C₃-C₈ cicloalquilo son ciclopropilo, metil-ciclopropilo, dimetilciclopropilo, ciclobutilo, metil-ciclobutilo, ciclopentilo, metil-ciclopentilo, ciclohexilo, metil-ciclohexilo, dimetil-ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, preferiblemente ciclopropilo.

El término "alcoxilo", sólo o en combinación, significa un grupo de fórmula alquil-O- en que el término "alquilo" posee el significado dado previamente, tal como metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo y terc-butoxilo, 2-hidroxietoxilo, 2-metoxietoxilo preferiblemente metoxilo y etoxilo y más preferido metoxilo.

El término "alquenilo" sólo o en combinación, significa un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada con 2 a 8 átomos de carbono que comprende un doble enlace carbono

carbono, preferiblemente un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada con 2 a 6 átomos de carbono y particularmente preferido un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada con 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos C₂-C₆ alqueno de cadena lineal y ramificada son eteno, propeno, isopropeno, buteno, isobuteno, los pentenos isoméricos, los hexenos isoméricos, los heptenos isoméricos y los octenos isoméricos.

El término "alquenilo" sólo o en combinación, significa un grupo de la fórmula alqueno-O-, en donde el término alqueno se define como antes. Ejemplos son etenilo, propenilo, pentenilo y preferiblemente butenilo.

El término "arilo", sólo o en combinación, significa un grupo fenilo o naftilo, preferiblemente un grupo fenilo que opcionalmente lleva uno o más sustituyentes, preferiblemente uno a tres, cada uno seleccionado independientemente de por ejemplo halógeno, amino, alquilo, alcoxilo, alquilcarbonilo, ciano, carbamoilo, alcoxycarbamoilo, metilendioxilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxilo, nitro, alquilo sustituido con uno a tres átomos de halógeno, por ejemplo trifluorometilo; tal como fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, metoxifenilo, isopropoxifenilo, etilofenilo, isopropilfenilo, terc-butilfenilo, fenilo sustituido con trifluorometilo, fenilo sustituido con dos grupos metilo, fenilo sustituido con dos grupos metoxilo, fenilo sustituido con dos átomos de flúor, fenilo sustituido con dos

átomos de cloro, fenilo sustituido con metilo y flúor o fenilo sustituido con tres grupos metoxilo.

El término "ariloxilo" sólo o en combinación, significa un grupo aril-O- , en donde el término arilo se define como antes. Un ejemplo preferido es feniloxilo.

El término "aralquilo", sólo o en combinación, significa un grupo alquilo o cicloalquilo como se ha definido previamente en que uno o más, preferiblemente un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo arilo como se ha definido previamente. Preferidos son bencilo, bencilo sustituido con hidroxilo, alcoxilo o halógeno, preferiblemente flúor. Particularmente preferido es bencilo.

El término "amino", sólo o en combinación, significa un grupo amino primario, secundario o terciario unido a través del átomo de nitrógeno, con el grupo amino secundario portando un sustituyente alquilo o cicloalquilo y el grupo amino terciario portando dos sustituyentes alquilo o cicloalquilo similares o diferentes o los dos sustituyentes nitrógeno juntos formando un anillos, como por ejemplo, -NH₂, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metil-etilamino, pirrolidín-1-ilo o piperidino etc., preferiblemente amino, dimetilamino y dietilamino y particularmente amino primario.

El término "halógeno" sólo o en combinación significa flúor, cloro, bromo o yodo y preferiblemente flúor, cloro o bromo.

El término "carbonilo", sólo o en combinación significa el grupo -C(O)- .

El término "ciano", sólo o en combinación significa el grupo -CN.

El término "heteroarilo", sólo o en combinación, significa un heterociclo aromático de 5- a 10-miembros que contiene uno o más, preferiblemente uno o dos hetero átomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde azufre es preferido. Si se desea, puede estar sustituido en uno o más átomos de carbono por halógeno, alquilo, alcoxi-
lo, ciano, haloalquilo y/o trifluorometilo. Ciclos de heteroarilo preferidos son piridinilo o tiofen-2-ilo opcionalmente sustituido por uno o más, preferiblemente uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo, alcoxi-
lo, ciano, haloalquilo y trifluorometilo. Particularmente preferido es tiofen-2-ilo.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad y propiedades biológicas de las bases libres o ácidos libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Las sales están formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, preferiblemente ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxílico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además estas sa-

les pueden prepararse a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica de los ácidos libres. Las sales derivadas de una base inorgánica incluye, pero no se limita a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluye, pero no se limita a sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo amines sustituidas de forma natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de polimina y similares. El compuesto de fórmula I puede también estar presente en forma de zwitteriones. Sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I particularmente preferidas son las sales de sodio.

Los compuestos de fórmula I pueden también estar solvatados, por ejemplo hidratados. La solvatación puede efectuarse en el curso del proceso de elaboración o puede tener lugar por ejemplo como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto inicialmente anhidro de fórmula I (hidratación). El término sales farmacéuticamente aceptables también incluye solvatos fisiológicamente aceptables.

"Ésteres farmacéuticamente aceptables" indica que los compuestos de fórmula general (I) pueden derivarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de reconvertir en los compuestos parentales en vivo. Ejem-

plos de tales compuestos incluyen derivados éster fisiológicamente aceptable y metabólicamente lábil, como ésteres de metoximetilo, ésteres de metiltiommetilo y ésteres de pivaloiloiloximetilo. Ésteres farmacéuticamente aceptables más
5 preferidos son ésteres de alquilo, hidroxialquilo, alcoxi-
alquilo, aminoalquilo, mono- o di-alquil-aminoalquilo, morfolinoalquilo, pirrolidinoalquilo, piperidinoalquilo,
piperazinoalquilo, alquilpiperazinoalquilo y aralquilo.

Adicionalmente, cualquier equivalente fisiológicamente
10 aceptable de los compuestos de fórmula general (I), similar
a los ésteres metabólicamente lábiles, que son capaces de
producir los compuestos parentales de fórmula general (I)
en vivo, están dentro del alcance de esta invención.

El término "inhibidor de lipasa" se refiere a compues-
15 tos que son capaces de inhibir la acción de lipasas, por
ejemplo lipasas gástricas y pancreáticas. Por ejemplo or-
listat y lipstatina como se describe en la Patente Estadou-
nidense No. 4,598,089 son potentes inhibidores de lipasas.
Lipstatina es un producto natural de origen microbiano, y
20 orlistat es el resultado de una hidrogenación de lipstati-
na. Otros inhibidores de lipasa incluye una clase de com-
puestos comúnmente referidos como panclicinas. Las Pancli-
cinas son análogos de orlistat (Mutoh et al, 1994). El tér-
mino "inhibidor de lipasa" se refiere también a inhibidores
25 de lipasa unidos a polímeros por ejemplo descritos en la
solicitud de Patente Internacional WO99/34786 (Geltex Phar-
maceuticals Inc.). Esos polímeros se caracterizan en que
han estado sustituidos con uno o más grupos que inhiben las

lipasas. El término "inhibidor de lipasa" también comprende sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. El término "inhibidor de lipasa " preferiblemente se refiere a orlistat.

5 Orlistat es un compuesto conocido útil en el control o prevención de obesidad e hiperlipidemia. Ver, Patente Estadounidense No. 4.598.089, publicada el 1 de Julio de 1986, que también revela procesos para elaborar orlistat y la patente Estadounidense No. 6.004.996, que revela composi-
10 ciones farmacéuticas apropiadas. Otras composiciones farmacéuticas adecuadas se describen por ejemplo en las Solicitudes de Patente Internacional WO 00/09122 y WO 00/09123. Procesos adicionales para la preparación de orlistat se revelan en las Publicaciones de Solicitudes de Patentes
15 Europeas Nos. 185.359, 189.577, 443.449, y 524.495.

Orlistat es administrado preferiblemente oralmente desde 60 a 720 mg por día en dosis divididas en dos o tres veces por día. Se prefiere desde 180 a 360 mg, más preferiblemente 360 mg por día de un inhibidor de lipasa administrado a un sujeto, preferiblemente en dosis divididas en
20 dos o, particularmente, tres veces por día. El sujeto es preferiblemente un humano obeso o con sobrepeso, esto es un humano con un índice de masa corporal de 25 o mayor. Generalmente, se prefiere que el inhibidor de lipasa se administre alrededor de una o dos horas después de la ingestión
25 de una comida que contenga grasas. Generalmente, para la administración de un inhibidor de lipasa tal como se ha descrito anteriormente se prefiere que el tratamiento sea



administrado a un humano que tenga un fuerte historial familiar de obesidad y que tenga un índice de masa corporal de 25 o mayor.

Orlistat se puede administrar a humanos en composiciones orales convencionales, tales como, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina duras y blandas, emulsiones o suspensiones. Ejemplos de vehículos que se pueden usar para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras son lactosa, otros azúcares y alcohol-azúcares como sorbitol, manitol, maltodextrina, u otros excipientes; surfactantes tales como laurilsulfato sódico, Brij 96, o Tween 80; disgregantes como glicolato de almidón sódico, almidón de maíz o derivados del mismo; polímeros como povidona, crospovidona; talco; ácido esteárico o sus sales y similares. Vehículos apropiados para cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-sólidos y líquidos y similares. Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes recubridores y antioxidantes. También pueden contener aún otras sustancias terapéuticamente apreciadas. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en formas de dosis unitarias y se pueden preparar por cualquier método conocido en el campo farmacéutico. Preferiblemente, orlistat se administra de acuerdo a la formula-

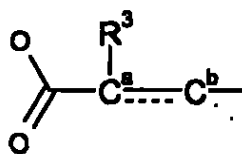
ción mostrada en los Ejemplos y en la Patente Estadounidense No. 6.004.996, respectivamente.

Son preferidos los compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, particularmente los compuestos de fórmula I.

Más preferidos son los compuestos de fórmula I, en donde

R³ es alcoxilo o alcoxilo sustituido con uno a tres átomos de halógeno;

10 R⁵ es



en donde el enlace entre los átomos de carbono C^a y C^b es un enlace carbono carbono sencillo o doble;

R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es hidrógeno;

15 R⁸ es hidrógeno;

A es oxígeno o azufre; y

A¹ es nitrógeno.

Más preferidos son los compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde R¹ es tiofenilo o fenilo ambos opcionalmente sustituido con uno a tres, preferiblemente uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxilo, alquilo y alquilo sustituido con uno a tres átomos de halógeno. Son preferidos los anteriores compuestos de fórmula I, en donde tiofenilo es tiofen-2-ilo.

25 Particularmente preferidos son aquellos compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde R¹ es tiofenilo, fenilo o

66

fenilo sustituido con uno a tres, preferiblemente uno a dos
sustituyentes independientemente seleccionados de flúor,
cloro, metoxilo, etoxilo, propiloxilo, isopropiloxilo, me-
tilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, y trifluoro-
5 metilo. Son preferidos los anteriores compuestos de fórmula
I, en donde tiofenilo es tiofen-2-ilo.

17 Otra realización preferida de la presente invención
son los compuestos de fórmula I, en donde R^2 es hidrógeno,
metilo o etilo, preferiblemente hidrógeno o metilo. Parti-
10 cularmente preferido son aquellos compuestos de fórmula I,
en donde R^2 es metilo.

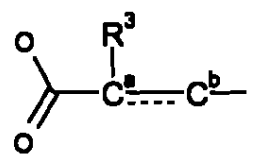
Son preferidos los compuestos de fórmula I, en donde R^3
es metoxilo, etoxilo, propiloxilo, isopropiloxilo, fenoxilo
o buteniloxilo.

15 También preferidos son los compuestos de fórmula I, en
donde R^3 es metoxilo o etoxilo. Particularmente preferido
son aquellos compuestos, en donde R^3 es etoxilo.

Más preferidos son los compuestos de fórmula I, en
donde R^4 es metilo.

20 Otro aspecto preferido de la presente invención son
los compuestos de fórmula I, en donde R^4 es hidrógeno.

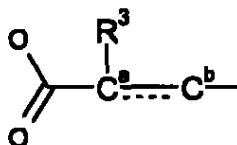
Son preferidos los compuestos of fórmula I, en donde R^5
es



y R^5 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo y, en donde el
25 enlace entre los átomos de carbono C^{a} y C^{b} es un doble enla-
ce carbono carbono, preferiblemente un enlace sencillo car-

bono carbono.

Particularmente preferido son los compuestos de fórmula I, en donde R⁵ es



47 5 y R⁶ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo y, en donde el enlace entre los átomos de carbono C^a y C^b es un doble enlace carbono carbono, preferiblemente un enlace sencillo carbono carbono.

También preferidos son los compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde R⁶ es hidrógeno.

10 Más preferidos son los compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde R⁷ es hidrógeno.

Otro aspecto preferido de la presente invención son los compuestos de fórmula I, en donde R⁷ es metilo.

15 Más preferido son los compuestos de fórmula I, en donde R⁸ es hidrógeno.

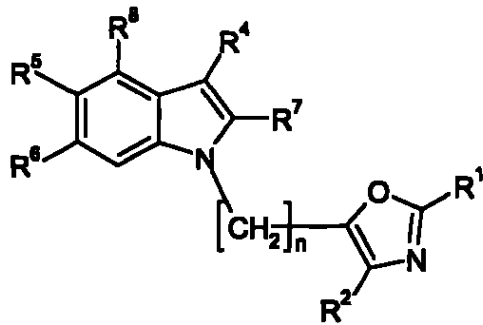
Otro aspecto preferido de la invención son los compuestos de acuerdo con fórmula I, en donde R⁸ es metilo.

20 Son preferidos los compuestos de fórmula I, en donde n es 1, 2 o 3. Más preferidos son aquellos compuestos de fórmula I, en donde n es 1 o 2. Particularmente preferidos son aquellos, en donde n es 1.

También preferidos son los compuestos de fórmula I, en donde A es azufre. Compuestos de fórmula I particularmente preferidos son aquellos, en donde A es oxígeno.

25 Son preferidos los compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde A es nitrógeno y A¹ es oxígeno. Estos com-

puestos poseen la siguiente fórmula:

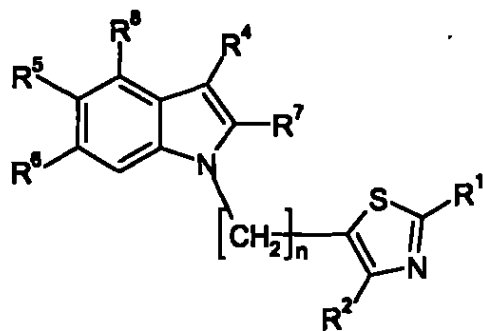


en donde R^1 a R^8 y n son como se ha definido antes.

Son preferidos los compuestos de acuerdo con fórmula I, en donde A es nitrógeno y A^1 es azufre. Estos compuestos poseen la siguiente fórmula:

en donde R^1 a R^8 y n son como se ha definido antes.

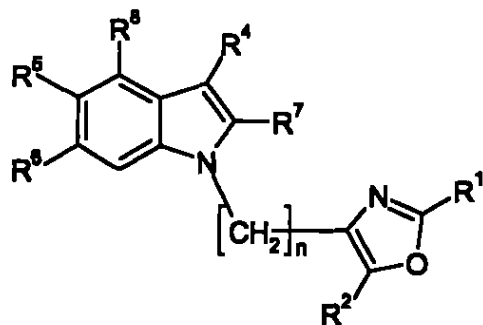
Más preferidos son los compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde A^1 es nitrógeno y A es oxígeno. Estos



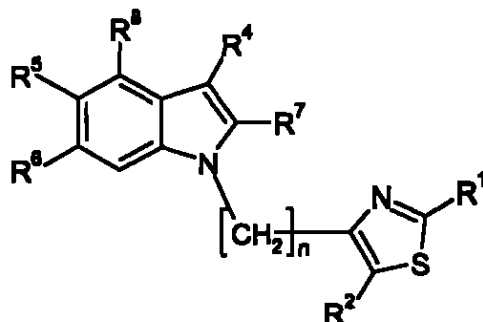
compuestos poseen la siguiente fórmula:

en donde R^1 a R^8 y n son como se ha definido antes.

Más preferidos son los compuestos de acuerdo con la



fórmula I, en donde A¹ es nitrógeno y A es azufre. Estos compuestos poseen la siguiente fórmula:

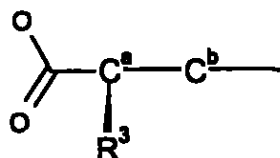


en donde R¹ a R⁸ y n son como se ha definido antes.

Los compuestos de fórmula I pueden contener varios centros asimétricos y se pueden presentar 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 pueden obtenerse por ejemplo mediante resolución de los racematos, mediante síntesis asimétrica o cromatografía asimétrica (cromatografía con un adsorbente quiral o eluyente).

El término "átomo de carbono asimétrico" indica un átomo de carbono con cuatro sustituyentes diferentes. De acuerdo con la Convención Cahn-Ingold-Prelog el átomo de carbono asimétrico puede ser de la configuración "R" o "S".

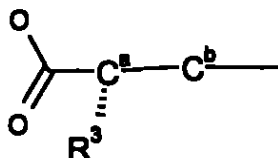
Son preferidos los compuestos quirales de fórmula (I), en donde cualquiera de R⁵ y R⁶, preferiblemente R⁵ es



y el otro es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo y el átomo

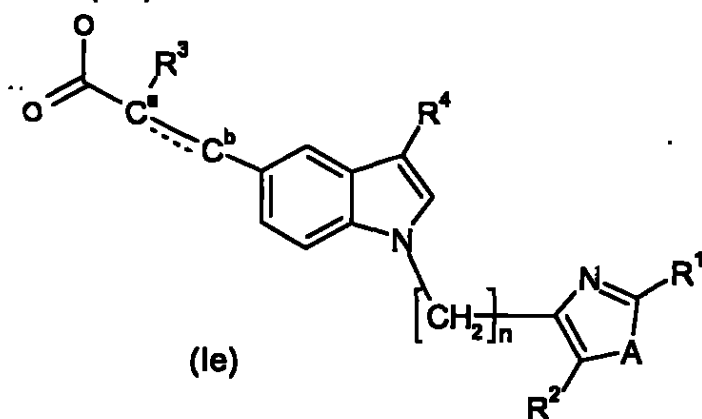
de carbono asimétrico C^a es de la configuración R.

Particularmente son preferidos compuestos quirales de fórmula (I), en donde cualquiera de R⁵ y R⁶, preferiblemente R⁵ es



5 y el otro es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo y el átomo de carbono asimétrico C^a es de la configuración S.

Son preferidos los compuestos de acuerdo con la siguiente fórmula (Ie)



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

R¹ es arilo o heteroarilo;

R² es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R³ es alcoxilo o alcoxilo sustituido con uno a tres átomos de halógeno;

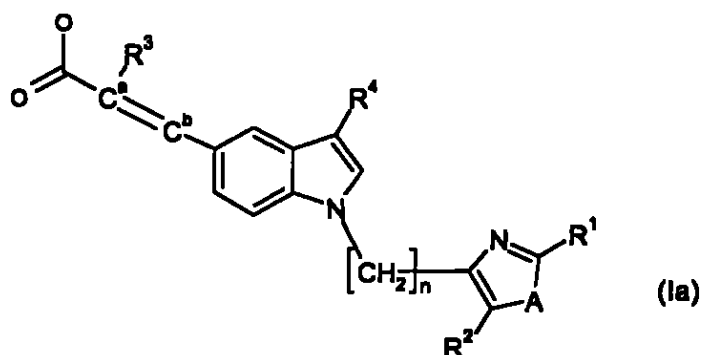
15 R⁴ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

A es oxígeno o azufre;

n es 1, 2 o 3;

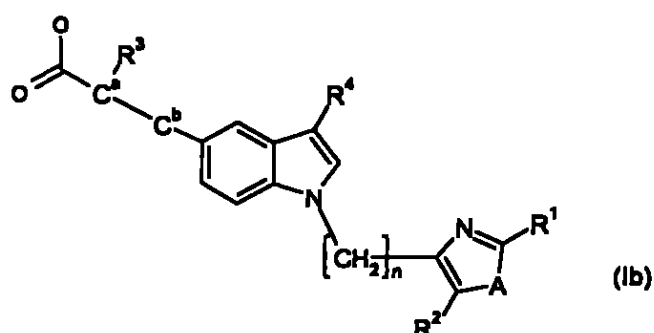
y, en donde el enlace entre los átomos de carbono C^a y C^b es un enlace carbono carbono simple o doble.

Más preferidos son aquellos compuestos de fórmula Ie, en donde el enlace entre los átomos de carbono C^a y C^b es un doble enlace carbono carbono. Estos compuestos poseen la siguiente fórmula Ia



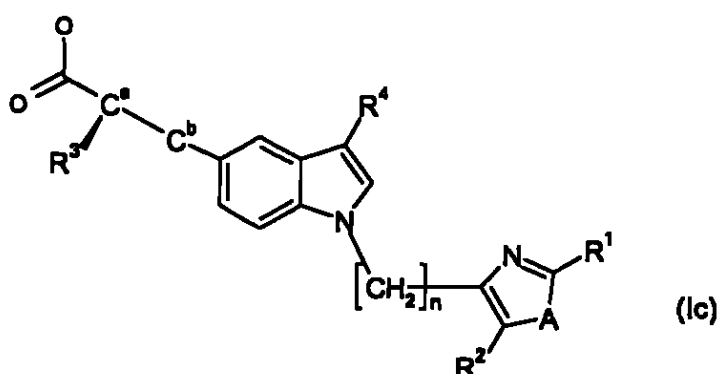
5 en donde R¹ a R⁴, A y n son como se ha definido antes.

Particularmente preferidos son aquellos compuestos de fórmula Ie, en donde el enlace entre los átomos de carbono C^a y C^b es un enlace sencillo carbono carbono. Estos compuestos poseen la siguiente fórmula Ib



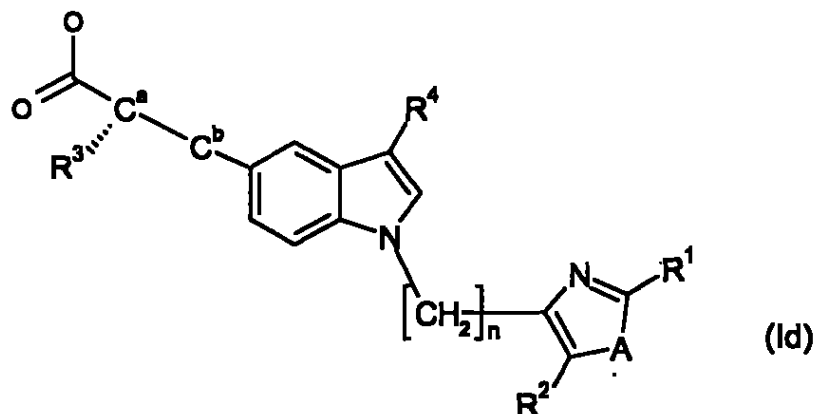
10 en donde R¹ a R⁴, A y n son como se ha definido antes.

Son preferidos los compuestos quirales de fórmula (Ic),



en donde R^1 a R^4 , A y n son como se ha definido antes y el átomo de carbono asimétrico C^a es de la configuración R.

Particularmente son preferidos compuestos quirales de fórmula (Id),



5 en donde R^1 to R^4 , A y n son como se ha definido antes y el átomo de carbono asimétrico C^a es de la configuración S.

Ejemplos de compuestos preferidos de fórmula (I) son

1. Ácido (rac)-2-etoxi-3-[1-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propiónico;
- 10 2. Ácido (S)-2-etoxi-3-[1-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propiónico;
3. Ácido (rac)-2-etoxi-3-{1-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico;
4. Ácido (rac)-3-{1-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico;
- 15 5. Ácido (S)-3-{1-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico;
6. Ácido (rac)-2-etoxi-3-[1-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propiónico;
- 20 7. Ácido (rac)-2-etoxi-3-{1-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico;
8. Ácido (S)-2-etoxi-3-{1-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-

- oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propiónico;
9. Ácido (rac)-2-etoxi-3-{1-[2-(2-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propiónico;
10. Ácido (rac)-3-{1-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-2-etoxi-propiónico;
11. Ácido (rac)-2-etoxi-3-{1-[2-(4-etilo-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propiónico;
12. Ácido (S)-2-etoxi-3-{1-[2-(4-etilo-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propiónico;
13. Ácido (R)-2-etoxi-3-{1-[2-(4-etilo-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propiónico;
14. Ácido (rac)-2-etoxi-3-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propiónico;
15. Ácido (rac)-3-{1-[2-(4-terc-Butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-2-etoxi-propiónico;
16. Ácido (rac)-2-etoxi-3-{1-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propiónico;
17. Ácido (rac)-2-etoxi-3-{1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propiónico;
18. Ácido (S)-2-etoxi-3-{1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propiónico;
19. Ácido (rac)-3-{1-[2-(3,5-dimetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-2-etoxi-propiónico;
20. Ácido (rac)-3-{1-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-2-etoxi-propiónico;
21. Ácido (S)-3-{1-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-2-etoxi-propiónico;
22. Ácido (rac)-3-{1-[2-(3,5-difluoro-fenil)-5-metil-

74

oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico;

23. Ácido (rac)-3-{1-[2-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico;

24. Ácido (rac)-2-etoxi-3-{1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico;

25. Ácido (S)-2-etoxi-3-{1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico;

26. Ácido (rac)-2-etoxi-3-[1-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propiónico;

27. Ácido (rac)-2-etoxi-3-{1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico;

28. Ácido (rac)-2-etoxi-3-[1-(2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propiónico;

29. Ácido (rac)-2-etoxi-3-[1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propiónico;

30. Ácido rac-2-etoxi-3-[1-(5-metil-2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propiónico;

31. Ácido (rac)-3-[1-[2-(4-cloro-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il]-2-etoxi-propiónico;

32. Ácido (rac)-2-etoxi-3-[1-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-2-etoxi-propiónico;

33. Ácido (rac)-2-etoxi-3-[1-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-2-etoxi-propiónico;

34. Ácido (Z)-2-metoxi-3-[1-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-acrilico;

35. Ácido (rac)-2-metoxi-3-[1-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propiónico;

36. Ácido rac-2-etoxi-3-[1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il]-propiónico;

37. Ácido (rac)-2-etoxi-3-[1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il]-propiónico;

77

75

- oxazol-4-ilmetil]-3-metil-1H-indol-5-il}-propiónico;
37. Ácido rac-2-etoxi-3-{3-metil-1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico;
38. Ácido rac-3-{1-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-3-metil-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico;
39. Ácido rac-2-etoxi-3-{1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-3-metil-1H-indol-5-il}-propiónico;
40. Ácido rac-2-etoxi-3-{2-metil-1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico;
41. Ácido rac-2-etoxi-3-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propiónico;
42. Ácido rac-2-etoxi-3-{1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propiónico;
43. Ácido rac-3-{1-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico;
44. Ácido rac-2-etoxi-3-[2-metil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propiónico;
45. Ácido rac-3-{1-[2-(4-terc-butil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico;
46. Ácido rac-3-[1-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-2-propoxi-propiónico;
47. Ácido rac-3-{1-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-2-propoxi-propiónico;
48. Ácido rac-3-{1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-2-propoxi-propiónico;
49. Ácido rac-3-{1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-2-fenoxi-propiónico;
50. Ácido rac-3-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-

78

- 4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-2-fenoxi-propiónico;
51. Ácido rac-3-{1-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-2-fenoxi-propiónico;
52. Ácido rac-3-{1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-2-fenoxi-propiónico;
53. Ácido rac-2-isopropoxi-3-[1-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propiónico;
54. Ácido rac-2-isopropoxi-3-{1-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propiónico;
55. Ácido rac-3-{1-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-2-isopropoxi-propiónico;
56. Ácido rac-2-isopropoxi-3-{1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propiónico;
57. Ácido rac-2-but-3-eniloxi-3-[1-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propiónico;
58. Ácido rac-2-but-3-eniloxi-3-{1-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propiónico;
59. Ácido rac-2-but-3-eniloxi-3-{1-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propiónico;
60. Ácido rac-2-but-3-eniloxi-3-{1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propiónico;
61. Ácido rac-2-etoxi-3-{2-metil-1-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil]-1H-indol-5-il)-propiónico;
62. Ácido rac-2-etoxi-3-{2-metil-1-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propil]-1H-indol-5-il)-propiónico;
63. Ácido rac-2-etoxi-3-{4-metil-1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propiónico;
64. Ácido rac-2-etoxi-3-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-

oxazol-4-ilmetil]-4-metil-1H-indol-5-il)-propiónico;

65. Ácido rac-2-etoxi-3-{1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-4-metil-1H-indol-5-il)-propiónico;

66. Ácido rac-3-{1-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-4-metil-1H-indol-5-il)-2-etoxi-propiónico;

67. Ácido rac-3-{1-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-4-metil-1H-indol-5-il)-2-etoxi-propiónico;

68. Ácido rac-2-etoxi-3-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propiónico;

69. Ácido (Z)-3-{1-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-2-etoxi-acrílico;

70. Ácido rac-2-etoxi-3-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-6-il)-propiónico;

71. Ácido rac-3-{1-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-6-il)-2-etoxi-propiónico y

72. Ácido rac-2-etoxi-3-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-1H-indol-6-il)-propiónico.

Ejemplos de compuestos particularmente preferidos de fórmula (I) son

20 Ácido (S)-3-{1-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-2-etoxi-propiónico;

Ácido (S)-2-etoxi-3-{1-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propiónico;

25 Ácido (S)-2-etoxi-3-{1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propiónico;

Ácido (S)-3-{1-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-2-etoxi-propiónico; y

Ácido (S)-2-etoxi-3-{1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-

oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propiónico.

Ejemplos de compuestos particularmente preferidos de fórmula (I) son

Ácido (S)-3-{1-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico;

Ácido (S)-2-etoxi-3-{1-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico;

Ácido (S)-2-etoxi-3-{1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico;

Ácido (S)-3-{1-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico;

Ácido (S)-2-etoxi-3-{1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico;

Ácido rac-2-etoxi-3-{3-metil-1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico;

Ácido rac-3-{1-[2-(2-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-3-metil-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico;

Ácido rac-2-etoxi-3-{1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-3-metil-1H-indol-5-il}-propiónico;

Ácido rac-3-{1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-2-propoxi-propiónico;

Ácido rac-2-isopropoxi-3-{1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico;

Ácido rac-2-but-3-eniloxi-3-{1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico; y

Ácido rac-2-etoxi-3-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-4-metil-1H-indol-5-il}-propiónico.

Es preferido el compuesto ácido (S)-3-{1-[2-(2-cloro-

7

7

7

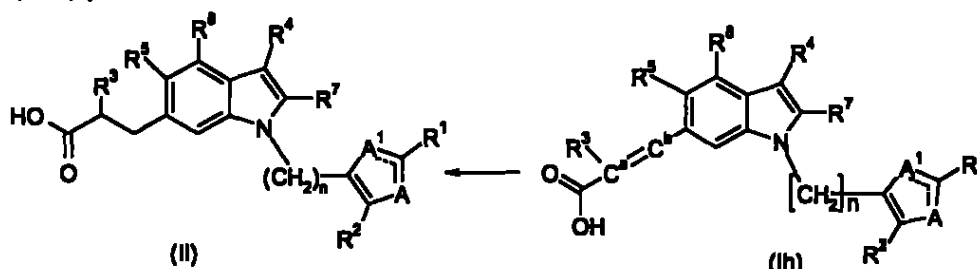
7

7

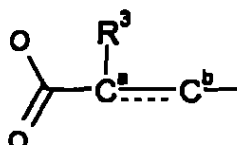


7

reacción se aplica para la serie de compuestos isoméricos que dirigen hacia los compuestos de general fórmula (I), particularmente compuestos de acuerdo con fórmula (Ih) o (Ii),



5 portando el sustituyente

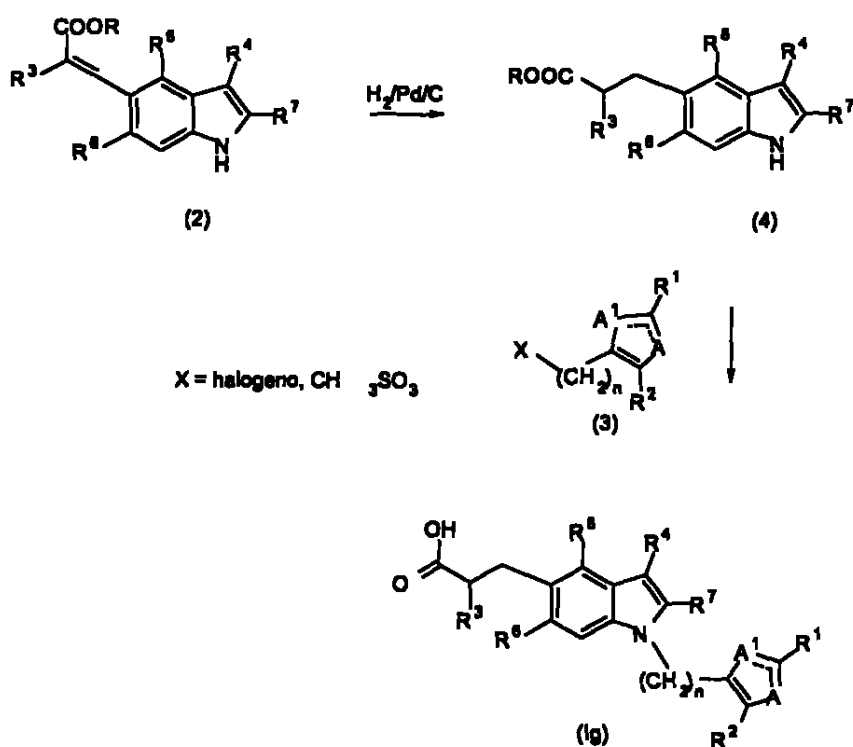


en la posición 6 del indol.

Los aldehídos (1) pueden reaccionar con una sal de Wittig [como por ejemplo lo descrito en Tetrahedron (1994), 50(25), 7543-56] tal como cloruro de (1,2-dietoxi-2-oxoetil)-trifenil-fosfonio o cloruro de (1-metoxi-2-benciloxi-oxoetil)-trifenil-fosfonio en solventes como isopropanol, diclorometano o tetrahidrofurano o mezclas de los mismos en presencia de una base como carbonato de potasio o guanidina de tetrametilo, preferiblemente entre 0°C y la temperatura de reflujo de los solventes, proporcionando ésteres acrílicos (2) como isómeros E y/o Z. La N-Alquilación de indoles (2) con los heterociclos (3) puede lograrse en un solvente como N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona en presencia de una base como hidruro de sodio o terc-butilato de potasio, preferiblemente entre 0 °C y

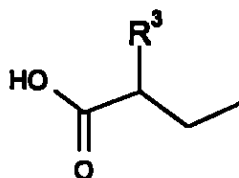
- temperatura ambiente seguido por la hidrólisis de la función éster, preferiblemente con LiOH o NaOH en mezclas de solventes como dioxano/agua, tetrahydrofurano o etanol/agua preferiblemente entre 0 °C y temperatura ambiente formando ácidos acrílicos (If). Alternativamente, la formación en situ de los ácidos acrílicos (If) puede realizarse mediante el tratamiento de indoles (2) con los heterociclos (3) en presencia de KOH en DMSO entre 0°C y 80°C preferiblemente a 22°C.
- 10 La hidrogenación catalítica de compuestos (If) con paladio sobre carbón en solventes como metanol, etanol, diclorometano o tetrahydrofurano o mezclas de los mismos produce ácidos propiónicos (Ig).
- Alternativamente, los compuestos de fórmula general (Ig), en donde R^1 to R^8 , A, A^1 y n son como se ha definido antes puede prepararse de acuerdo con el Esquema II:

Esquema II



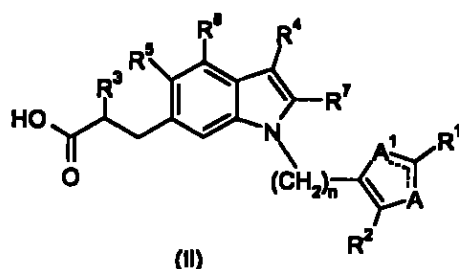
En un esquema de reacción análogo con las mismas secuencias de reacción se aplica para las series de compuestos isoméricos que producen los compuestos de fórmula general (I), particularmente compuestos de acuerdo con la fórmula (Ii),

5 portando el sustituyente



en la posición 6 del indol.

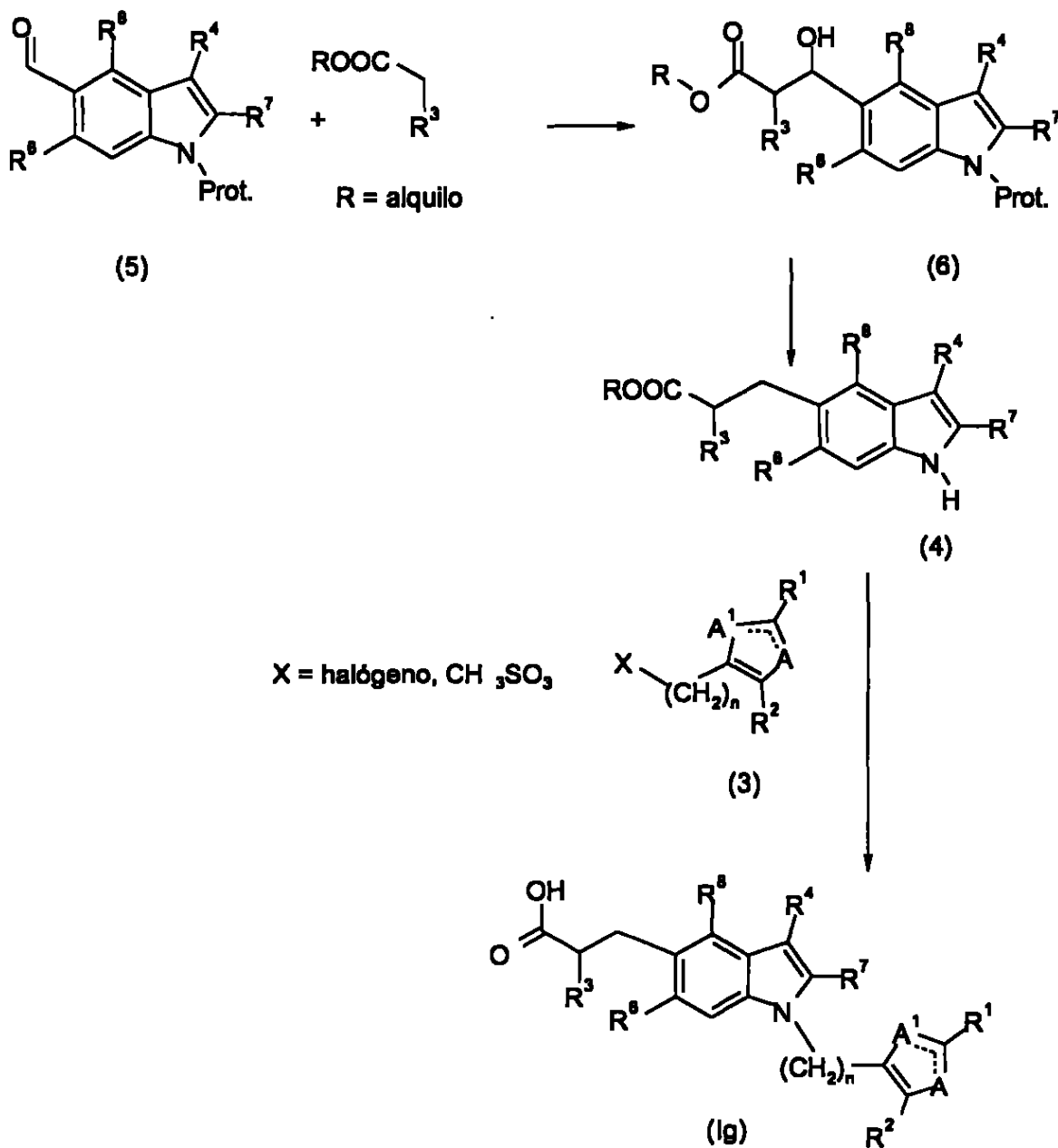
La preparación alternativa de (Ig) de acuerdo con el Esquema II, preferencialmente se utilice cuando R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son fijos y R^1 , R^2 y A, A^1 y n son variados y
10 cuando se sintetizan compuestos homocirales, sigue el mismo tipo de reacciones como se describe en el Esquema I. Además, la formación en situ de compuestos (Ig) puede realizarse mediante el tratamiento de una mezcla de indoles (4) y heterociclos (3) con una cantidad en exceso de hidru-
15 ro de sodio en un solvente como N,N-dimetilformamida entre



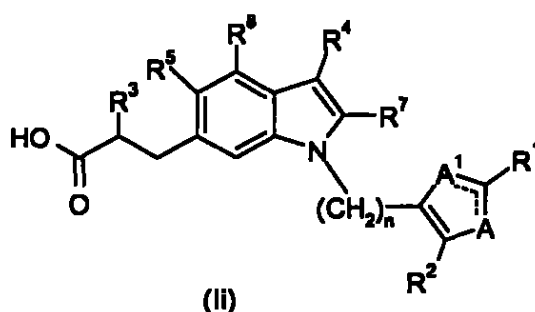
0°C y temperatura ambiente dando lugar directamente a ácidos (Ig). Los ácidos homocirales (Ig) pueden prepararse mediante la preparación de intermediarios ópticamente puros o ópticamente enriquecidos (por ejemplo, mediante resolución
20 enzimática de los ésteres racémicos (4) usando por ejemplo,

una Lipasa, el ácido resuelto siendo esterificado tras la separación) y más transformación de tales ésteres ópticamente puros u ópticamente enriquecidos (4) en ácidos ópticamente puros u ópticamente enriquecidos (Ig). Alternativamente, ácidos racémicos u ópticamente enriquecidos (Ig) pueden separarse en sus reversos mediante métodos conocidos en la materia, tales como la separación de los reversos mediante sales diastereoméricas mediante cristalización con aminas ópticamente puras tales como por ejemplo (R) o (S)-1-fenil-etilamina, (R) o (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina o quinidina o mediante separación de los reversos mediante métodos específicos de cromatografía utilizando tanto un absorbente quiral o un eluyente quiral. Los compuestos de fórmula general (I), particularmente compuestos en donde R^3 es variado, pueden prepararse de acuerdo con el Esquema III:

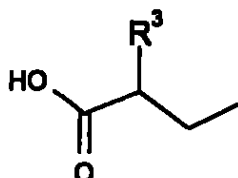
Esquema III



Un esquema de reacción análogo con la misma secuencia de
 reacción se aplica para las series de compuestos isoméricos
 que producen compuestos de fórmula general (I), particular-
 5 mente compuestos de acuerdo con la fórmula (Ii),



llevando el sustituyente



en la posición 6 del indol.

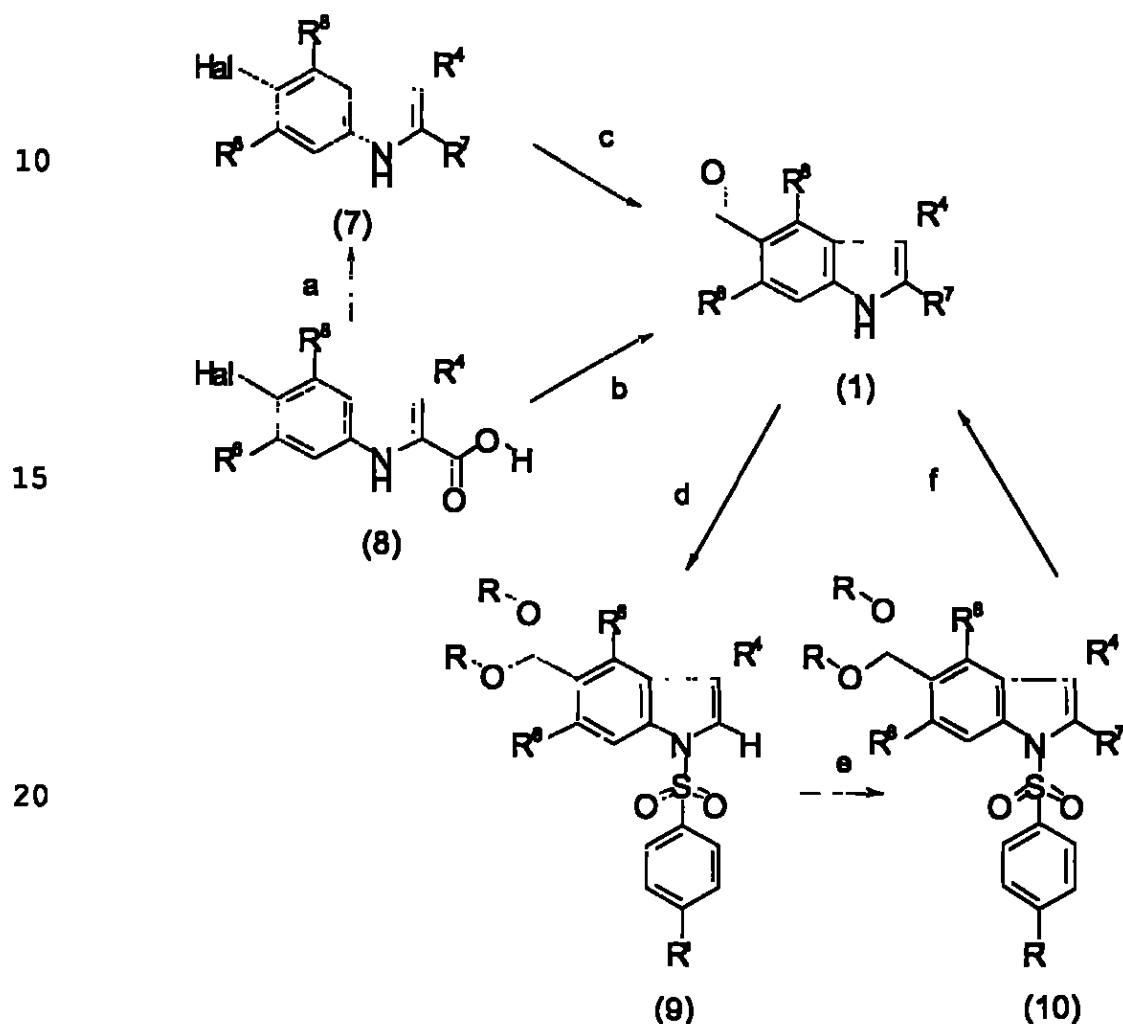
Los formil indoles (5) llevando una función protectora adecuada (Prot.) en el grupo indol nitrógeno, por ejemplo un grupo 2-trimetilosilanil-etoximetilo (SEM) o un grupo bencenosulfonilo puede reaccionar con enolatos de ésteres de ácido alcoxi-, alqueniloxi o ariloxi-acético (preferiblemente preparado a -78°C en un solvente como tetrahidrofurano con una base como diisopropilamida de litio) a baja temperatura para proporcionar compuestos aldol (6) como mezclas de racematos diastereoméricos. Los compuestos (6) pueden transformarse en ácidos indol propiónicos (4) mediante diferentes rutas sintéticas dependiendo del grupo protector usado y la naturaleza de R^3 . Si R^3 contiene un doble enlace y si un grupo bencenosulfonilo es utilizado como función protectora de indol, entonces, el siguiente procedimiento de dos pasos es preferiblemente utilizado: i) eliminación de agua mediante tratamiento con ácido para-toluenosulfónico en un solvente como benceno preferiblemen-

te a reflujo; ii) reacción con magnesio en metanol a reflujo para simultáneamente reducir el doble enlace y eliminar la función protectora. Si R^3 no contiene un doble enlace, y si un grupo 2-trimetilosilanil-etoximetilo (SEM) es utilizado como función protectora de indol, entonces, el siguiente procedimiento de cinco pasos es preferiblemente utilizado: i) tratamiento con cloruro de metanosulfonilo en un solvente como diclorometano seguido mediante el tratamiento con por ejemplo 1,8-diazabicyclo[5.4.0.]undec-7-eno(1,5,5) en un solvente como tetrahidrofurano preferiblemente a elevada temperatura para proporcionar los compuestos éster insaturados como mezclas de isómeros E y/o Z; ii) hidrogenación del doble enlace con por ejemplo paladio sobre carbón en un solvente como etanol; iii) saponificación de la función éster utilizando condiciones estándar; iv) eliminación de la función protectora con por ejemplo fluoruro de tetra-butilamonio (como solución en tetrahidrofurano) en un solvente como N,N-dimetiloformamida en presencia de etilen diamina en un rango de temperatura preferido entre 50°C y 80°C; v) re-esterificación usando por ejemplo yoduro de metilo, hidrógeno carbonato de sodio en N,N-dimetiloformamida. La transformación de compuestos (4) en compuestos (Ig) mediante condensación con heterociclos (3) puede realizarse como se resalta en los Esquemas I y II.

25 Los 5-formil índoles (1), en donde R^6 representa hidrógeno, alquilo o cicloalquilo, o los correspondientes 6-formil análogos, en donde R^5 representa hidrógeno, alquilo o cicloalquilo, se utilizan como materiales de partida en

el Esquema I, son conocidos o pueden sintetizarse mediante métodos conocidos en el campo. Las aproximaciones sintéticas seleccionadas para los 5-formil indoles (1), que también son aplicables para la síntesis de 6-formil indoles, se describen en el Esquema IV.

Esquema IV



R indica alquilo;

25 R' indica hidrógeno o alquilo;

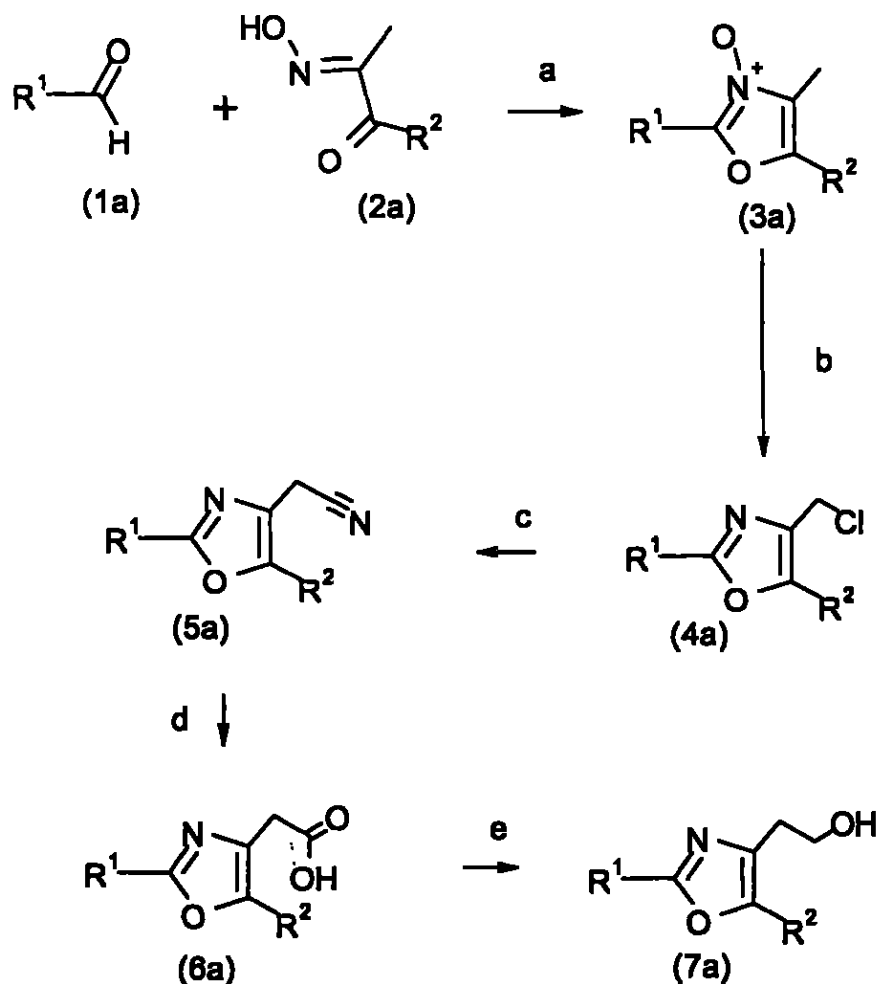
La conversión de halógeno indoles (7) en formil indoles (1) puede realizarse por ejemplo mediante tratamiento de los correspondientes bromo- o yodo-indoles con un reactivo al-

quil litio, por ejemplo n-butilo litio, en un solvente como tetrahidrofurano preferiblemente a -78°C seguido mediante tratamiento con N,N-dimetiloformamida o mediante carbonilación de halógeno indoles (7) con monóxido de carbono a presiones de hasta 30 a 50 bar en solventes como tolueno o benceno en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo un catalizador de paladio) a temperaturas entre temperatura ambiente y 200°C [comparar por ejemplo Angew Chem, Int Ed Engl 1989, 28 (10), 1386] (paso c). Alternativamente, formil indoles (1) pueden prepararse mediante indoles sustituidos con halógeno (7) o 2-carboxi halo indoles (8) mediante tratamiento con cianuro de cobre (I) en quinolina a temperaturas entre 200°C y 270°C (comparar Liebigs Ann. Chem. 1975, 160-194) seguido por la reducción de los nitrilos así formados con hipofosfito sódico y Raney níquel preferiblemente en una mezcla de agua, ácido acético y piridina a temperaturas que van entre temperatura ambiente y 60°C [comparar Helvetica Chimica Acta 51, 1616-1628 (1968)] (paso b o c). Indoles sustituidos por halógeno (7) con $\text{R}^7 = \text{H}$ puede opcionalmente prepararse a partir de 2-carboxi halo indoles (8) en un solvente como quinolina en presencia de un catalizador de decarboxilación como polvo de cobre a temperaturas entre 200°C y 270°C (paso a). Los formil indoles (1) con $\text{R}^7 = \text{H}$ pueden transformarse en los correspondientes análogos con $\text{R}^7 = \text{alquilo}$ mediante procedimientos como se indica en el Esquema IV: i) introducción de una función protectora en el indol nitrógeno, por ejemplo un grupo bencenosulfonilo (por ejemplo usando cloruro de ben-

cenosulfonilo, tetrabutilamonio hidrogenosulfato en tolueno / 50% hidróxido sódico acuoso); ii) protección de la función aldehído, por ejemplo en forma de un dialquil acetal (paso d); iii) introducción del sustituyente R^7 mediante tratamiento primero con por ejemplo terc-butil litio en un solvente como tetrahidrofurano a temperaturas entre -70°C y temperatura ambiente seguido por la reacción con un haluro de alquilo a temperaturas entre -70°C y temperatura ambiente (paso e); iv) eliminación de la función protectora aldehído seguido por la reducción de los correspondientes alcoholes primarios; v) eliminación de la función indol protectora, por ejemplo eliminación de un grupo bencenosulfonilo con hidróxido de potasio en metanol a temperaturas elevadas; vi) re-oxidación del alcohol primario en una función aldehído, por ejemplo usando condiciones de Swern (cloruro de oxalilo / dimetilosulfóxido / trietilamina en diclorometano, -78°C a temperatura ambiente) (paso f).

Posible síntesis de 2-carboxi halo indoles (8) se describen en los Esquemas XII y XIII.

Los compuestos de partida de fórmula (3), en donde A es oxígeno y A^1 es nitrógeno y n es 1 o 2 pueden obtenerse por ejemplo de acuerdo con el Esquema V.



Los aldehídos (1a) están disponibles comercialmente o son conocidos. Se condensan con diceto-monoximas (2a) de acuerdo con la literature anterior (Goto, I.; Yamazaki, M.; Hamana, M.; Chem Pharm Bull (1971), 19, 2050) en presencia de un ácido fuerte, normalmente HCl, en un solvente polar como AcOH para proporcionar oxazol-N-óxidos (3a) (paso a). El tratamiento posterior con $POCl_3$ en diclorometano bajo reflujo proporciona los correspondientes cloruros primarios (4a) (Goto, I.; Yamazaki, M.; Hamana, M.; Chem Pharm Bull (1971), 19, 2050, paso b). Estos intermediarios se pueden usar como sigue, transformados de acuerdo con métodos bien conocidos en los correspondientes alcoholes o alcoholes

activados como mesilatos o tosilatos o en los bromuros o yoduros, o finalmente más elaborados mediante reacción S_N2 con NaCN para proporcionar, mediante los nitrilos 5a (paso

~~de nitrilo a amida~~

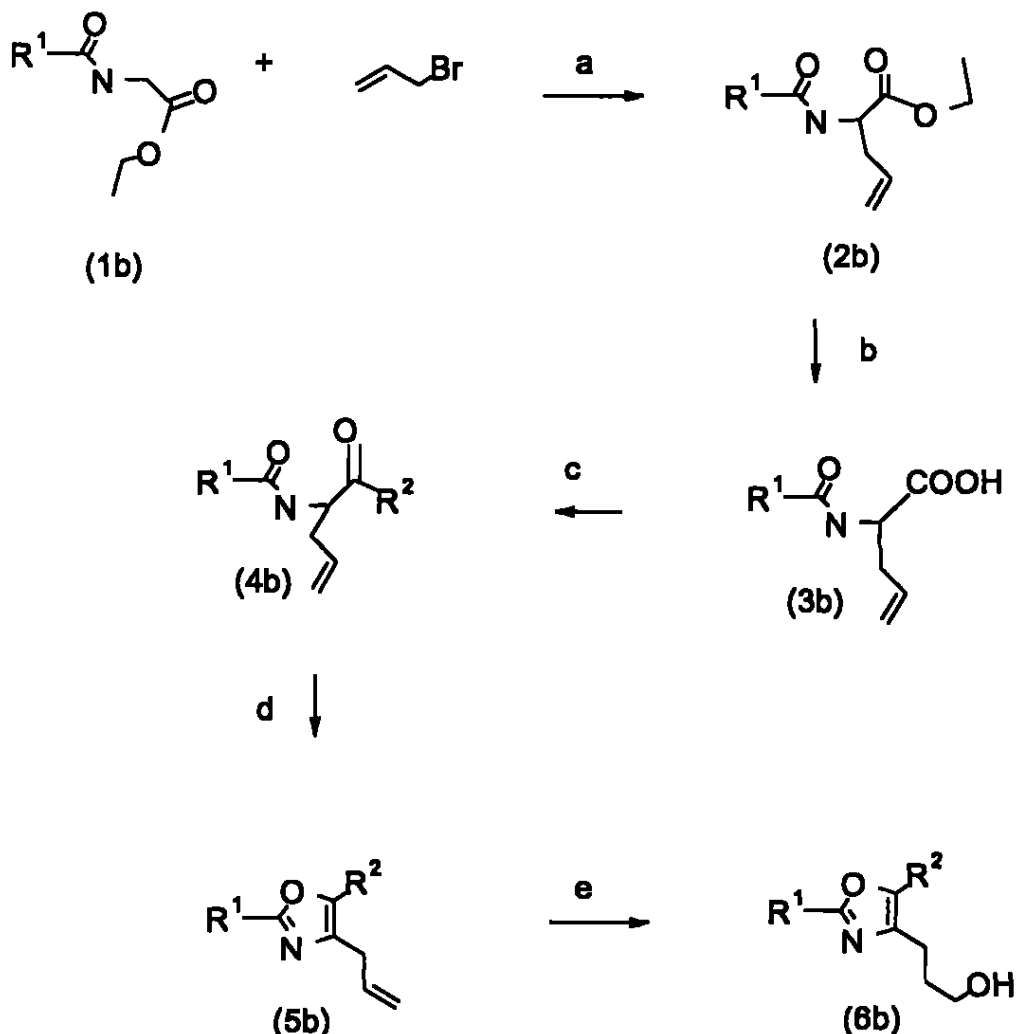
5 por ejemplo con borano en tetrahidrofurano, los bloques de construcción (7a). Finalmente, los alcoholes (7a) pueden convertirse en compuestos de fórmula (3) por ejemplo mediante tratamiento con cloruro de metanosulfonilo en diclorometano en presencia de una base como trietilamina preferiblemente en un rango de temperatura entre -20°C y temperatura ambiente o mediante reacción con tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en solventes como tetrahidrofurano preferiblemente en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los solventes; proporcionando así compuestos de
10 fórmula (3) como metanosulfonatos, cloruros o bromuros, respectivamente.

4-Clorometil-2-arilo o 2-heteroaril-oxazoles (4a) con R^2 igual a hidrógeno son preferiblemente preparados a partir
20 del correspondiente aril o heteroaril carboxamidas y 1,3-dicloroacetona como se describe por ejemplo en Bioorg. Med. Chem. Lett. (2000), 10(17), 2041-2044.

Los compuestos de partida de fórmula (3), en donde A es oxígeno y A^1 es nitrógeno y n es 3 puede obtenerse por ejemplo de acuerdo con el Esquema VI:

25

Esquema VI



Los ésteres de N-Acil-glicina (1b) están tanto comercialmente disponibles, son conocidos, o pueden prepararse mediante operaciones estándar de N-acilación. Los ésteres

5 mono-alilados (2b) pueden obtenerse fácilmente mediante una doble desprotonización de (1b) con una base fuerte, no-nucleofílica como LiHMDS en un solvente aprótico como THF, normalmente a -78°C , seguido por el tratamiento con bromuro de alilo para producir selectivamente los productos C-

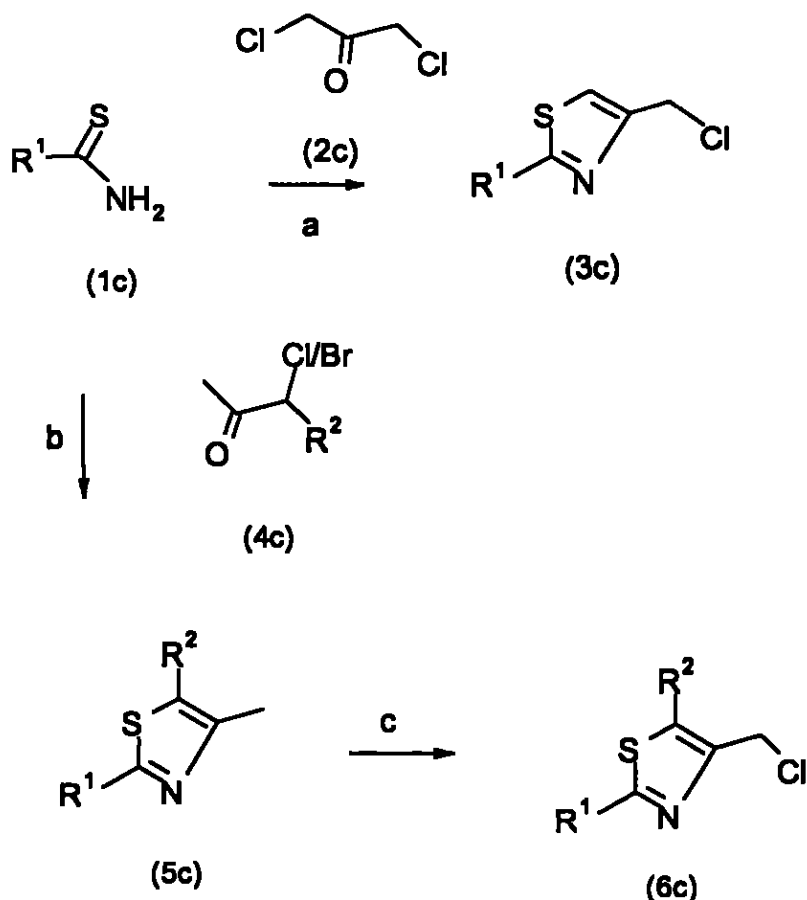
10 alquilados (2b) (paso a). La hidrólisis estándar genera

ácidos intermediarios (3b) (paso b), que se transforman entonces, siguiendo la literatura anterior bien establecida (J. Med. Chem. (1996), 39, 3897), en compuestos (4b) (paso c). El cierre del anillo del oxazol usando ácido trifluoroacético y anhídrido trifluoroacético como reactivos generó intermediarios clave (5b) (paso d), que, finalmente, están elaborados mediante hidrobioración de los alcoholes diana (6b), por ejemplo con 9-BBN en THF y consiguiente trabajo oxidativo con H_2O_2 y NaOH (paso e). Finalmente, los alcoholes (6b) pueden convertirse en compuestos de fórmula (3) por ejemplo mediante tratamiento con cloruro de metanosulfonilo en diclorometano en presencia de una base como trietilamina preferiblemente en un rango de temperatura entre $-20^\circ C$ y temperatura ambiente o mediante reacción con tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en solventes como tetrahidrofurano preferiblemente en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los solventes; proporcionando así los compuestos de fórmula (3) como metanosulfonatos, cloruros o bromuros, respectivamente.

Los compuestos de partida de fórmula (3), en donde A es azufre y A^1 es nitrógeno y n es 1 pueden obtenerse por ejemplo de acuerdo con el Esquema VII:

94

Esquema VII



Las tioamidas (1c) son conocidas o pueden prepararse mediante métodos conocidos en el campo, por ejemplo mediante tratamiento de la correspondiente carboxamida con pentasulfuro de fósforo o con Reactivo de Lawesson [2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditiaz-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro] en un solvente como tolueno a temperaturas preferiblemente entre 60°C y la temperatura de reflujo del solvente. Las tioamidas (1c) pueden condensarse con 1,3-dicloroacetona en solventes como acetona o acetonitrilo entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los solventes, seguido por tratamiento con ácido fuerte, por ejemplo ácido sulfúrico concentrado, preferiblemente a temperatura ambiente, propor-

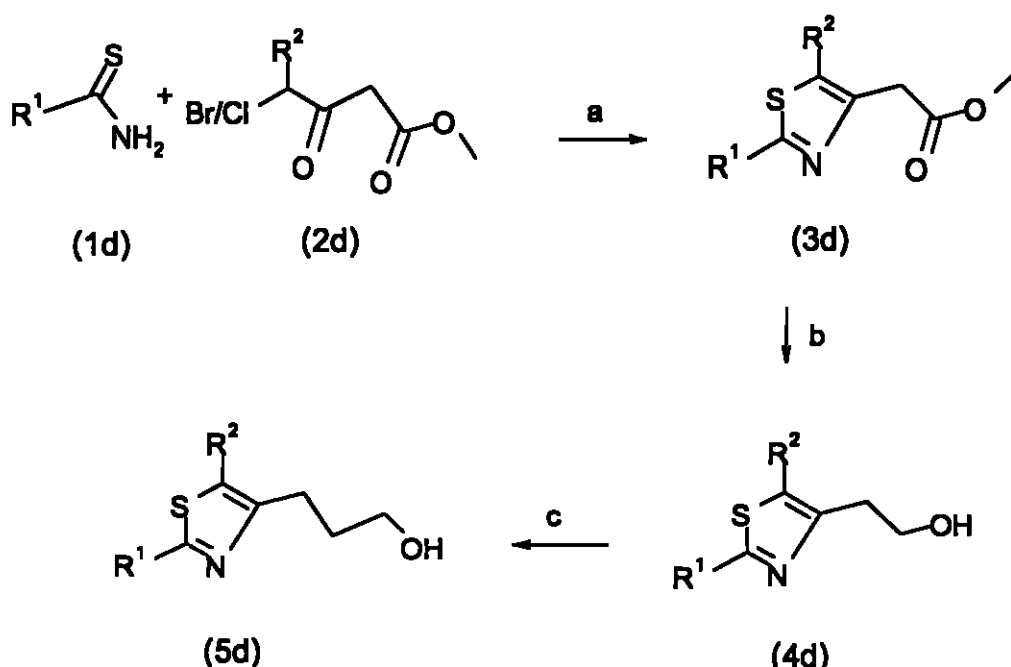
96

95

cionando así compuestos clorometilo (3c) (paso a). Alternativamente, las tioamidas (1c) se condensan con alfa-bromo o alfa-cloro cetonas (4c) en un solvente como etanol, preferiblemente a temperatura de reflujo, para proporcionar aril-tiazoles (5c) portando una función metilo en la posición 4 (paso b) [EP 207453 A2]. Mediante tratamiento de estos aril-tiazoles (5c) con N-clorosuccinimida en solventes como acetonitrilo, preferiblemente a temperatura de reflujo, compuestos clorometilo (6c) son obtenidos (paso c) [comparar WO 0119805 A1].

Los compuestos de partida de fórmula (3), en donde A es azufre y A¹ es nitrógeno y n es 2 o 3 puede obtenerse por ejemplo de acuerdo con el Esquema VIII:

Esquema VIII



La condensación de tioamidas (1d) con un electrófilo adecuado bis-, por ejemplo metil 4-bromo- o 4-cloro-3-oxoalcanoatos (2d), preferiblemente en un solvente como tolue-

97

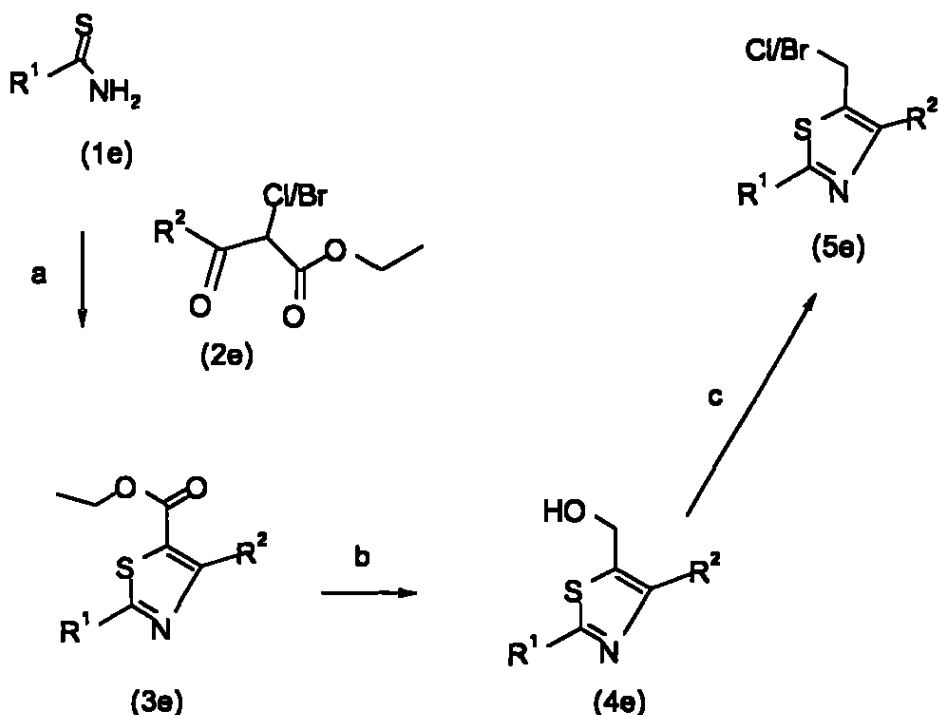
no a temperaturas elevadas (por ejemplo a temperatura de reflujo), proporciona tiazoles (3d) portando una función acetato en la posición 4 (paso a) [comparar WO97/31907 A1]. 4-Bromo-3-oxo-alcanoatos (2d) son conocidos o pueden prepararse mediante métodos conocidos en el campo [comparar WO 01/79202 A1]. Los tiazoles (3d) pueden entonces reducirse, por ejemplo con hidruro de aluminio litio, a tiazoles (4d) (paso b). Opcionalmente, una elongación de la cadena lateral puede realizarse mediante métodos estándar, tales como transformación de la función alcohol en un grupo saliente, por ejemplo un mesilato, efectuando el tratamiento con cianuro, saponificación y reducción, proporcionando tiazoles (5d) con una función hidroxipropilo unida en la posición 4 (paso c). Finalmente, los alcoholes (4d) y (5d) pueden activarse en los mesilatos o tosilatos utilizando procedimientos estándar bien conocidos.

Los compuestos de partida de fórmula (3), en donde A¹ es azufre y A es nitrógeno y n es 1 pueden obtenerse por ejemplo de acuerdo con el Esquema IX.

92

Esquema IX

-47-



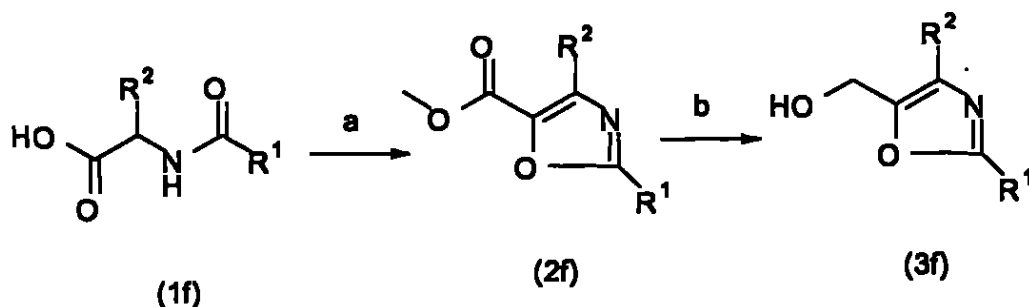
Las tioamidas (1e) son conocidas o pueden prepararse mediante métodos conocidos en el campo, por ejemplo mediante tratamiento de la correspondiente carboxamida con pentasulfuro de fósforo o con reactivo de Lawesson [2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditiaz-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro] en un solvente como tolueno a temperaturas preferiblemente entre 60°C y la temperatura de reflujo del solvente. Las tioamidas (1e) pueden reaccionar con alquilo 2-halo acetoacetatos (2e) en solventes como etanol, preferiblemente a temperatura de reflujo, para proporcionar ésteres tiazolcarboxílicos (3e) (paso a). La reducción de estos ésteres (3e), preferiblemente usando hidruro de aluminio litio en un solvente como éter o tetrahidrofurano, preferiblemente entre 0°C y temperatura ambiente, proporciona alcoholes primarios (4e) (paso b), que pueden utilizarse como tales o pueden convertirse en los correspondientes haluros (5e),

99

por ejemplo mediante tratamiento con cloruro de metanosul-
fonilo en diclorometano en presencia de 2,6-lutidina, pre-
feriblemente entre -20°C y la temperatura de reflujo de
diclorometano [comparar WO 02/28433], mediante tratamiento
5 con cloruro de tionilo en un solvente como diclorometano o
cloroformo preferiblemente a temperaturas entre -20°C y
+50°C o mediante tratamiento con tetrabromometano, trifenil-
fosfina en solventes como tetrahidrofurano a temperaturas
entre 0°C y la temperatura de reflujo del tetrahidrofurano
10 (paso c).

Los compuestos de partida de fórmula (3), en donde A¹ es
oxígeno y A es nitrógeno y n es 1 pueden obtenerse por
ejemplo de acuerdo con el Esquema X.

Esquema X



2-Arilo xazol-5-carboxilatos 4-sustituídos (2f) (R² equiva-
lente a un grupo alquilo o a un cicloalquilo) pueden obte-
nerse a partir de N-aroil-amino ácidos (1f) como se descri-
to en [J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1995, 2335-2336]: i)
los N-aroil-amino ácidos (1f) se tratan con cloruro de oxa-
lilo en solventes como benceno, diclorometano o tetrahidro-
furano preferiblemente a temperatura ambiente seguido por
20 evaporación con adición de tolueno; ii) los intermediarios
brutos así obtenidos son tratados con trietilamina y un

99

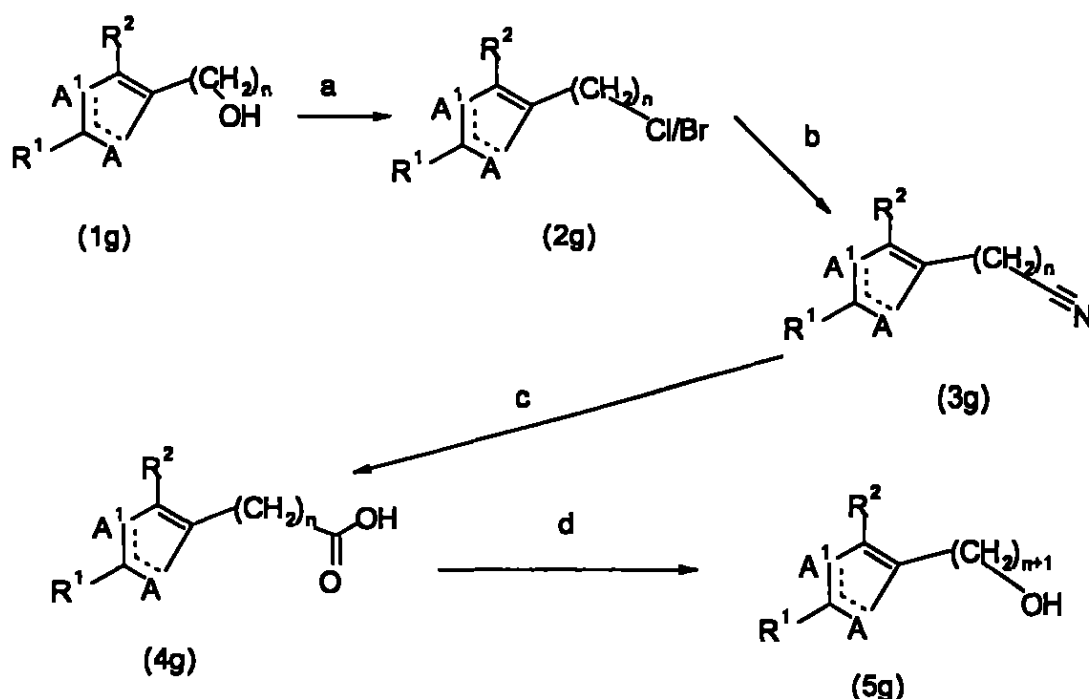
alcohol preferiblemente entre 0°C y temperatura ambiente (paso a). La reducción de la función éster en compuestos (2f) mediante métodos bien conocidos por ejemplo con hidru-
ro de diisobutilo aluminio en un solvente como tetrahidro-
5 furano proporciona alcoholes primarios (3f) (paso b). Fi-
nalmente, los alcoholes (3f) pueden convertirse en compues-
tos de fórmula (3) por ejemplo mediante tratamiento con
cloruro de metanosulfonilo en diclorometano en presencia de
una base como trietilamina preferiblemente en un rango de
10 temperatura entre -20°C y temperatura ambiente o mediante
reacción con tetracloruro de carbono o tetrabromuro de car-
bono y trifenilfosfina en solventes como tetrahidrofurano
preferiblemente en un rango de temperatura entre temperatu-
ra ambiente y la temperatura de reflujo de los solventes;
15 proporcionando así compuestos de fórmula (3) como metano-
sulfonatos, cloruros o bromuros, respectivamente.

Los compuestos de partida de fórmula (3), en donde n es 2 o
3 pueden obtenerse a partir de los compuestos de partida de
fórmula (3), en donde n es 1 o 2, por ejemplo de acuerdo
20 con el Esquema XI.

701

701

Esquema XI



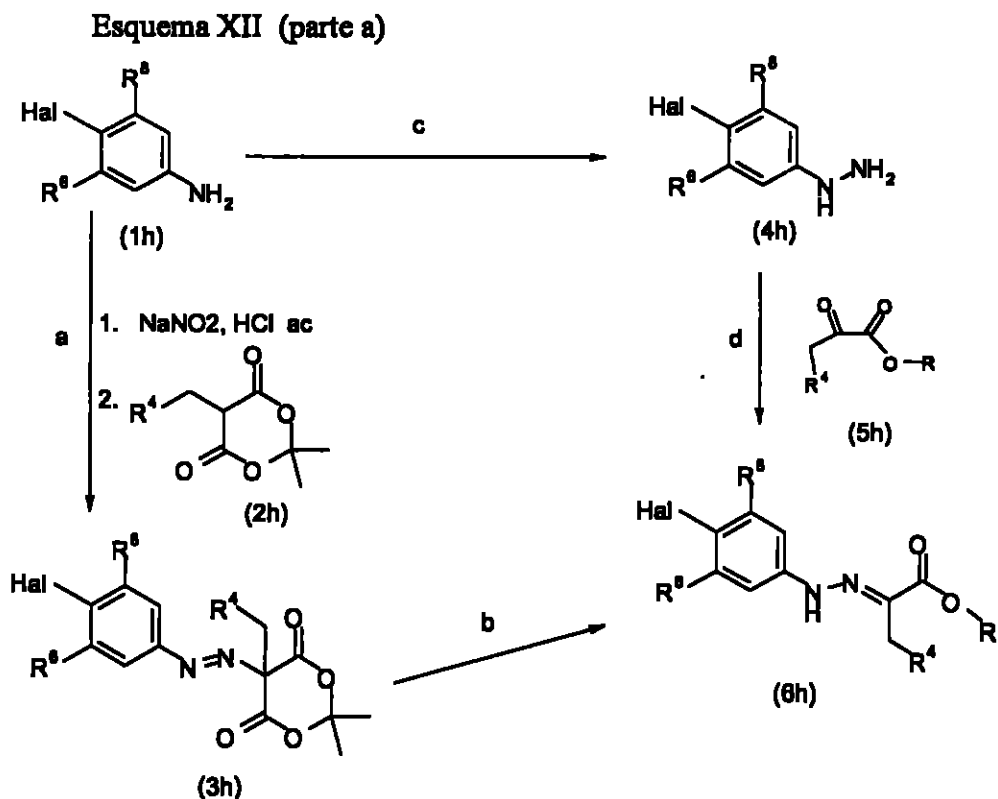
Los aril-oxazol alcanoles o aril-tiazol alcanoles (1g) con una longitud de cadena de n átomos de carbono pueden convertirse en análogos con una longitud de cadena de n+1 átomos de carbono mediante métodos bien conocidos en la materia (Esquema XI), por ejemplo mediante conversión de la función de alcohol primario en un grupo saliente adecuado, por ejemplo un haluro (paso a), reacción con ion cianuro (paso b), saponificación (paso c) seguido por la reducción del ácido formado (compuestos (4g)) a los alcoholes primarios (5g), por ejemplo usando diborano en tetrahidrofurano (paso d). Finalmente, los alcoholes (5g) pueden convertirse en compuestos de fórmula (3) por ejemplo mediante tratamiento con cloruro de metanosulfonilo en diclorometano en presencia de una base como trietilamina preferiblemente en un rango de temperatura entre -20°C y temperatura ambiente o mediante reacción con tetracloruro de carbono o tetrabro-

101

muro de carbono y trifenilfosfina en solventes como tetrahidrofurano preferiblemente en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los solventes; proporcionado así compuestos de fórmula (3) como metanosulfonatos, cloruros o bromuros, respectivamente.

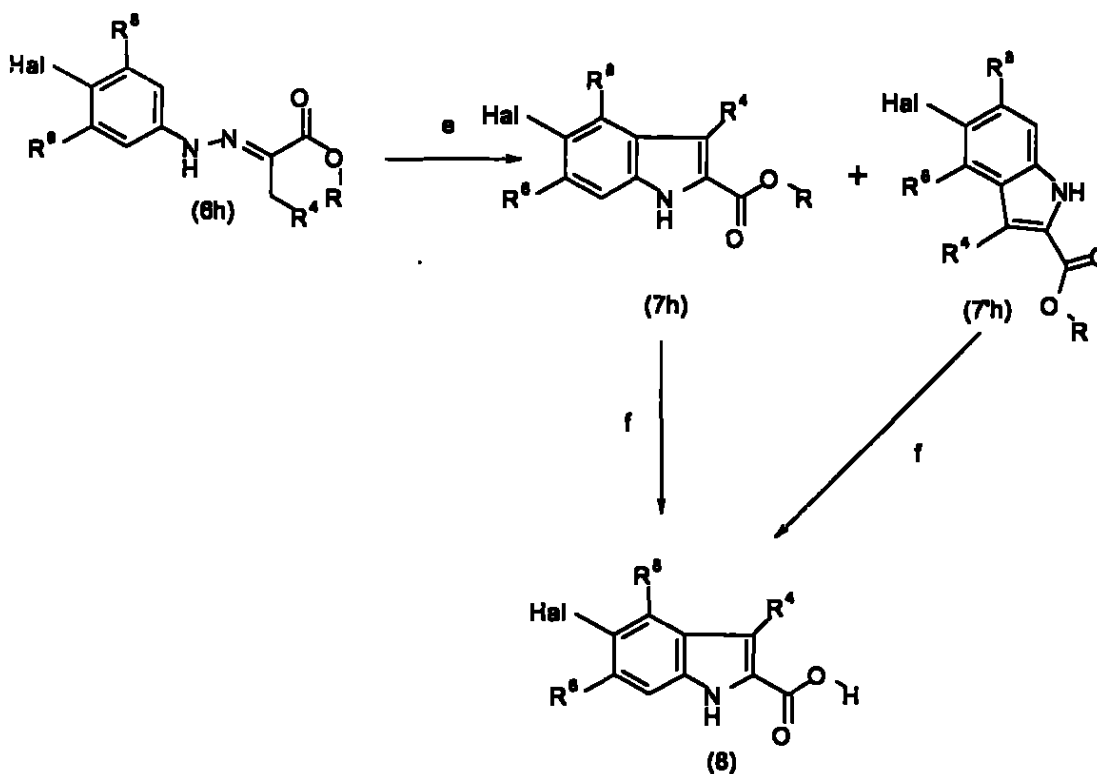
Los compuestos de partida de fórmula (8) pueden obtenerse por ejemplo de acuerdo con el Esquema XII o el Esquema XIII:

La preparación de 2-carboxi halo indoles (8), en donde R^6 representa hidrógeno, alquilo o cicloalquilo, mediante reacciones de síntesis de Indol de Fischer se describe en el Esquema XII; el esquema describe la síntesis de 5-halo indols, pero es igualmente aplicable a aquellos de 6-halo indols, en donde R^5 representa hidrógeno, alquilo o cicloalquilo:



102

R indica alquilo;
Esquema XII (parte b)



R indica alquilo;

Las halo-anilinas (1h) pueden convertirse en diazo ácidos de Meldrum (3h) mediante diazotización de halo-anilinas (1h) con por ejemplo nitrito de sodio en ácido acuoso a temperaturas alrededor de 0 °C seguido por reacción con un ácido de Meldrum (2h) en mezclas de solventes como etanol/agua preferiblemente cerca de pH neutro y en un rango de temperatura entre 0 °C y 60 °C (comparar Organic Process Research & Development (1998), 2, 214-220) (paso a). El tratamiento de compuestos (3h) con un alcoholate, preferiblemente etiloato de sodio, en el correspondiente alcohol, preferiblemente a temperatura ambiente proporciona hidrazones (6h) (comparar Organic Process Research & Development

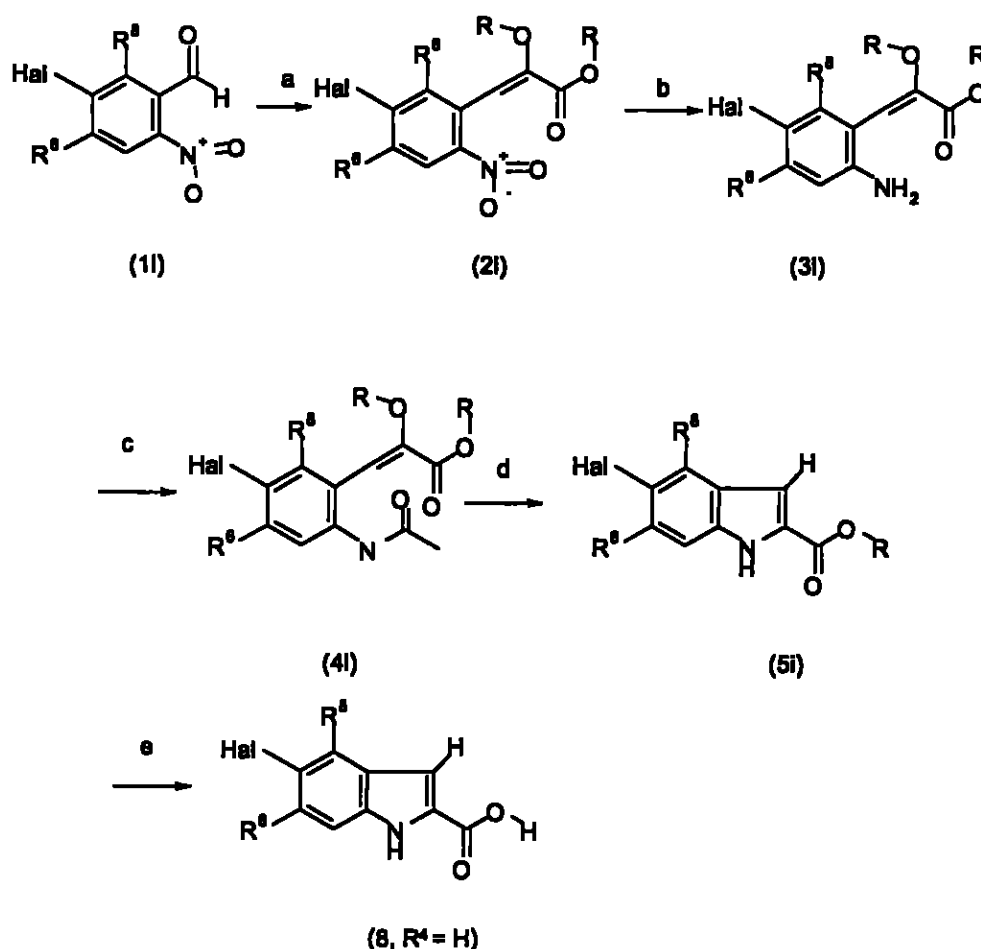
(1998), 2, 214-220) (paso b). Alternativamente, las halo-anilinas (1h) pueden convertirse en hidrazinas (4h) por ejemplo mediante tratamiento con nitrito de sodio en ácido clorhídrico preferiblemente a temperaturas entre -10 °C y temperatura ambiente seguido por subsiguiente reducción de la sal de diazonio formada con por ejemplo cloruro de estaño(II)- preferiblemente en un rango de temperatura similar (paso c). Las hidrazinas (4h) pueden tratarse entonces con derivados de ácido pirúvico (5h) en un solvente como diclorometano o tolueno preferiblemente en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los solventes opcionalmente con la eliminación del agua formada con filtros moleculares o mediante el uso de una trampa Dean Stark proporcionado hidrazonas (6h) (paso d).

La formación de indol puede realizarse entonces mediante tratamiento de hidrazonas (6h) con por ejemplo un ácido fuerte como ácido sulfúrico acuoso o con ácido p-toluenosulfónico en un solvente como tolueno o xileno preferiblemente a elevada temperatura hasta la temperatura de reflujo del solvente o con ácido poli-fosfórico como reactivo y solvente preferiblemente a temperaturas entre 150 °C y 200 °C (comparar J. Chem. Soc. 1955, 3499-3503) (paso e). Comenzando a partir de halo-anilinas asimétricas (1h), se formaron isómeros de indol 7h y 7'h. Los dos isómeros pueden separarse mediante métodos conocidos en la materia, por ejemplo mediante cromatografía o cristalización. El isómero 7h y el isómero 7'h pueden servir como intermediarios para la preparación de los 2-carboxi halo indoles deseados (3),

que se obtienen mediante saponificación de los indol ésteres (7h o 7'h) por ejemplo con hidróxido de litio en una mezcla de dioxano y agua en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y 80 °C (paso f).

- 5 La preparación de 2-carboxi halo indoles (8), en donde R⁶ representa hidrógeno, alquilo o cicloalquilo, comenzando a partir de derivados de orto nitro benzaldehído se describe en el Esquema XIII; el esquema describe la síntesis de 5-halo indols, pero es igualmente aplicable a los 6-halo indols, en donde R⁵ representa hidrógeno, alquilo o cicloalquilo:

Esquema XIII



R indica alquilo;

105

Los derivados orto nitro benzaldehído (1i) reaccionan con una sal de Wittig tal como cloruro de (1,2-dietoxi-2-oxoetil)-trifenil-fosfonio en solventes como isopropanol, diclorometano o tetrahidrofurano o mezclas de los mismos en presencia de una base como carbonato de potasio o guanidina de tetrametilo, preferiblemente entre 0°C y la temperatura de reflujo de los solventes, proporcionando ésteres nitro-fenil acrílicos (2i) como isómeros E y/o Z (paso a). La reducción de ésteres nitro-fenil acrílicos (2i) por ejemplo con polvo de hierro en un solvente como ácido acético preferiblemente entre 60 °C y 100 °C proporciona ésteres amino-fenil acrílicos (3i) (paso b). La acetilación de ésteres amino-fenil acrílicos (3i) bajo condiciones estándar (por ejemplo cloruro de acetilo, trietilamina en diclorometano entre 0 °C y temperatura ambiente) (paso c), proporciona compuestos (4i), que producen la formación de indol mediante el tratamiento con un ácido fuerte como ácido p-toluenosulfónico en un solvente como tolueno preferiblemente a la temperatura de reflujo del solvente (paso d). La saponificación de los indol ésteres (5i) por ejemplo con hidróxido de litio en una mezcla de dioxano y agua en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y 80 °C proporciona entonces 2-carboxi halo indoles (8, R⁴ = H) (paso e).

25 La conversión de un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable se puede llevar a cabo mediante tratamiento de tal compuesto con un ácido inorgánico, por ejemplo un ácido hidrohálico, tal como, por ejemplo, ácido

102

clorhídrico o ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc., o con un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Las correspondientes sales de carboxilato pueden también prepararse a partir de los compuestos de fórmula I mediante tratamiento con bases fisiológicamente compatibles como hidróxido de sodio o potasio o una amina terciaria como trietilamina.

10 La conversión de compuestos de fórmula I en ésteres farmacéuticamente aceptables o amidas puede llevarse a cabo por ejemplo mediante tratamiento de grupos amino o hidroxilo adecuados presentes en las moléculas con un ácido carboxílico tal como ácido acético, con un reactivo condensador como benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (BOP) o N,N-dicilohexilcarbodiimida (DCCI) para producir el éster carboxílico o la amida carboxílica.

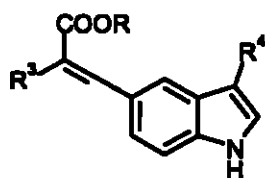
Preferiblemente, la conversión de compuestos de fórmula I en ésteres farmacéuticamente aceptables puede por ejemplo llevarse a cabo mediante tratamiento de compuestos de fórmula (I) en presencia de un reactivo condensador tal como benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (BOP) o N,N-dicilohexilcarbodiimida (DCCI) y 4-dimetilamino-piridina con el correspondiente alcohol en solventes tales como por ejemplo N,N-dimetilformamida de acuerdo con los métodos bien conocidos en la materia.

Es preferido un proceso para la preparación de un com-

107

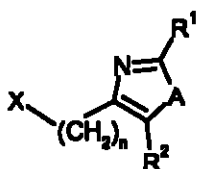
puesto de acuerdo con la fórmula I que comprende una de las siguientes reacciones:

a) reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula



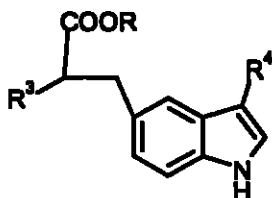
(2')

en presencia de un compuesto de acuerdo con la fórmula



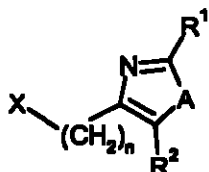
(3')

5 b) reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula



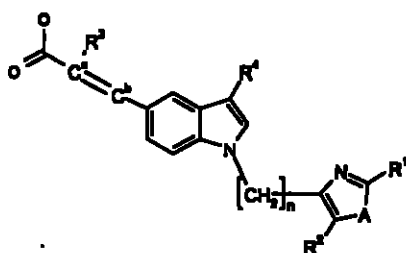
(4')

en presencia de un compuesto de acuerdo con la fórmula



(3'')

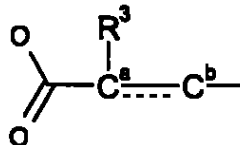
c) hidrogenación de un compuesto de acuerdo con la fórmula en donde



(Ia)

107

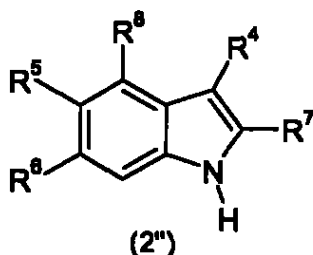
R^3 es alcoxilo o alcoxilo sustituido con uno a tres átomos de halógeno; R^5 es



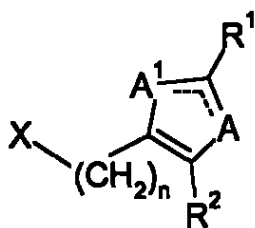
en donde el enlace entre los átomos de carbono C^{a} y C^{b} es un enlace carbono carbono doble o sencillo; R^6 es hidrógeno; R^7 es hidrógeno; R^8 es hidrógeno; A es oxígeno o azufre; A^1 es nitrógeno; X es halógeno o CH_3SO_3 y R es alquilo, arilo o aralquilo.

Más preferido es un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula I que comprende una de las siguientes reacciones:

a) reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula

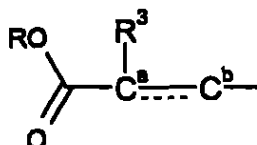


en presencia de un compuesto de acuerdo con la fórmula



(3)

en donde cualquiera de R^5 y R^6 es

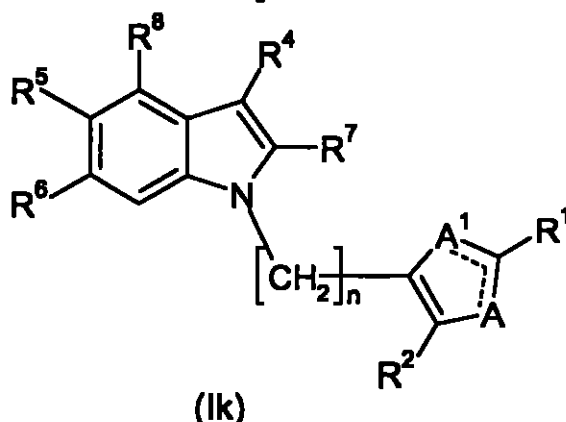


y el otro es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo y, en donde

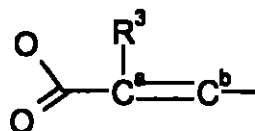
109

el enlace entre los átomos de carbono C^a y C^b es un enlace carbono carbono simple o doble; X es halógeno o CH₃SO₃; R es alquilo, arilo o aralquilo; R¹ a R⁴, R⁷, R⁸, A, A¹ y n son como se ha definido antes. Es preferida la reacción anterior en un solvente como N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona en presencia de una base como por ejemplo hidruro de sodio o potasio ~~terc~~-butilato, preferible entre 0 °C y temperatura ambiente seguido por hidrólisis de la función éster, preferiblemente con LiOH o NaOH en mezclas de solventes como dioxano/agua, tetrahidrofurano o etanol/agua preferible entre 0 °C y temperatura ambiente. Más preferido es la reacción anterior en presencia de KOH en DMSO entre 0°C y 80°C preferiblemente a 22°C.

b) hidrogenación de un compuesto de acuerdo con la fórmula



15 en donde cualquiera de R⁵ y R⁶ es



y el otro es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo; y en donde el enlace entre los átomos de carbono C^a y C^b es un doble enlace carbono carbono; R¹ a R⁴, R⁷, R⁸, A, A¹ y n son como se ha definido antes. Es preferida la hidrogenación anterior en presencia de paladio sobre carbón en solventes como

111

110

metanol, etanol, diclorometano o tetrahidrofurano o mezclas de los mismos.

Intermediarios preferidos son:

- (Z)-2-Etoxi-3-(1H-indol-5-il)-acrilato de etilo;
- 5 rac-2-Etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de etilo;
- (S)-2-Etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propiónico ácido;
- (S)-2-Etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de metilo;
- (R)-2-Etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de etilo;
- (Z)-3-(1H-Indol-5-il)-2-metoxi-acrilato de bencilo;
- 10 rac-2-Etoxi-3-(3-metil-1H-indol-5-il)-propionato de etilo;
- rac-2-Etoxi-3-(2-metil-1H-indol-5-il)-propionato de etilo;
- rac-3-(1H-Indol-5-il)-2-propoxi-propionato de metilo;
- rac-3-(1H-Indol-5-il)-2-fenoxi-propionato de metilo;
- rac-3-(1H-Indol-5-il)-2-isopropoxi-propionato de metilo;
- 15 rac-2-But-3-eniloxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de metilo;
- rac-2-Etoxi-3-(4-metil-1H-indol-5-il)-propionato de etilo y
- rac-2-Etoxi-3-(1H-indol-6-il)-propionato de etilo.

Tal como se ha descrito antes, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden utilizarse como
20 medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas por agonistas de PPAR α y/o PPAR γ .

Ejemplos de tales enfermedades son diabetes, particularmente diabetes mellitus no insulino dependiente, presión sanguínea elevada, niveles de lípidos y colesterol elevados,
25 enfermedades ateroscleróticas, síndrome metabólico, disfunción endotelial, enfermedad procoagulante, dislipidemia, síndrome del ovario poliquístico, enfermedades inflamatorias (como por ejemplo, enfermedad de crown, enfermedad

712

ul

del intestino inflamado, colitis, pancreatitis, colésta-
sis/fibrosis del hígado, y enfermedades que tienen un com-
ponente inflamatorio como por ejemplo, enfermedad de Alz-
heimer o función cognitiva deteriorada/mejorable) y enfer-
medades proliferativas (cáncer como por ejemplo, liposarco-
ma, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer pancreático
y cáncer de mama). El uso del medicamento para el trata-
miento y/o prevención de diabetes mellitus no insulino de-
pendiente es preferido.

10 Los compuestos de fórmula I descritos anteriormente
para su uso como sustancias terapéuticamente activas son
otro objeto de la invención. Es preferido el uso como sus-
tancias terapéuticamente activas para la prevención y/o
terapia de diabetes, diabetes mellitus no insulino depen-
diente, presión sanguínea elevada, niveles de lípidos y
15 colesterol elevados, enfermedades ateroscleróticas y parti-
cularmente preferido diabetes mellitus no insulino depen-
diente.

También son objeto de la invención compuestos descri-
tos anteriormente para la preparación de medicamentos para
la prevención y/o terapia de enfermedades que están modula-
das por agonistas de PPAR α y/o PPAR γ , preferiblemente para
la producción de medicamentos para la prevención y/o tera-
pia de diabetes, diabetes mellitus no insulino dependiente,
25 presión sanguínea elevada, niveles de lípidos y colesterol
elevados, enfermedades ateroscleróticas, síndrome metabóli-
co, y particularmente preferido diabetes mellitus no insu-
lino dependiente.

12

De forma similar un objeto de la invención son composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I descrito anteriormente y un vehículo terapéuticamente inerte. Otro objeto de la presente invención es la composición farmacéutica anterior que además comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de lipasa particularmente, en donde el inhibidor de lipasa es orlistat.

Un objeto de la invención es también el uso de compuestos descritos anteriormente para la producción de medicamentos, particularmente para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas por agonistas de PPAR α y/o PPAR γ , preferiblemente diabetes, diabetes mellitus no insulino dependiente, presión sanguínea elevada, niveles de lípidos y colesterol elevados, enfermedades ateroscleróticas y particularmente preferido diabetes mellitus no insulino dependiente.

Otro objeto de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula I en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas por agonistas de PPAR α y/o PPAR γ en un paciente que también está recibiendo tratamiento con un inhibidor de lipasa. Es preferido el uso anterior, en donde el inhibidor de lipasa es orlistat. Particularmente preferido es el uso anterior para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, en donde las enfermedades son diabetes, diabetes mellitus no insulino dependiente, presión sanguínea elevada, niveles de lípidos y colesterol elevados, enferme-

7/

dades ateroscleróticas y particularmente preferido diabetes mellitus no insulino dependiente.

Otro objeto de la invención comprende compuestos que están elaborados de acuerdo con uno de los procedimientos
5 descritos.

Otro objeto de la invención es un método para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas por agonistas de PPAR α y/o PPAR γ , preferiblemente diabetes, diabetes mellitus no insulino dependiente, presión sanguínea elevada, niveles de lípidos y colesterol elevados, enfermedades ateroscleróticas y particularmente preferido diabetes mellitus no insulino dependiente, en donde una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I es administrado. Otro objeto de la presente invención es el método
10 anterior que además comprende la administración a un human de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de lipasa, particularmente, en donde el inhibidor de lipasa es orlistat. El método anterior para la administración simultánea, separada o secuencial es también un objeto de la
15 presente invención.
20

Procedimientos del Ensayo

Los siguientes ensayos pueden utilizarse para determinar la actividad de los compuestos de fórmula I.

La información anterior de los ensayos realizados pueden encontrarse 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.

7/5

114

Los clones de cDNA de longitud completa para PPAR α humano y PPAR γ de ratón se obtuvieron mediante RT-PCR a partir de cRNA de adiposo humano y de hígado de ratón, respectivamente, clonados dentro de vectores plasmídicos y verificados por secuenciación de DNA. Los vectores de expresión bacterianos y mamíferos se construyeron para producir glutatión-s-transferasa (GST) y con proteínas de dominio de unión a DNA Gal4 fusionados a los dominios de unión de ligandos (LBD) de PPAR γ (aa 174 a 476) y PPAR α (aa 167 a 469). Para cumplir esto, las porciones de las secuencias clonadas que codifican el LBDs se amplificaron de los clones de longitud entera por PCR y luego subclonados dentro de los vectores plasmídicos. Los clones finales se verificaron por análisis de secuencia de DNA.

Se realizó la inducción, expresión, y purificación de proteínas de unión GST-LBD en células de *E. coli* cepa BL21(pLysS) por métodos estándares (Ref: Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Press, editado por Ausubel et al.).

20 Ensayos de unión de radioligandos

Se ensayó la unión del receptor de PPAR α en TKE10 (10 mM Tris-HCl, pH 8, 50 mM KCl, 2mM EDTA, 0,1mg/ml de BSA libre de ácidos grasos y 10 mM DTT). Por cada reacción de 96 pocillos un equivalente de 2,4 ug de proteína de fusión GST-PPAR α -LBD y radioligando, por ejemplo 40000 dpm de ácido 2(S)-(2-benzoil-fenilamino)-3-{4-[1,1-ditritio-2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}-propiónico, se incubaron en 100 ul de volumen a TA durante 2 hrs. El li-

116

gando unido se eliminó del ligando sin unir mediante separación en fase sólida usando placas MultiScreen (Millipore) relleno con 80 μ l de SG25 de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

5 Se ensayó la unión del receptor de PPAR γ en TKE50 (50mM Tris-HCl, pH 8, 50 mM KCl, 2mM EDTA, 0,1 mg/ml de BSA libre de ácidos grasos y 10 mM DTT). Por cada reacción de 96 pocillos un equivalente de 140 ng de proteína de fusión GST-PPAR α -LBD se unió a 10 μ g de cuentas SPA (PharmaciaAmers-

10 ham) en un volumen final de 50 μ l por agitación. Se incubó la mezcla resultante durante 1 hora a temperatura ambiente y se centrifugó durante 2 min a 1300g. El sobrenadante que contiene proteínas no unidas se extrajo y el pellet semise-

15 disolvió en 50 μ l de TKE. Para la unión del radioligando por ejemplo, se añadieron 10000 dpm del ácido 2(S)-(2-benzoil-fenilamino)-3-{4-[1,1-ditritio-2-(5-metil-2-fenil-

oxazol-4-il)-etoxi]-fenil}- propiónico o ácido 2,3-

20 ditritio-2(S)-metoxi-3-{4-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etoxi]-benzo[b]tiofen-7-il}-propiónico en 50 μ l, se incubó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se realizó un conteo de proximidad por centelleo. Todos los ensayos de unión se realizaron en placas de 96 pocillos y la cantidad de ligando de unión se midió en una Packard Top-

25 Count usando OptiPlates (Packard). Se determinó la unión no específica en presencia de 10^{-4} M de un compuesto no marcado. Las curvas de dosis respuesta se hicieron por triplicado dentro de un rango de concentración de 10^{-10} M a 10^{-4} M.

Ensayos del gen marcador de la transcripción de la Lucifera-
rasa.

Células de riñón de crías de hámster (BHK21 ATCC CCL10) crecieron en medio DMEM que contiene 10% FBS a 37°C en una atmósfera de 95%O₂:5%CO₂. Se sembraron las células en placas de 6 pozos a una densidad de 10⁵ células/pocillo y luego se transfectó en serie con el plásmido de expresión pFA-PPAR γ -LBD o pFA-PPAR α -LBD más el plásmido marcador pFR-luc y un plásmido de expresión que codifica la forma secretable de la fosfatasa alcalina (SEAP) como un control de normalización. La transfección se logró con el reactivo Fugeno 6 (Roche Molecular Biochemicals) de acuerdo con el protocolo sugerido. Seis horas tras la transfección, las células se cultivaron por tripsinización y se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad de 10⁴ células/pocillo. Tras 24 horas dejando unir las células, el medio se extrajo y se sustituyó con 100 μ l de medio libre de rojo de fenol que contiene las sustancias de prueba o ligandos de control (concentración final DMSO: 0,1%). Seguido de la incubación de las células durante 24 horas con sustancias, 50 μ l del sobrenadante se recuperó y se analizó durante la actividad de SEAP (Roche Molecular Biochemicals). El resto del sobrenadante se descartó, se añadieron 50 μ l PBS por pocillo seguido por un volumen de reactivo de luz constante de Luciferasa (Roche Molecular Biochemicals) para lizar las células e iniciar la reacción de la luciferasa. Se midió la luminiscencia de ambas SEAP y luciferasa en un Packard Top-Count. La actividad de la luciferasa se normalizó con el

control SEAP y se expresó la activación transcripcional en presencia de una sustancia de prueba como tantas veces la activación sobre las células incubadas en ausencia de la sustancia. Los valores de CE50 se calcularon usando el programa de Xlfit (ID Business Solutions Ltd. UK).

Los compuestos de la presente invención presentan valores de IC₅₀ de 0,1 nM a 50 µM, preferiblemente 1 nM a 10 µM, particularmente 1 - 3500 nM, más preferido 20 a 1000 nM, para PPARα y PPARγ. Los compuestos además presentan valores de EC₅₀ de 0.1 nM a 50 µM, preferiblemente 1 nM a 10 µM, más preferiblemente 1 - 3500 nM, particularmente 20 a 1000 nM, para PPAR α y PPARγ.

La siguiente tabla muestra los valores medidos para algunos compuestos seleccionados de la presente invención y para un compuesto ya conocido en el campo (por ejemplo: Rosiglitazone, Drugs 1999, Vol 57(6), 921-930).

	PPARα IC ₅₀ (µM)	PPARγ IC ₅₀ (µM)	PPARα EC ₅₀ (µM)	PPARγ EC ₅₀ (µM)
Ejemplo 5	0,24	0,36	1,52	0,17
Ejemplo 8	0,28	0,40	0,19	0,56
Ejemplo 18	0,03	0,18	0,08	0,13
Ejemplo 21	0,03	0,005	0,03	0,07
Ejemplo 25	0,12	0,05	0,06	0,05
Ejemplo 39	0,06	0,11	0,47	0,02
Ejemplo 44	1,64	1,41	5,24	2,70
Rosiglitazo- ne	inactivo	1,1	inactivo	0,41

Los compuestos de fórmula I y sus sales y ésteres far-

macéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo forma de preparaciones farmacéuticas para administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, peroralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones, emulsiones o suspensiones, rectalmente, por ejemplo, en forma de supositorios, parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones de inyectables o soluciones en infusión, o tópicamente, por ejemplo, en forma de ungüentos, cremas o aceites.

La producción de las preparaciones farmacéuticas se puede efectuar de una manera que será familiar para alguien experimentado en la materia proporcionando los compuestos de la fórmula (I) descritos y sus farmacéuticamente aceptables, en una forma de administración galénica junto con transportadores líquidos o sólidos compatibles terapéuticamente, inertes, no tóxicos, y adecuados, y si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.

Materiales transportadores adecuados no son sólo materiales transportadores inorgánicos, sino también materiales transportadores orgánicos. Así, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o estas sales se pueden usar como materiales transportadores para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Materiales transportadores adecuados para las cápsulas de gelatina blanda son por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles líquidos y semisólidos (dependiendo de la naturaleza del ingre-

diente activo no son necesarios los transportadores en el caso de cápsulas de gelatina blanda). Materiales transportadores adecuados durante la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertida y similares. Materiales transportadores adecuados para soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Materiales transportadores adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites endurecidos o naturales, ceras, grasas y polioles líquidos o semi-líquidos. Materiales transportadores adecuados para preparaciones tópicas son glicéridos, glicéridos sintéticos y semi-sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes de grasas líquidas, esteroides, polietilenglicoles y derivados de celulosa.

Estabilizadores usuales, conservantes, agentes de emulsión y humectantes, agentes de mejora de la consistencia, agentes de mejora del sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias tampones, solubilizantes, colorantes y agentes de enmascaramiento y antioxidantes entran en consideración como adyuvantes farmacéuticos.

La dosis de los compuestos de la fórmula I puede variar dentro de los límites dependiendo de la enfermedad a controlar, la edad y las condiciones individuales del paciente, y el modo de administración, y se adaptará, naturalmente a los requisitos individuales en cada caso en particular, para pacientes adultos una dosis diaria de cerca de 0,1 mg a 1000 mg, especialmente de alrededor de 0,1 mg a

alrededor de 100 mg, viene en consideración. Más preferido para dosis diarias para pacientes adultos está cerca de 1 mg a 1000 mg, especialmente de alrededor de 1 mg a alrededor de 100 mg. Dependiendo de la dosis es conveniente administrar la dosis diaria en varias dosis unitarias.

Las preparaciones farmacéuticas convenientemente contienen alrededor de 0,05-500 mg, preferiblemente 0,05-100 mg, de un compuesto de fórmula I. Preparaciones farmacéuticas preferidas comprenden alrededor de 0,5-500 mg, preferiblemente 0,5-100 mg, de un compuesto de fórmula I.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención en más detalles. Sin embargo, no intentan limitar el alcance de ninguna manera.

Ejemplos

15 a) Preparación de intermediarios:

Preparación 1

rac-2-Etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de etilo

a) (Z)-2-Etoxi-3-(1H-indol-5-il)-acrilato de etilo

A una solución de 25,73 g de cloruro de (1,2-dietoxi-2-oxoetil)trifenil fosfonio en 200 ml de diclorometano se añadió a 0°C 8,0 ml de tetrametil guanidina y la mezcla se atemperó a 22°C. La mezcla se trató con 5,81 g de 5-formil-indol y se continuó agitando a 40°C durante 16 h. La mezcla se trató de nuevo con 25,73 g de la sal de Wittig y 8,0 ml de tetrametil guanidina y se continuó agitando a 40°C durante 24 h tras las cuales la conversión se completó. La mezcla se evaporó y el residuo se particionó entre AcOEt y agua. La fase orgánica se secó, se evaporó y el residuo se

sometió a cromatografía en sílice (n-hexano/AcOEt, 2:1) para dar 9,80 g del compuesto del título en forma de aceite que solidificó una vez se conservó a 22°C para dar un sólido de color amarillo pálido. MS: (M)⁺ 259,2.

5 b) rac-2-Etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de etilo

Una suspensión de 9,7 g de (Z)-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-acrilato de etilo en 100 ml de EtOH y 1,0 g de Pd/C (10%) se hidrogenó a 22°C durante 2 h tras las que la recogida de hidrógeno cesó. La suspensión se filtró, el filtrado se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en sílice (n-hexano/AcOEt, 2:1) para dar 8,7 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS: (M)⁺ 261,2.

Preparación 2

15 (R)-2-Etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de etilo y (S)-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de metilo

Una solución de 5,00 g de rac-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de etilo en 170 ml de t-butil metil éter se emulsionó con 675 ml de cloruro sódico 0,1 M, fosfato sódico 3mM pH 7,0 mediante agitación energética. Se añadieron 200 mg de Chirazime L-6 (comercialmente disponible de Roche Diagnostics) y el pH se mantuvo a 7,0 mediante la adición controlada de una solución de hidróxido sódico 0,1 N (f-stat) bajo agitación energética. Tras el consumo de 81,6 ml (conversión del 43%; 5,7 h) la mezcla de reacción se extrajo (2 x 500 ml diclorometano) para dar el etil éster (R)-enriquecido. La fase acuosa se acidificó hasta pH 2,5 y se extrajo (3 x 500 ml diclorometano) para dar 1,64 g de ácido (S)-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propiónico en forma de espuma

122

de color amarillo, ee = 94% (Chiralcel-OJ, 25cm x 4,6mm; 80% heptano / 20% (EtOH + 1,5% TFA). MS: (M)+ 233,1. $[\alpha]_D = -30,0^\circ$ (1,1% en EtOH).

Una solución en agitación de 0,70 g del (S)-ácido en 6 ml de metanol y 0,6 ml de agua se trató con una solución 0,6 M de diazometano en etil éter hasta que la evolución de gas cesó (15 ml). La mezcla se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en RP-18 (CH₃CN/H₂O, 1:1) para dar 0,37 g de (S)-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de metilo en forma de aceite de color marrón. MS: (M+H)⁺ 248,2.

El éster (R)-enriquecido (2,91 g, 81% ee) se sometió a una segunda hidrólisis enzimática análoga (100 ml t-butil metil éter, 400 ml de tampón, 30 mg Chirazime L-6). Tras un consumo de 12,4 ml de agente de titulación (45h) la mezcla de reacción se extrajo (3 x 500 ml diclorometano) para dar 2,45 g de (R)-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de etilo en forma de aceite de color marrón, ee = 96% (ver las condiciones anteriores). MS: (M+H)⁺ 262,1, (M+NH₄)⁺ 279,1. $[\alpha]_D = +10,5^\circ$ (1,1% en EtOH).

20

Preparación 3

(Z)-3-(1H-indol-5-il)-2-metoxi-acrilato de bencilo

A una solución de 3,70 g de cloruro de (1-metoxi-2-benciloxi-oxoetil)trifenil fosfonio en 60 ml de diclorometano se añadieron a 0°C 1,07 ml de tetrametil guanidina y la mezcla se atemperó a 22°C. La mezcla se trató con 2,25 g de 5-formil-indol y se continuó agitando a 40°C durante 16 h. La mezcla se trató de nuevo con 3,70 g de la sal de Wittig y con 1,07 ml de tetrametil guanidina y se continuó

74

agitando a 40° durante 24 h tras las cuales la conversión se completó. La mezcla se evaporó y el residuo se particionó entre AcOEt y agua. La fase orgánica se secó, se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (n-
5 hexano/AcOEt, 4:1) para dar 1,67 g de el compuesto del título como un aceite amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 308,2.

Preparación 4

rac-2-Etoxi-3-(3-metil-1H-indol-5-il)-propionato de etilo

En analogía a los procedimientos descritos en la preparación 1 a) y 1 b), el 3-metil-1H-indol-5-carbaldehído [Helv. Chim. Acta (1968), 51(7), 1616-28] reaccionó con cloruro de (1,2-dietoxi-2-oxoetil)trifenil fosfonio en diclorometano en presencia de tetrametil guanidina para dar (Z)-2-etoxi-
10 3-(3-metil-1H-indol-5-il)-acrilato de etilo, que se hidrogenó a continuación para obtener el compuesto del título en forma de aceite incoloro.

MS: (M+H)⁺ 276,3.

Preparación 5

rac-2-Etoxi-3-(2-metil-1H-indol-5-il)-propionato de etilo

20 a) 2-Metil-1H-indol-5-carbaldehído

Una mezcla de 3,9 g de 2-metil-1H-indol-5-carbonitrilo [Journal of Organic Chemistry (1994), 9(21), 6372-7], 7,22 g de hipofosfito sódico monohidrato y 2,60 g de Raney-Nickel en 110 ml de ácido acético (50%) / piridina 1:1 se
25 agitó a 45 °C durante 75 min. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró (dicalite), entonces el filtrado se puso en agua helada y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron

con agua, se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron. El residuo cristalizó a partir de n-heptano para dar 3,19 g de 2-metil-1H-indol-5-carbaldehído en forma de un sólido de color rojo claro.

5 MS: (M)⁺ 159,1.

b) rac-2-Etoxi-3-(2-metil-1H-indol-5-il)-propionato de etilo

En analogía a los procedimientos descritos en la preparación 1 a) y 1 b), 2-metil-1H-indol-5-carbaldehído reaccionó con cloruro de (1,2-dietoxi-2-oxoetil)trifenil fosfonio en diclorometano en presencia de tetrametil guanidina para dar (Z)-2-etoxi-3-(2-metil-1H-indol-5-il)-acrilato de etilo, que se hidrogenó a continuación para obtener el compuesto del título en forma de aceite incoloro.

15 MS: (M+H)⁺ 276,3.

Preparación 6

rac-3-(1H-Indol-5-il)-2-propoxi-propionato de metilo

a) 1-(2-Trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indol-5-carbaldehído

A una suspensión agitada de 5,45 g de hidruro sódico (55% en aceite mineral) en 100 ml de N,N-dimetilformamida se añadió una solución enfriada a 0-5°C de 16,8 g de indol-5-carboxaldehído en 100 ml de N,N-dimetilformamida seguido de 24,46 ml de cloruro de 2-(trimetilsilil)-etoximetilo. La mezcla de reacción entonces se dejó atemperar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 16 horas. Entonces se puso en hielo, se neutralizó el pH a 4 con HCl (1N) y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato

125

magnésico y se evaporaron para dar un aceite de color marrón, que se purificó por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de n-heptano/EtOAc) para obtener 25,52 g de 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indol-5-carbaldehído en forma de aceite de color amarillo pálido.

MS: (M)⁺ 275,2.

b) 3-Hidroxi-2-propoxi-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indol-5-il]-propionato de etilo (mezcla de diastereómeros)

10 A una solución de 30 mmol de diisopropilamida de litio en 50 ml de tetrahidrofurano se añadieron a -78°C 4,39 g de propoxi-acetato de etilo [Journal of the American Chemical Society (1996), 118(41), 9901-9907] disueltos en 25 ml de tetrahidrofurano; tras 30 min. Agitando a -78°C, se añadió
15 una solución de 3,31 g de 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indol-5-carbaldehído en 30 ml de tetrahidrofurano y tras otros 30 min., la mezcla de reacción se trató con 25 ml de H₂O y entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente. Entonces se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron para dar un aceite de color marrón pálido que se purificó por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de n-heptano / EtOAc) para proporcionar 4,65 g de 3-hidroxi-2-propoxi-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indol-5-il]-propionato de etilo (mezcla de diastereómeros) en forma de aceite de color amarillo.

MS: (M+ NH₄)⁺ 439,4.

122

c) 2-Propoxi-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indol-5-il]-(Z,E)-acrilato de etilo

3,67 g de 3-hidroxi-2-propoxi-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indol-5-il]-propionato de etilo (mezcla de los dos diastereómeros) se disolvieron en 100 ml de diclorometano y se enfriaron a 0°C; entonces se trataron con 1,40 ml de trietil amina seguido de 0,67 ml de cloruro de metanosulfonilo. Tras agitación durante 2 horas a 0°C, la mezcla de reacción se puso en una solución en frío de hidrogenocarbonato sódico en agua y se extrajo con acetato de etilo para obtener tras el secado sobre sulfato magnésico y evaporación 3,65 g de 3-cloro-2-propoxi-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indol-5-il]-propionato de etilo bruto (mezcla de diastereómeros). Este intermediario bruto se disolvió en 100 ml de tetrahidrofurano y se trató con 3,82 g de 1,8-diazabicyclo[5,4,0.]undec-7-eno(1,5,5). La mezcla de reacción entonces se agitó durante 8 horas a 50°C; a continuación se puso en hielo, se neutralizó hasta pH 4 con HCl (1N) y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron para dar un aceite de color marrón pálido que se purificó por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de n-heptano / EtOAc) para proporcionar 1,84 g de 2-propoxi-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indol-5-il]-(Z,E)-acrilato de etilo en forma de aceite de color amarillo pálido.

MS: (M+H)⁺ 404,5.

d) rac-2-Propoxi-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-

127

indol-5-il]-propionato de etilo

1,81 g de 2-propoxi-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indol-5-il]-(Z,E)-acrilato de etilo se hidrogenaron con 0,45 g de Pd-C 10% en 75 ml etanol; tras 90 min., la mezcla
5 de reacción se filtró y se evaporó para dar 1,67 g de producto bruto que se purificó por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de n-heptano / EtOAc) para dar 1,43
g de rac-2-propoxi-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indol-5-il]-propionato de etilo en forma de aceite de color
10 amarillo pálido.

MS: (M+H)⁺ 406,4.

e) ácido rac-2-Propoxi-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indol-5-il]-propiónico

1,23 g de rac-2-propoxi-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indol-5-il]-propionato de etilo se disolvieron en
15 40 ml de dioxano; entonces se trató con 7,6 ml de hidróxido de litio (1 molar en agua) y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La extracción de la mezcla de reacción con H₂O / HCl y diclorometano, seguido del secado de la
20 fase orgánica con sulfato sódico y la evaporación, proporcionó 1,27 g de producto bruto, que se purificó por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de n-heptano / EtOAc) proporcionando 0,98 g de ácido rac-2-propoxi-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indol-5-il]-propiónico en
25 forma de aceite de color amarillo pálido.

MS: (M-H)⁻ 376,3.

f) ácido rac-3-(1H-Indol-5-il)-2-propoxi-propiónico

0,96 g de ácido rac-2-propoxi-3-[1-(2-trimetilsilanil-

129

etoximetil)-1H-indol-5-il]-propiónico se disolvieron en 40 ml de N,N-dimetilformamida. Se añadieron 0,94 ml de etileno diamina, seguido de 7,63 ml de una solución de fluoruro de tetra-butilamonio (1 molar en tetrahidrofurano); entonces
5 se añadió una cantidad pequeña de tamices moleculares a la mezcla de reacción y se calentó a 80°C. Tras 6 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se puso en agua helada y se extrajo 3 veces con diclorometano. Las fases orgánicas se lavaron con agua, se
10 secaron sobre MgSO₄, se filtraron de nuevo y se evaporaron. El ácido rac-3-(1H-indol-5-il)-2-propoxi-propiónico bruto se usó durante el próximo paso sin purificación.

g) rac-3-(1H-Indol-5-il)-2-propoxi-propionato de metilo

El ácido rac-3-(1H-indol-5-il)-2-propoxi-propiónico bruto
15 se disolvió en 5 ml de N,N-dimetilformamida, se añadieron 0,54 g de hidrogenocarbonato sódico seguidos de 0,32 ml de yoduro de metilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas, entonces se puso en agua helada y se extrajo 3 veces con acetato de etilo; tras el secado sobre
20 MgSO₄ y la evaporación, el producto bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de n-heptano / acetato de etilo) para obtener 0,47 g de rac-3-(1H-indol-5-il)-2-propoxi-propionato de metilo en forma de aceite de color amarillo pálido.

25 MS: (M)⁺ 261,1

Preparación 7

rac-3-(1H-Indol-5-il)-2-fenoxi-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en las prepara-

ciones 6 b) a 6 g), el compuesto del título se obtuvo a partir de 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indol-5-carbaldehído [preparación 6 a)] y fenoxi-acetato de etilo en forma de aceite incoloro.

5 MS: (M+H)⁺ 296,2.

Preparación 8

rac-3-(1H-Indol-5-il)-2-isopropoxi-propionato de metilo

En analogía a los procedimientos descritos en las preparaciones 6 b) a 6 g), el compuesto del título se obtuvo a partir de 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indol-5-carbaldehído [preparación 6 a)] e isopropoxi-acetato de etilo [Tetrahedron (1982), 38(17), 2733-9] en forma de sólido de color amarillo pálido.

MS: (M+H)⁺ 262,1.

15

Preparación 9

rac-2-But-3-eniloxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de metilo

a) 1-Bencenosulfonil-1H-indol-5-carbaldehído

15,8 g de indol-5-carboxaldehído se disolvieron en 300 ml de tetrahidrofurano y se enfriaron a 0°C. Entonces, se añadieron 5,12 g de hidruro sódico (55% en aceite mineral) en pequeñas porciones seguidas de una adición gota a gota lenta de 15,2 ml de cloruro de bencenosulfonilo. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y la agitación continuó durante 16 horas. Entonces se puso en hielo, se neutralizó hasta pH 4 con HCl (1N) y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron para dar un producto bruto que se purificó por cromato-

130

grafía (gel de sílice, eluyente: gradiente de n-heptano / acetato de etilo) para proporcionar 4,09 g de 1-bencenosulfonil-1H-indol-5-carbaldehído en forma de sólido de color rosa.

5 MS: (M)⁺ 285,1.

b) 3-(1-Bencenosulfonil-1H-indol-5-il)-2-but-3-eniloxi-3-hidroxi-propionato de etilo (mezcla de diastereómeros)

17

A una solución de 17,7 ml de diisopropilamida de litio (2 molar en tetrahidrofurano) en 40 ml de tetrahidrofurano se
10 añadió una solución de 5,61 g de but-3-eniloxi-acetato de etilo [Tetrahedron (1982), 38(17), 2733-9] en 30 ml de tetrahidrofurano a -78°C. Tras agitación durante 30 min., se
añadió una solución de 4,05 g de 1-bencenosulfonil-1H-indol-5-carbaldehído en 30 ml de tetrahidrofurano y se agi-
15 tó a -78° C continuamente durante 30 min adicionales. Entonces, la mezcla de reacción se trató con 50 ml de una solución saturada de cloruro amónico en agua y se atemperó a temperatura ambiente. Entonces se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua,
20 se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de n-heptano / acetato de etilo) para dar 4,37 g de 3-(1-bencenosulfonil-1H-indol-5-il)-2-but-3-eniloxi-3-hidroxi-propionato de etilo (mezcla de
25 diastereómeros) en forma de aceite incoloro.

MS: (M)⁺ 443,2.

c) 3-(1-Bencenosulfonil-1H-indol-5-il)-2-but-3-eniloxi-(Z,E)-acrilato de etilo

132

3,87 g de 3-(1-Bencenosulfonil-1H-indol-5-il)-2-but-3-eniloxi-3-hidroxi-propionato de etilo (mezcla de diastereómeros) se disolvieron en 200 ml de benceno y se añadieron 0,16 g de ácido p-tolueno sulfónico; entonces, la mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. Tras la evaporación del solvente, el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de n-heptano / diclorometano) para proporcionar 3,28 g de 3-(1-bencenosulfonil-1H-indol-5-il)-2-but-3-eniloxi-(Z,E)-acrilato de etilo en forma de aceite de color amarillo pálido.

MS: (M+H)⁺ 426,1.

d) rac-2-But-3-eniloxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de metilo

2,97 g de 3-(1-Bencenosulfonil-1H-indol-5-il)-2-but-3-eniloxi-(Z,E)-acrilato de etilo se disolvieron en 100 ml de metanol. Entonces, se añadieron 1,70 g de magnesio (0) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C. Tras 15 min., se enfrió a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 4 horas. Entonces, el solvente se evaporó y el residuo se puso en hielo, se neutralizó a pH 4 con HCl (1N) y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de n-heptano / acetato de etilo) para obtener 1,60 g de rac-2-but-3-eniloxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de metilo en forma de aceite de color amarillo pálido.

MS: (M+H)⁺ 274,2.

132

Preparación 10

rac-2-Etoxi-3-(4-metil-1H-indol-5-il)-propionato de etilo

a) 3-(3-Bromo-2-metil-6-nitro-fenil)-2-etoxi-(Z,E)-acrilato de etilo

5 En analogía al procedimiento descrito en la preparación 1 a), el 3-bromo-2-metil-6-nitro-benzaldehído [Eur. Pat. Appl. (1982), EP 54180 A2] reaccionó con cloruro de (1,2-dietoxi-2-oxoetil)trifenil fosfonio en diclorometano en presencia de tetrametil guanidina para proporcionar 3-(3-bromo-2-metil-6-nitro-fenil)-2(Z,E)-etoxi-acrilato de etilo en forma de aceite de color amarillo pálido.

MS: (M+H)⁺ 358,0; 360,0.

b) 3-(6-Amino-3-bromo-2-metil-fenil)-2-etoxi-(Z,E)-acrilato de etilo

15 14,25 g (39,8 mmol) de 3-(3-bromo-2-metil-6-nitro-fenil)-2(Z,E)-etoxi-acrilato de etilo se disolvieron en 150 ml de ácido acético. Se añadieron 6,67 g (119,4 mmol) de polvo de hierro en pequeñas porciones y la mezcla de reacción entonces se agitó durante 16 horas. Para completar la reacción, 20 se calentó a 80°C durante otras 2 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se puso en una solución de hidrogenocarbonato sódico en H₂O. Se añadieron 150 ml de acetato de etilo y la mezcla se agitó enérgicamente durante 30 minutos, entonces se filtró (dicalite) y se extrajo (dos 25 veces) con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron para dar un producto bruto que se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente

134

de n-heptano / acetato de etilo) para obtener 7,11 g de 3-(6-amino-3-bromo-2-metil-fenil)-2-etoxi-(Z,E)-acrilato de etilo en forma de sólido de color naranja.

MS: (M+H)⁺ 328,1; 330,1.

- 5 c) 3-(6-Acetilamino-3-bromo-2-metil-fenil)-2-etoxi-(Z,E)-acrilato de etilo

6,7 g (20,4 mmol) de 3-(6-amino-3-bromo-2-metil-fenil)-2-etoxi-(Z,E)-acrilato de etilo se disolvieron en 100 ml de diclorometano; entonces se añadieron 7,11 ml (51,0 mmol) de trietil amina mientras se agitaba. La mezcla a continuación se enfrió hasta 5°C y se añadieron gota a gota 1,61 ml (22,5 mmol) de cloruro de acetilo. Entonces se atemperó a temperatura ambiente. Tras agitar durante 90 minutos, la mezcla de reacción se puso en hielo y se extrajo 3 veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de n-heptano / acetato de etilo) para obtener 7,76 g de 3-(6-acetilamino-3-bromo-2-metil-fenil)-2-etoxi-(Z,E)-acrilato de etilo en forma de aceite de color amarillo pálido.

MS: (M-C₂H₅)⁺ 340,0; 342,0.

- d) 5-Bromo-4-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

7,63 g (20,6 mmol) de 3-(6-acetilamino-3-bromo-2-metil-fenil)-2-etoxi-(Z,E)-acrilato de etilo se disolvieron en 300 ml de tolueno; entonces, se añadieron 0,36 g (2,06 mmol) de ácido p-tolueno sulfónico y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a reflujo. Tras la evaporación

del solvente, el residuo se disolvió en diclorometano, se
añadió agua y el pH se ajustó a pH 8-9. Entonces, la mezcla
se extrajo 3 veces con diclorometano. Las fases orgánicas
combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato
5 magnésico y se evaporaron para dar 5,43 g de 5-bromo-4-
metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo bruto en forma de
sólido de color amarillo pálido.

MS: (M)⁺ 281,0; 283,0.

e) ácido 5-bromo-4-metil-1H-indol-2-carboxílico

10 5,37 g (19,0 mmol) de 5-bromo-4-metil-1H-indol-2-
carboxilato de etilo se disolvieron en 150 ml de dioxano;
entonces, se añadieron 38,1 ml (38,1 mmol) de una solución
de hidróxido de litio (1 molar en agua) y la mezcla de re-
acción se agitó durante 60 horas a temperatura ambiente.
15 Tras la evaporación de los solventes, el residuo se disol-
vió en diclorometano; se añadió agua y el pH se ajustó a pH
2-3; entonces, la mezcla se extrajo 3 veces con diclorome-
tano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua,
se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron para dar
20 4,82 g del ácido 5-bromo-4-metil-1H-indol-2-carboxílico
bruto en forma de sólido de color blanco apagado.

MS: (M-H)⁻ 252,0; 254,0.

f) 4-Metil-1H-indol-5-carbonitrilo

4,71 g (18,5 mmol) del ácido 5-bromo-4-metil-1H-indol-2-
25 carboxílico y 5,03 g (56,2 mmol) de cianuro cúprico se di-
solvieron en 35 ml de quinolina y la solución se calentó a
230°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción entonces se
enfrió hasta temperatura ambiente y se puso en hielo pi-

cado. El pH se ajustó a pH 2-3 y la mezcla a continuación se extrajo 3 veces con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de n-heptano / acetato de etilo) para obtener 2,36 g de 4-metil-1H-indol-5-carbonitrilo en forma de sólido de color marrón pálido.

MS: (M+H)⁺ 157,2.

10 g) 4-Metil-1H-indol-5-carbaldehído

En analogía al procedimiento descrito en la preparación 5 a), 4-metil-1H-indol-5-carbonitrilo reaccionó con hipofosfito sódico monohidrato y Raney-Nickel en ácido acético / piridina para dar 4-metil-1H-indol-5-carbaldehído en forma de sólido de color amarillo pálido.

MS: (M+H)⁺ 160,2.

h) rac-2-Etoxi-3-(4-metil-1H-indol-5-il)-propionato de etilo

En analogía a los procedimientos descritos en la preparación 1 a) y 1 b), 4-metil-1H-indol-5-carbaldehído reaccionó con cloruro de (1,2-dietoxi-2-oxoetil)trifenil fosfonio en diclorometano en presencia de tetrametil guanidina para dar (Z,E)-2-etoxi-3-(4-metil-1H-indol-5-il)-acrilato de etilo, que a continuación se hidrogenó para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido de color marrón pálido.

MS: (M+NH₄)⁺ 293,2.

Preparación 11

rac-2-Etoxi-3-(1H-indol-6-il)-propionato de etilo

En analogía a los procedimientos descritos en la preparación 1 a) y 1 b), 1H-indol-6-carbaldehído reaccionó con
5 cloruro de (1,2-dietoxi-2-oxoetil)trifenil fosfonio en diclorometano en presencia de tetrametil guanidina para dar
(Z,E)-2-etoxi-3-(1H-indol-6-il)-acrilato de etilo, que a
continuación se hidrogenó para proporcionar el compuesto
del título en forma de sólido incoloro.

10 MS: (M+H)⁺ 262,2.

b) Preparación de los compuestos finales

Descripción general para la alquilación de indoles seguida
de hidrólisis in situ (ejemplos 1-32, 34)

A una solución de 1 mmol del indol en 7 ml de DMSO se añadió
15 a 22°C 4 mmol de KOH en polvo, se continuó agitando
durante 15 min lo que fue seguido de la adición de una solución
de 1,7 mmol del cloruro o mesilato en 1 ml de DMSO y se continuó
agitando hasta que la conversión se completó (toda la noche). La
mezcla de color oscuro se acidificó
20 hasta pH = 3 usando ácido fórmico seguido de una partición
entre AcOEt y NH₄Cl acuosa saturada. La fase acuosa se extrajo
varias veces con AcOEt y las fases orgánicas se lavaron varias
veces con agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se
evaporaron y el residuo se cromatografió en
25 sílice o en RP-18 usando AcOEt/n-hexano o CH₃CN/H₂O, respectivamente,
de varias proporciones para dar los compuestos caracterizados en los
siguientes ejemplos.

137

Ejemplo 1

Ácido rac-2-etoxi-3-[1-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propiónico

Partiendo de rac-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de etilo y 4-clorometil-2-fenil-5-metil-oxazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 64% en forma de sólido de color amarillo pálido. MS: (M-H)⁻ 403,3.

Ejemplo 2

Ácido (S)-2-etoxi-3-[1-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propiónico

Partiendo de (S)-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de metilo y 4-clorometil-2-fenil-5-metil-oxazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 64 % en forma de aceite incoloro. MS: (M-H)⁻ 403,3.

Ejemplo 3

Ácido rac-2-etoxi-3-[1-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il]-propiónico

Partiendo de rac-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de etilo y 4-clorometil-2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 47% en forma de sólido de color amarillo. MS: (M+H)⁺ 423,3.

Ejemplo 4

Ácido rac-3-[1-[2-(2-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il]-2-etoxi-propiónico

Partiendo de rac-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de etilo y 4-clorometil-2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 31% en forma de sólido de color amarillo. MS: (M+H)⁺ 439,3.

139

U38

Ejemplo 5

Ácido (S)-3-{1-[2-(2-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico

Partiendo de (S)-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de metilo y 4-clorometil-2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 56% en forma de un sólido amorfo de color marrón pálido. MS: (M-H)⁻ 437,2.

Ejemplo 6

10 Ácido rac-2-etoxi-3-[1-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propiónico

Partiendo de rac-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de etilo y 4-clorometil-5-metil-2-o-tolil-oxazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 43% en forma de un sólido de color marrón pálido. MS: (M+H)⁺ 419,3.

Ejemplo 7

Ácido rac-2-etoxi-3-{1-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico

Partiendo de rac-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de etilo y 4-clorometil-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 56% en forma de sólido de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 435,3.

Ejemplo 8

25 Ácido (S)-2-etoxi-3-{1-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico

Partiendo de (S)-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de metilo y 4-clorometil-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 66% en

740

forma de un sólido de color amarillo pálido. MS: (M-H)⁻ 433,2.

Ejemplo 9

5 Ácido rac-2-etoxi-3-(1-[2-(2-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propiónico

Partiendo de rac-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de etilo y 4-clorometil-2-(2-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 60% en forma de un aceite de color marrón. MS: (M+H)⁺ 463,3.

10

Ejemplo 10

Ácido rac-3-(1-[2-(3-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-2-etoxi-propiónico

15 Partiendo de rac-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de etilo y 4-clorometil-2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 21% en forma de sólido de color amarillo. MS: (M+H)⁺ 439,3.

Ejemplo 11

Ácido rac-2-etoxi-3-(1-[2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propiónico

20 Partiendo de rac-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de etilo y 4-clorometil-2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 41% en forma de un sólido de color amarillo. MS: (M+H)⁺ 433,4.

Ejemplo 12

25 Ácido (S)-2-etoxi-3-(1-[2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propiónico

Partiendo de (S)-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de metilo y 4-clorometil-2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol, el

TH

140

compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 47% en forma de un sólido incoloro. MS: (M-H)⁻ 431,3.

Ejemplo 13

Ácido (R)-2-etoxi-3-{1-[2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico

Partiendo de (R)-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de etilo y 4-clorometil-2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 60% en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS: (M-H)⁻ 431,2.

Ejemplo 14

Ácido rac-2-etoxi-3-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico

Partiendo de rac-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de etilo y 4-clorometil-2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 48% en forma de sólido de color amarillo. MS: (M+H)⁺ 447,4.

Ejemplo 15

Ácido rac-3-{1-[2-(4-terc-Butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico

Partiendo de rac-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de etilo y 4-clorometil-2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 50% en forma de un aceite de color marrón. MS: (M+H)⁺ 461,3.

Ejemplo 16

Ácido rac-2-etoxi-3-{1-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico

Partiendo de rac-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de

142

etilo y 4-clorometil-2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 39% en forma de un sólido incoloro. MS: (M+H)⁺ 423,3.

Ejemplo 17

5 Ácido rac-2-etoxi-3-{1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico

Partiendo de rac-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de etilo y 4-clorometil-5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 27% en forma de sólido de color amarillo. MS: (M+H)⁺ 473,2.

Ejemplo 18

Ácido (S)-2-etoxi-3-{1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico

15 Partiendo de (S)-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de metilo y 4-clorometil-5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 50% en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS: (M-H)⁻ 471,1.

Ejemplo 19

20 Ácido rac-3-{1-[2-(3,5-Dimetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico

Partiendo de rac-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de etilo y 4-clorometil-2-(3,5-dimetil-fenil)-5-metil-oxazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 45% en forma de sólido de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 433,4.

Ejemplo 20

Ácido rac-3-{1-[2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico

Partiendo de rac-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de etilo y 4-clorometil-2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 50% en forma de un sólido incoloro. MS: (M-H)⁻ 463,2.

Ejemplo 21

Ácido (S)-3-{1-[2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico

Partiendo de (S)-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de metilo y 4-clorometil-2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 43% en forma de un sólido de color rojo pálido. MS: (M-H)⁻ 463,2.

Ejemplo 22

Ácido rac-3-{1-[2-(3,5-Difluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico

Partiendo de rac-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de etilo y 4-clorometil-2-(3,5-difluoro-fenil)-5-metil-oxazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 20% en forma de aceite de color marrón. MS: (M+H)⁺ 441,3.

Ejemplo 23

Ácido rac-3-{1-[2-(3,5-Dicloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico

Partiendo de rac-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de etilo y 4-clorometil-2-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-oxazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 4%

en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS: (M+H)⁺ 473,1 y 475,2.

Ejemplo 24

Ácido rac-2-etoxi-3-(1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-
5 oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propiónico

Partiendo de rac-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de etilo y 4-clorometil-2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 48% en forma de sólido incoloro. MS: (M+H)⁺ 437,3.

Ejemplo 25

Ácido (S)-2-etoxi-3-(1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-
15 oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propiónico

Partiendo de (S)-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de metilo y 4-clorometil-2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 58% en forma de sólido de color amarillo pálido. MS: (M-H)⁻ 435,2.

Ejemplo 26

Ácido rac-2-etoxi-3-[1-(5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol-4-
20 ilmetil)-1H-indol-5-il]-propiónico

Partiendo de rac-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de etilo y 4-clorometil-5-metil-2-tiofen-2-il-oxazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 31% en forma de sólido de color amarillo. MS: (M+H)⁺ 411,2.

Ejemplo 27

Ácido rac-2-etoxi-3-(1-[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5-metil-
25 oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propiónico

Partiendo de rac-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de

etilo y 4-clorometil-5-metil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-oxazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 3% en forma de un sólido de color blanco. MS: (M+H)⁺ 495,2.

5

Ejemplo 28

Ácido rac-2-etoxi-3-[1-(2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propiónico

Partiendo de rac-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de etilo y 4-clorometil-2-fenil-oxazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 80% en forma de un aceite de color marrón. MS: (M+H)⁺ 391,1.

Ejemplo 29

Ácido rac-2-etoxi-3-[1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propiónico

Partiendo de rac-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de etilo y 4-clorometil-2-fenil-tiazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 64% en forma de un aceite de color marrón. MS: (M+H)⁺ 407,3.

Ejemplo 30

20 Ácido rac-2-etoxi-3-[1-(5-metil-2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propiónico

Partiendo de rac-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de etilo y 4-bromometil-5-metil-2-fenil-tiazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 1% en forma de un aceite de color amarillo. MS: (M+H)⁺ 421,2.

Ejemplo 31

Ácido rac-3-[1-[2-(4-Cloro-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il]-2-etoxi-propiónico

145

Partiendo de rac-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de etilo y 4-(clorometil)-2-(p-clorofenil)tiazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 23% en forma de un aceite de color marrón. MS: (M+H)⁺ 441,3.

5 Ejemplo 32

Ácido (Z)-2-metoxi-3-[1-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-acrílico

Partiendo de (Z)-3-(1H-indol-5-il)-2-metoxi-acrilato de bencilo y 4-clorometil-2-fenil-5-metil-oxazol, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 75% en forma de sólido de color blanco apagado. MS: (M+H)⁺ 389,2.

Ejemplo 33

Ácido rac-2-Metoxi-3-[1-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propiónico

15 Una suspensión de 80 mg de ácido (Z)-2-metoxi-3-[1-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-acrílico en 5 ml de metanol y 2 ml de diclorometano y 30 mg de Pd/C (10%) se hidrogenó a 22°C y 1 bar hasta que la recogida de hidrógeno cesó (3 h). La mezcla se filtró, el filtrado se
20 evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (RP-18, CH₃CN/H₂O, gradiente) para dar 49 mg del compuesto del título en forma de aceite de color amarillo. MS: (M-H)⁻ 389,1.

Ejemplo 34

25 Ácido (Z)-2-metoxi-3-[1-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil]-1H-indol-5-il]-acrílico

Partiendo de (Z)-3-(1H-indol-5-il)-2-metoxi-acrilato de bencilo y metanosulfonato de 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-

147

146

il)-etilo, el compuesto del título se obtuvo en un rendimiento del 5% en forma de sólido incoloro. MS: (M+H)⁺ 403,4.

Ejemplo 35

Ácido rac-2-metoxi-3-{1-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil]-1H-indol-5-il}-propiónico

Una suspensión de 9 mg de ácido (Z)-2-Metoxi-3-{1-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil]-1H-indol-5-il}-acrílico en 2 ml de metanol y 1 ml de diclorometano y 6 mg de Pd/C 10% se hidrogenó a 22°C y 1 bar hasta que la recogida de hidrógeno cesó (2 h). La mezcla se filtró, el filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC (RP-18, CH₃CN/H₂O, gradiente) para dar 7 mg del compuesto del título en forma de aceite incoloro. MS: (M-H)⁻ 403,3.

Ejemplo 36

Ácido rac-2-Etoxi-3-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-3-metil-1H-indol-5-il}-propiónico

a) rac-2-Etoxi-3-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-3-metil-1H-indol-5-il}-propionato de etilo

0,28 g (1,0 mmol) de rac-2-etoxi-3-(3-metil-1H-indol-5-il)-propionato de etilo (preparación 4) y 0,30 g (1,2 mmol) de 4-clorometil-2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol se disolvieron bajo argón en 5,0 ml de N,N-dimetilformamida; se añadieron 0,048 g (1,1 mmol) de hidruro sódico (55% en aceite mineral) y la mezcla de reacción entonces se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Se diluyó con agua y se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El residuo formado se purificó por cromatografía flash (gel de sílice; eluyente:

148

gradiente de hexano y acetato de etilo) para dar 0,32 g (67%) de rac-2-etoxi-3-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-3-metil-1H-indol-5-il}-propionato de etilo en forma de aceite incoloro.

5 MS: (M+H)⁺ 489,5.

b) ácido rac-2-etoxi-3-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-3-metil-1H-indol-5-il}-propiónico

rac-2-Etoxi-3-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-3-metil-1H-indol-5-il}-propionato de etilo (310

10 mg, 0,63 mmol) se disolvió en 5 ml de dioxano; 0,95 ml de

una solución LiOH (1N en agua) entonces se añadieron lentamente a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó

durante 48 horas a temperatura ambiente y se puso en hielo,

se neutralizó el pH a 4 con HCl (1N) y se extrajo 3 veces

15 con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato magnésico y se evaporaron;

el producto bruto se purificó por cromatografía

(gel de sílice, eluyente: gradiente de diclorometano / metanol)

para obtener 210 mg (72%) de ácido rac-2-etoxi-3-{1-

20 [2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-3-metil-

1H-indol-5-il}-propiónico en forma de sólido incoloro.

MS: (M-H)⁻ 459,4.

Ejemplo 37

Ácido rac-2-etoxi-3-{3-metil-1-[5-metil-2-(4-trifluoro-

25 metil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos

36 a) y 36 b), el rac-2-etoxi-3-(3-metil-1H-indol-5-il)-

propionato de etilo (preparación 4) reaccionó con 4-

clorometil-5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol para dar rac-2-etoxi-3-{3-metil-1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propionato de etilo, que a continuación se saponificó para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite incoloro.

MS: (M-H)⁻ 485,4.

Ejemplo 38

Ácido rac-3-{1-[2-(2-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-3-metil-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 36 a) y 36 b), rac-2-etoxi-3-(3-metil-1H-indol-5-il)-propionato de etilo (preparación 4) reaccionó con 4-clorometil-2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol para dar rac-3-{1-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-3-metil-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propionato de etilo, que a continuación se saponificó para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro.

MS: (M-H)⁻ 451,2.

Ejemplo 39

Ácido rac-2-Etoxi-3-{1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-3-metil-1H-indol-5-il}-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 36 a) y 36 b), rac-2-etoxi-3-(3-metil-1H-indol-5-il)-propionato de etilo (preparación 4) reaccionó con 4-clorometil-2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol para dar rac-2-etoxi-3-{1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-3-metil-1H-indol-5-il}-propionato de etilo, que a continuación se saponificó para proporcionar el

compuesto del título en forma de sólido incoloro.

MS: (M-H)⁻ 449,3.

Ejemplo 40

Ácido rac-2-etoxi-3-{2-metil-1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 36 a) y 36 b), rac-2-etoxi-3-(2-metil-1H-indol-5-il)-propionato de etilo (preparación 5) reaccionó con 4-clorometil-5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol para dar rac-2-etoxi-3-{2-metil-1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propionato de etilo, que a continuación se saponificó para obtener el compuesto del título en forma de aceite incoloro.

MS: (M-H)⁻ 485,4.

Ejemplo 41

Ácido rac-2-etoxi-3-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 36 a) y 36 b), rac-2-etoxi-3-(2-metil-1H-indol-5-il)-propionato de etilo (preparación 5) reaccionó con 4-clorometil-2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol para dar rac-2-etoxi-3-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propionato de etilo, que a continuación se saponificó para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite incoloro.

MS: (M-H)⁻ 459,4.

150

Ejemplo 42

Ácido rac-2-etoxi-3-(1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il)-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos
5 36 a) y 36 b), rac-2-etoxi-3-(2-metil-1H-indol-5-il)-
propionato de etilo (preparación 5) reaccionó con 4-
clorometil-2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol para
dar rac-2-etoxi-3-(1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-
oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il)-propionato de eti-
10 lo, que a continuación se saponificó para proporcionar el
compuesto del título en forma de aceite incoloro.

MS: (M+H)⁺ 451,3

Ejemplo 43

Ácido rac-3-(1-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il)-2-etoxi-propiónico

En analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos
36 a) y 36 b), rac-2-etoxi-3-(2-metil-1H-indol-5-il)-
propionato de etilo (preparación 5) reaccionó con 4-
clorometil-2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol para dar rac-3-
20 {1-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-
indol-5-il)-2-etoxi-propionato de etilo, que a continuación
se saponificó para proporcionar el compuesto del título en
forma de sólido incoloro.

MS: (M-H)⁻ 451,2

25

Ejemplo 44

Ácido rac-2-etoxi-3-[2-metil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propiónico

0,28 g (1,0 mmol) de rac-2-etoxi-3-(2-metil-1H-indol-5-il)-

152

propionato de etilo (preparación 5) reaccionaron con 0,23 g (1,1 mmol) de 4-clorometil-2-fenil-tiazol en 5 ml de N,N-dimetilformamida en presencia de 0,09 g (2,0 mmol) de hidruro sódico (55% en aceite mineral a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El residuo formado se purificó por cromatografía flash (gel de sílice; eluyente: gradiente de n-heptano y acetato de etilo) para dar 0,38 g (90%) de ácido rac-2-etoxi-3-[2-metil-1-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propiónico en forma de sólido de color marrón pálido. MS: (M-H)⁻ 419,2.

Ejemplo 45

15 Ácido rac-3-{1-[2-(4-terc-Butil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 44, el rac-2-etoxi-3-(2-metil-1H-indol-5-il)-propionato de etilo (preparación 5) reaccionó con 2-(4-terc-butil-fenil)-4-clorometil-oxazol para dar el ácido rac-3-{1-[2-(4-terc-butil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico en forma de sólido de color marrón pálido. MS: (M-H)⁻ 459,4.

Ejemplo 46

25 Ácido rac-3-[1-(5-Metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-2-propoxi-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 44, rac-3-(1H-indol-5-il)-2-propoxi-propionato de metilo (pre-

paración 6) reaccionó con 4-clorometil-5-metil-2-o-tolil-oxazol para dar el ácido rac-3-[1-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-2-propoxi-propiónico en forma de aceite de color marrón pálido.

5 MS: (M-H)⁻ 431,3.

Ejemplo 47

Ácido rac-3-[1-[2-(2-Metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il]-2-propoxi-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 44, rac-3-(1H-indol-5-il)-2-propoxi-propionato de metilo (preparación 6) reaccionó con 4-clorometil-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol para dar el ácido rac-3-[1-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il]-2-propoxi-propiónico en forma de sólido de color amarillo pálido.

15 MS: (M-H)⁻ 447,3.

Ejemplo 48

Ácido rac-3-[1-[5-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il]-2-propoxi-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 44, rac-3-(1H-indol-5-il)-2-propoxi-propionato de metilo (preparación 6) reaccionó con 4-clorometil-5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol para dar el ácido rac-3-[1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il]-2-propoxi-propiónico en forma de sólido de color amarillo pálido.

25 MS: (M-H)⁻ 485,4.

Ejemplo 49

Ácido rac-3-(1-[5-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-2-fenoxi-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 44,
5 rac-3-(1H-indol-5-il)-2-fenoxi-propionato de metilo (preparación 7) reaccionó con 4-clorometil-5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol para dar el ácido rac-3-(1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-2-fenoxi-propiónico en forma de sólido incoloro.
10 ro.
MS: (M-H)⁻ 519,4.

Ejemplo 50

Ácido rac-3-(1-[2-(4-Isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-2-fenoxi-propiónico

15 En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 44, rac-3-(1H-indol-5-il)-2-fenoxi-propionato de metilo (preparación 7) reaccionó con 4-clorometil-2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol para dar el ácido rac-3-(1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-2-fenoxi-
20 propiónico en forma de sólido de color blanco apagado.
MS: (M-H)⁻ 493,3

Ejemplo 51

Ácido rac-3-(1-[2-(2-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-2-fenoxi-propiónico

25 En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 44, rac-3-(1H-indol-5-il)-2-fenoxi-propionato de metilo (preparación 7) reaccionó con 4-clorometil-2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol para dar el ácido rac-3-(1-[2-(2-cloro-fenil)-

5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-2-fenoxi-propiónico en forma de sólido de color blanco apagado.

MS: (M-H)⁻ 485,3.

Ejemplo 52

5 Ácido rac-3-(1-[2-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-2-fenoxi-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 44, rac-3-(1H-indol-5-il)-2-fenoxi-propionato de metilo (preparación 7) reaccionó con 4-clorometil-2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol para dar el ácido rac-3-(1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-2-fenoxi-propiónico en forma de sólido de color blanco apagado.

MS: (M-H)⁻ 483,3.

Ejemplo 53

15 ácido rac-2-Isopropoxi-3-[1-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 44, rac-3-(1H-indol-5-il)-2-isopropoxi-propionato de metilo (preparación 8) reaccionó con 4-clorometil-5-metil-2-o-tolil-oxazol para dar el ácido rac-2-isopropoxi-3-[1-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propiónico en forma de sólido de color blanco apagado.

MS: (M-H)⁻ 431,3.

Ejemplo 54

25 Ácido rac-2-Isopropoxi-3-[1-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il]-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 44,

255

rac-3-(1H-indol-5-il)-2-isopropoxi-propionato de metilo
(preparación 8) reaccionó con 4-clorometil-2-(2-metoxi-
fenil)-5-metil-oxazol para dar el ácido rac-2-isopropoxi-3-
{1-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-
5-il}-propiónico en forma de sólido incoloro.
MS: (M-H)⁻ 447,3.

Ejemplo 55

Ácido rac-3-{1-[2-(2-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-2-isopropoxi-propiónico

10 En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 44,
rac-3-(1H-indol-5-il)-2-isopropoxi-propionato de metilo
(preparación 8) reaccionó con 4-clorometil-2-(2-cloro-
fenil)-5-metil-oxazol para dar el ácido rac-3-{1-[2-(2-
cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-2-
15 isopropoxi-propiónico en forma de sólido de color marrón
pálido.
MS: (M-H)⁻ 451,2.

Ejemplo 56

Ácido rac-2-Isopropoxi-3-{1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-
fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico

20 En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 44, el
rac-3-(1H-indol-5-il)-2-isopropoxi-propionato de metilo
(preparación 8) reaccionó con 4-clorometil-5-metil-2-(4-
trifluorometil-fenil)-oxazol para dar el ácido rac-2-
25 isopropoxi-3-{1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-
4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico en forma de sólido
incoloro.
MS: (M-H)⁻ 485,4.

157

Ejemplo 57

Ácido rac-2-But-3-eniloxi-3-[1-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 44,
5 rac-2-but-3-eniloxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de metilo
(preparación 9) reaccionó con 4-clorometil-5-metil-2-o-
tolil-oxazol para dar el ácido rac-2-but-3-eniloxi-3-[1-(5-
metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propiónico
en forma de sólido de color marrón pálido.

10 MS: (M-H)⁻ 443,3.

Ejemplo 58

Ácido rac-2-But-3-eniloxi-3-[1-(2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 44,
15 rac-2-but-3-eniloxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de metilo
(preparación 9) reaccionó con 4-clorometil-2-(2-metoxi-
fenil)-5-metil-oxazol para dar el ácido rac-2-but-3-
eniloxi-3-[1-(2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil)-
1H-indol-5-il]-propiónico en forma de aceite de color ma-
20 rrón pálido.

MS: (M-H)⁻ 459,3.

Ejemplo 59

Ácido rac-2-But-3-eniloxi-3-[1-(2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propiónico

25 En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 44,
rac-2-but-3-eniloxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de metilo
(preparación 9) reaccionó con 4-clorometil-2-(2-cloro-
fenil)-5-metil-oxazol para dar el ácido rac-2-but-3-

157

eniloxi-3-(1-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propiónico en forma de sólido de color amarillo pálido.

MS: (M-H)⁻ 463,2.

5

Ejemplo 60

Ácido rac-2-But-3-eniloxi-3-(1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propiónico

v7

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 44, rac-2-but-3-eniloxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de metilo (preparación 9) reaccionó con 4-clorometil-5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol para dar el ácido rac-2-but-3-eniloxi-3-(1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propiónico en forma de sólido de color amarillo pálido.

10

15

MS: (M-H)⁻ 497,3.

Ejemplo 61

Ácido rac-2-Etoxi-3-(2-metil-1-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil]-1H-indol-5-il)-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 44, rac-2-etoxi-3-(2-metil-1H-indol-5-il)-propionato de etilo (preparación 5) reaccionó con metanosulfonato 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilo para dar el ácido rac-2-etoxi-3-(2-metil-1-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil]-1H-indol-5-il)-propiónico en forma de aceite viscoso de color amarillo pálido.

20

25

MS: (M+H)⁺ 433,3.

139

158

Ejemplo 62

Ácido rac-2-etoxi-3-(2-metil-1-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propil]-1H-indol-5-il)-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 44,
5 rac-2-etoxi-3-(2-metil-1H-indol-5-il)-propionato de etilo
(preparación 5) reaccionó con metanosulfonato de 3-(5-
metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propilo para dar el ácido rac-2-
etoxi-3-(2-metil-1-[3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-
propil]-1H-indol-5-il)-propiónico en forma de aceite visco-
10 so de color naranja.

MS: (M-H)⁻ 445,3.

Ejemplo 63

Ácido rac-2-etoxi-3-(4-metil-1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propiónico

15 En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 44,
rac-2-etoxi-3-(4-metil-1H-indol-5-il)-propionato de etilo
[preparación 10 h)] reaccionó con 4-clorometil-5-metil-2-
(4-trifluorometil-fenil)-oxazol para dar el ácido rac-2-
etoxi-3-(4-metil-1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-
20 oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propiónico en forma de
sólido de color amarillo.

MS: (M-H)⁻ 485,3.

Ejemplo 64

Ácido rac-2-etoxi-3-(1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-4-metil-1H-indol-5-il)-propiónico

25 En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 44,
rac-2-etoxi-3-(4-metil-1H-indol-5-il)-propionato de etilo
[preparación 10 h)] reaccionó con 4-clorometil-2-(4-

160

isopropil-fenil)-5-metil-oxazol para dar el ácido rac-2-etoxi-3-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-4-metil-1H-indol-5-il}-propiónico en forma de sólido de color amarillo pálido.

5 MS: (M-H)⁻ 459,3.

Ejemplo 65

Ácido rac-2-etoxi-3-{1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-4-metil-1H-indol-5-il}-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 44,
10 rac-2-etoxi-3-(4-metil-1H-indol-5-il)-propionato de etilo [preparación 10 h] reaccionó con 4-clorometil-2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol para dar el ácido rac-2-etoxi-3-{1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-4-metil-1H-indol-5-il}-propiónico en forma de sólido de color amarillo.
15

MS: (M-H)⁻ 449,3.

Ejemplo 66

Ácido rac-3-{1-[2-(2-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-4-metil-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico

20 En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 44, rac-2-etoxi-3-(4-metil-1H-indol-5-il)-propionato de etilo [preparación 10 h] reaccionó con 4-clorometil-2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol para dar el ácido rac-3-{1-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-4-metil-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico en forma de sólido de color amarillo.
25

MS: (M-H)⁻ 451,2.

Ejemplo 67

Ácido rac-3-{1-[2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-4-metil-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 44,
5 rac-2-etoxi-3-(4-metil-1H-indol-5-il)-propionato de etilo
[preparación 10 h)] reaccionó con 4-clorometil-2-(3,5-
17 dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol para dar el ácido rac-3-{1-
[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-4-metil-
1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico en forma de un sólido de
10 color amarillo.

MS: (M-H)⁻ 477,2.

Ejemplo 68

Ácido rac-2-etoxi-3-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico

15 En analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos
36 a) y 36 b), rac-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-propionato de
etilo [preparación 1] reaccionó con 5-clorometil-4-metil-2-
(4-trifluorometil-fenil)-tiazol [PCT Int. Appl. (2001), WO
01/00603 A1] para dar rac-2-etoxi-3-{1-[4-metil-2-(4-
20 trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-1H-indol-5-il}-
propionato de etilo, que a continuación se saponificó para
proporcionar el compuesto del título en forma de sólido de
color amarillo.

MS: (M-H)⁻ 487,3.

Ejemplo 69

Ácido (Z)-3-{1-[2-(2-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-2-etoxi-acrílico

En analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos

161

36 a) y 36 b), (Z)-2-etoxi-3-(1H-indol-5-il)-acrilato de etilo [preparación 1 a)] reaccionó con 4-clorometil-2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol para dar (Z)-3-{1-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-2-etoxi-

5 acrilato de etilo, que a continuación se saponificó para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro.

MS: (M+H)⁺ 437,2; (M+Na)⁺ 459,2

Ejemplo 70

10 Ácido rac-2-etoxi-3-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-6-il}-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 44, rac-2-etoxi-3-(1H-indol-6-il)-propionato de etilo (preparación 11) reaccionó con 4-clorometil-2-(4-isopropil-fenil)-
15 5-metil-oxazol para dar el ácido rac-2-etoxi-3-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-6-il}-propiónico en forma de aceite viscoso de color amarillo pálido.

MS: (M-H)⁻ 445,4.

20

Ejemplo 71

Ácido rac-3-{1-[2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-6-il}-2-etoxi-propiónico

En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 44, rac-2-etoxi-3-(1H-indol-6-il)-propionato de etilo (preparación 11) reaccionó con 4-clorometil-2-(3,5-dimetoxi-fenil)-
25 5-metil-oxazol para dar el ácido rac-3-{1-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-6-il}-2-etoxi-propiónico en forma de sólido de color amarillo.

163

102

MS: (M-H)⁻ 463,3.

Ejemplo 72

Ácido rac-2-etoxi-3-(1-[2-(4-isopropil-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-1H-indol-6-il)-propiónico

- 5 En analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 44, rac-2-etoxi-3-(1H-indol-6-il)-propionato de etilo (preparación 11) reaccionó con 4-clorometil-2-(4-isopropil-fenil)-tiazol para dar el ácido rac-2-etoxi-3-(1-[2-(4-isopropil-fenil)-tiazol-4-ilmetil]-1H-indol-6-il)-propiónico en forma
- 10 de aceite viscoso de color amarillo.

MS: (M-H)⁻ 447,2.

Ejemplo A

Los comprimidos que contienen los siguientes ingredientes se elaboraron mediante un método convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>
Compuesto de fórmula I	10,0 - 100,0 mg
Lactosa	125,0 mg
Almidón de maíz	75,0 mg
Talco	4,0 mg
Estearato magnésico	1,0 mg

15

Ejemplo B

Las cápsulas que comprenden los siguientes ingredientes se pueden elaborar mediante un método convencional:

<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

104

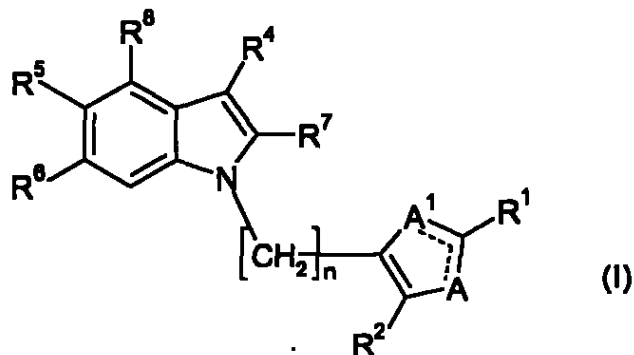
Ejemplo C

Las soluciones inyectables que comprenden los siguientes ingredientes se pueden elaborar mediante un método convencional:

Compuesto de fórmula I	3,0 mg
Gelatina	150,0 mg
Carbonato sódico	Para obtener un pH final de 7
Fenol	4,7 mg
Agua para soluciones inyectables	ad 1,0 ml

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula



en donde

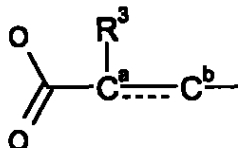
R¹ es arilo o heteroarilo;

5 R² es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R³ es ariloxilo, alqueniloxilo, alcoxilo o alcoxilo sustituido con de uno a tres átomos de halógeno;

R⁴ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

En donde cualquiera de R⁵ y R⁶ es



10 y el otro es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo y, en donde el enlace entre los átomos de carbono C^a y C^b es un enlace carbono a carbono simple o es un doble enlace;

R⁷ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R⁸ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

15 En donde cualquiera de A y A¹ es nitrógeno y el otro es oxígeno o azufre;

n es 1, 2 ó 3;

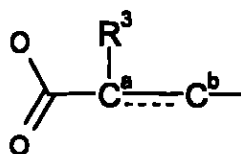
y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

165

R^3 es alcoxilo o alcoxilo sustituido con uno a tres átomos de halógeno;

R^5 es



en donde el enlace entre los átomos de carbono C^a y C^b es un
5 enlace carbono carbono simple o es un doble enlace;

R^6 es hidrógeno;

R^7 es hidrógeno;

R^8 es hidrógeno;

A es oxígeno o azufre; y

10 A^1 es nitrógeno.

3. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde R^1 es tiofenilo o fenilo ambos
opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes in-
dependientemente seleccionados de halógeno, alcoxilo, al-
15 quilo y alquilo sustituido con de uno a tres átomos de
halógeno.

4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindi-
caciones 1 a 3, en donde R^1 es tiofenilo, fenilo o fenilo
sustituido con de uno a tres sustituyentes independiente-
20 mente seleccionados de flúor, cloro, metoxilo, etoxilo,
propiloxilo, isopropiloxilo, metilo, etilo, propilo, iso-
propilo, terc-butilo, y trifluorometilo.

5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindi-
caciones 1 a 4, en donde R^2 es hidrógeno, metilo o etilo.

25 6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 5, en don-
de R^2 es metilo.

167

7. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^3 es metoxilo, etoxilo, propiloxilo, isopropiloxilo, fenoxilo o buteniloxilo.
8. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^3 es metoxilo o etoxilo.
9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R^4 es hidrógeno.
10. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R^4 es metilo.
- 10 11. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el enlace entre los átomos de carbono C^a y C^b es un enlace simple carbono carbono.
12. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R^6 es hidrógeno.
- 15 13. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R^7 es hidrógeno.
14. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R^7 es metilo.
15. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R^8 es hidrógeno.
- 20 16. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R^8 es metilo.
17. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde A es oxígeno o azufre y A^1 es nitrógeno.
- 25 18. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 17, en donde A es oxígeno.
19. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindi-

167

caciones 1 a 18, en donde n es 1.

20. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 seleccionado de

- Ácido (S)-3-{1-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico;
- 5 Ácido (S)-2-etoxi-3-{1-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico;
- Ácido (S)-2-etoxi-3-{1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico;
- 10 Ácido (S)-3-{1-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico;
- Ácido (S)-2-etoxi-3-{1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico;
- Ácido rac-2-etoxi-3-{3-metil-1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico;
- 15 Ácido rac-3-{1-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-3-metil-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico;
- Ácido rac-2-etoxi-3-{1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-3-metil-1H-indol-5-il}-propiónico;
- 20 Ácido rac-3-{1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-2-propoxi-propiónico;
- Ácido rac-2-isopropoxi-3-{1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico;
- Ácido rac-2-but-3-eniloxi-3-{1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propiónico; y
- 25 Ácido rac-2-etoxi-3-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-4-metil-1H-indol-5-il}-propiónico.

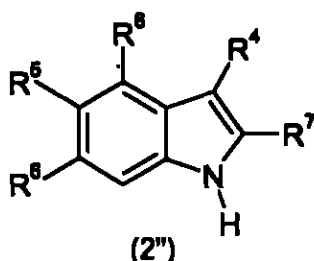
21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en

169

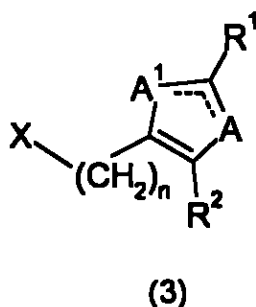
donde el compuesto es ácido (S)-3-{1-[2-(2-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-2-etoxi-propiónico.

22. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 comprendiendo las siguientes reacciones

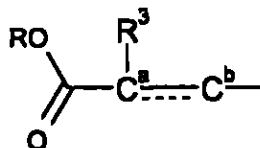
a) reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula



en presencia de un compuesto de acuerdo con la formula

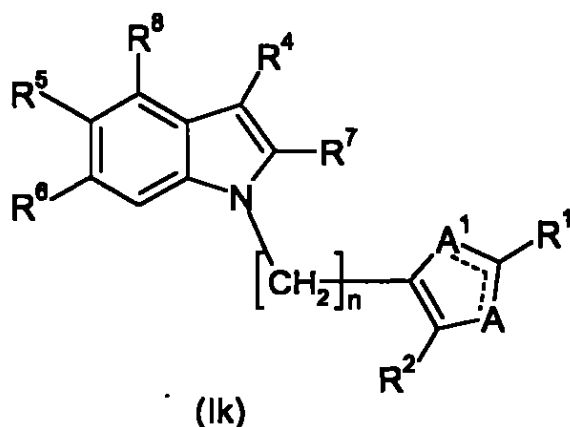


en donde cualquiera de R⁵ y R⁶ es

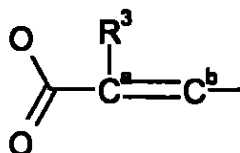


y el otro es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo y, en donde el enlace entre los átomos de carbono C^a y C^b es un enlace simple carbono carbono o un doble enlace; X es halógeno o CH₃SO₃; R es alquilo, arilo o aralquilo; R¹ a R⁴, R⁷, R⁸, A, A¹ y n son tal como se definen en la reivindicación 1;

b) hidrogenación de un compuesto de acuerdo con la fórmula



en donde cualquiera de R^5 y R^6 es



y el otro es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo; y en donde el enlace entre los átomos de carbono C^a y C^b es un doble enlace carbono carbono; R^1 a R^4 , R^7 , R^8 , A , A^1 y n son tal como se definen en la reivindicación 1.

23. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

24. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para la preparación de medicamentos para la prevención y/o terapia de enfermedades que están moduladas por agonistas $PPAR\alpha$ y/o $PPAR\gamma$.

25. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 y un vehículo terapéuticamente inerte.

26. La composición farmacéutica de la reivindicación 25 que además comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de lipasas.

170

27. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en donde el inhibidor de lipasas es orlistat.

28. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas por agonistas PPAR α y/o PPAR γ .

29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, cuando se elabora de acuerdo a un proceso de la reivindicación 22.

30. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas por agonistas PPAR α y/o PPAR γ en un paciente que también está recibiendo tratamiento con un inhibidor de lipasas.

31. El uso de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el inhibidor de lipasas es orlistat.

32. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 31, en donde la enfermedad es diabetes, diabetes mellitus no-insulino dependiente, elevada presión sanguínea, aumento en los niveles de lípidos y colesterol, enfermedades ateroscleróticas o síndrome metabólico.

33. El uso de la reivindicación 32, en donde la enfermedad es diabetes mellitus no-insulino dependiente.

172

TRADUCCION OFICIAL No. 10557

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber,
resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-.-

Traducción de la apostilla en alemán que se encuentran a continuación de una
declaración expedida en idioma inglés bajo el No. 2003/168 por el notario Peter
Kuster, el 16.08.2003, en Basilea, Suiza, sobre la autenticidad de la copia de un
documento de Cesión, caso 21322, escrito en inglés, presentado a él por la F.
Hoffmann-La Roche AG.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. lur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 17 de julio de 2003

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 4781/7954

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de Basel-Stadt (Ciudad de Basilea)

Heidi Fischer

**ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de
estas oficinas para su confrontación.**

Bogotá, 28 de enero de 2005.

C. 1228

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 599 del 6 de marzo de 1978

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313172

Luz Arango
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2605 FEB -8 A 10 32

mas
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

172

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-01-27-045
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

C lombia

Caso 21322

Declaración

Yo, el suscrito Notario Público, de Basilea/Suiza, por el presente declaro que la copia anexa llamada 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

de Basilea, Suiza.

Basilea, Suiza, este 16-06-2003 (día dieciséis de junio de dos mil tres)

(firma: ilegible)

Notario

Leg. Prot. 2003 No. 168

Hay un sello.

Caso 21322

CESION

Yo/Nosotros, el/los suscrito(s)

Alfred Binggeli, asistente de laboratorio, ciudadano suizo

Im Kugelfang 50, CH-4102 Binningen, Suiza

174

123

Uwe Grether, químico, ciudadano alemán
Hugenmattweg 10b, D-79541 Loerrach, Alemania

Hans Hilpert, químico, ciudadano suizo
Gustav Bay-Strasse 34, CH-4142 Muenchenstein, Suiza

Roland Humm, ingeniero, ciudadano alemán
In den Signismatten 2a, D-79115 Freiburg, Alemania

Hans Iding, químico, ciudadano alemán
Bahnhofstrasse 45, D-79618 Rheinfelden, Alemania

Bernd Kuhn, químico, ciudadano alemán
Aeussere Baselstrasse 51, CH-4125 Riehen, Suiza

Hans Peter Maerkl, químico, ciudadano suizo
Seltisberstrasse 75, CH-4059 Basel, Suiza

Markus Meyer, biólogo, ciudadano alemán
Maurenweg 6, D-79395 Neuenburg, Alemania

Peter Mohr, químico, ciudadano suizo
Benkenstrasse 26, CH-4054 Basel, Suiza

Beat Wirz, químico, ciudadano suizo
Wiedenweg 4, CH-4153 Reinach, Suiza

795

174

CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor único/conjunto de la invención llamada: **COMPUESTOS DE ACIDO N-SUSTITUIDO-1H-INDOL-5-PROPIONICO COMO AGONISTAS PPAR UTILES PARA EL TRATAMIENTO DE DIABETES"**

para la cual la primera solicitud fue presentada así:

<u>Pais</u>	<u>Fecha de presentación</u>	<u>No. Serial</u>
Europa	12.09.2002	02020477.2

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de la cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basle (Switzerland)

La presente cesión es para, pero no se limita a los siguientes países:
Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

176

125

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno derecho a solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente mencionados, y por lo tanto a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud presentada en el país (países) anteriormente mencionado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Se requiere legalización

Firmado en Basilea, Suiza, el 20 de noviembre de 2002

(firma: ilegible)	Alfred Binggeli
(firma: ilegible)	Uwe Grether
(firma: ilegible)	Hans Hilpert
(firma: ilegible)	Roland Humm
(firma: ilegible)	Hans Iding
(firma: ilegible)	Bernd Kuhn
(firma: ilegible)	Hans Peter Maerki
(firma: ilegible)	Markus Meyer
(firma: ilegible)	Peter Mohr
(firma: ilegible)	Beat Wirz

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente nombradas

Alfred Binggeli, asistente de laboratorio
Uwe Grether, Hans Hilpert, Hans Iding, Bernd Kuhn,
Hans Peter Maerki, Peter Mohr. Beat Wirz,

177

176

todos químicos
Roland Humm, ingeniero
Markus Meyer, biólogo

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quienes conozco personalmente, es
auténtica.

Basilea, Suiza 5 DIC 2002
No. 18.918

Sello de la Cancillería del Estado, Ciudad de Basilea.
Cancillería del Estado del Cantón de la Ciudad de Basilea

(firma: ilegible)
Hanna Lauener

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 27 de enero de 2005,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de
Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MIN. JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

178

Colombia

777
F. Hoffmann-La
Case 21322 Roche 16

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland, herewith declare that the annexed copy entitled 'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

of Basle/Switzerland.

Basle/Switzerland 16-06-2003 (sixteenth day of June two thousand and three)

H. P. Kuster
Notar

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

Leg. Prot. 2003 No. 168

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

3. in seiner Eigenschaft als

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der)

17. Juni 2003

Bestätigt

in Basel (Väle)

6. am

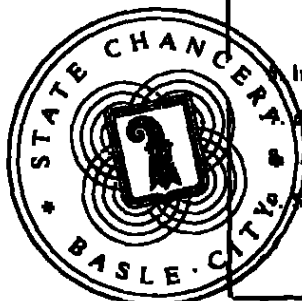
4. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt

unter Nr.

5. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift:

Heldi Fischer



777

Assignment

178

I/WE, the undersigned

Alfred Binggeli, laboratory assistant, a Swiss citizen
Im Kugelfang 50, CH-4102 Binningen, Switzerland

Uwe Grether, chemist, a German citizen
Hugenmattweg 10b, D-79541 Loerrach, Germany

Hans Hilpert, chemist, a Swiss citizen
Gustav Bay-Strasse 34, CH-4142 Muenchenstein, Switzerland

Roland Humm, engineer, a German citizen
In den Sigristmatten 2a, D-79115 Freiburg, Germany

Hans Iding, chemist, a German citizen
Bahnhofstrasse 45, D-79618 Rheinfelden, Germany

Bernd Kuhn, chemist, a German citizen
Aeussere Baselstrasse 51, CH-4125 Riehen, Switzerland

Hans-Peter Maerki, chemist, a Swiss citizen
Seltisbergerstrasse 75, CH-4059 Basel, Switzerland

Markus Meyer, biologist, a German citizen
Maurenweg 6, D-79395 Neuenburg, Germany

Peter Mohr, chemist, a Swiss citizen
Benkenstrasse 26, CH-4054 Basel, Switzerland

Beat Wirz, chemist, a Swiss citizen
Wiedenweg 4, CH-4153 Reinach, Switzerland

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:
**N-SUBSTITUTED-1H-INDOL-5-PROPIONIC ACID COMPOUNDS AS PPAR AGONISTS USEFUL FOR
THE TREATMENT OF DIABETES**

~~Indolyl Derivatives~~

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

Country	Filing date	Serial No.
Europe	12.09.2002	02020477.2

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Legalization required

180

Signed at Basel, Switzerland

on November 20, 2002

Alfred Binggeli Alfred Binggeli

Uwe Grether Uwe Grether

Hans Hilpert Hans Hilpert

Roland Humm Roland Humm

Hans Iding Hans Iding

Bernd Kuhn Bernd Kuhn

Hans-Peter Maerki Hans-Peter Maerki

Markus Meyer Markus Meyer

Peter Mohr Peter Mohr

Beat Wirz Beat Wirz

Legalization

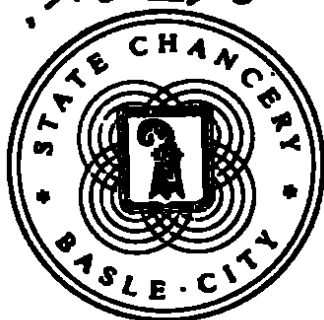
We hereby certify that the signature of the above named

Alfred Binggeli, laboratory assistant
Uwe Grether, Hans Hilpert, Hans Iding, Bernd Kuhn,
Hans-Peter Maerki, Peter Mohr, Beat Wirz,
all chemists
Roland Humm, engineer
Markus Meyer, biologist

in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are
personally known to us, is genuine.

Basle, Switzerland

No. 18918 - 5. Dez. 2002



State Chancery of the
Canton of Basle-City

H. Lauerer
Hanna Lauerer

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 182

180

2020
Bogotá D.C.

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Representante y/o Apoderado(a)
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

REFERENCIA:	Radicación No.	05 21493
	Solicitud Internacional	PCT/GB2003/009819
	Fecha inicio fase nacional	12-04-2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	078
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC

12 1 ABR. 2005


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia